



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOGRÁFICAS DE TRES FAMILIAS
CHILENAS CON SÍNDROME NEVOIDE BASOCELULAR Y COMPARACIÓN
CON SERIES DE OTRAS POBLACIONES.”**

Ángela Castillo Tobar

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Ana Ortega Pinto

TUTORES ASOCIADOS

Dr. Víctor Tirreau Tapia

Dr. Jorge Pinares Toledo

**Adscrito a Proyecto PRI-ODO
Santiago - Chile
2016**



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOGRÁFICAS DE TRES FAMILIAS
CHILENAS CON SÍNDROME NEVOIDE BASOCELULAR Y COMPARACIÓN
CON SERIES DE OTRAS POBLACIONES.”**

Ángela Castillo Tobar

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANO-DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Ana Ortega Pinto

TUTORES ASOCIADOS

Dr. Víctor Tirreau Tapia

Dr. Jorge Pinares Toledo

**Adscrito a Proyecto PRI-ODO
Santiago - Chile
2016**

Con amor para mi familia.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todos quienes me han acompañado en este camino, haciéndolo sin duda más ameno.

A mi familia por su apoyo incondicional, por alentarme a enfrentar los obstáculos y brindarme su amor, valores y preocupación. Gracias madre por acompañarme en esas largas noches de estudio y darme aliento a través de esos cafecitos que llegaban justo a tiempo. Gracias Padre por los consejos y las enriquecedoras conversaciones sobre la vida.

A Cristian, mi compañero de vida, por mostrarme que la vida si es bella e impulsarme a ser mejor persona cada día.

A mis tutores, Dra. Ana Ortega por entregarme sus conocimientos y orientación de manera desinteresada, Dr. Víctor Tirreau y Dr. Jorge Pinares por su disposición a resolver mis dudas y apoyarme en lo que fuese necesario.

A la Dra. Blanca Urzúa y Dra. Iris Espinoza por aportar a este trabajo con sus conocimientos y tiempo.

A Paula por ser una amiga incondicional y enseñarme que las risas si lo curan todo. A Karen, Fabiola, Claudia y Varsovia quienes han compartido este camino conmigo, llenándolo de alegría, amor y apoyo mutuo.

A la Universidad de Chile por formarme profesionalmente y darme las herramientas necesarias para alcanzar mis metas.

INDICE

1	RESUMEN.....	7
2	MARCO TEÓRICO.....	8
3	HIPÓTESIS.....	20
4	OBJETIVO GENERAL.....	20
5	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
6	MATERIALES Y METODOS.....	21
7	RESULTADOS.....	26
8	DISCUSIÓN.....	43
9	CONCLUSIONES.....	51
10	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
11	ANEXOS.....	60
	Anexo A: Criterios diagnósticos de Síndrome Nevoide Basocelular según Evans, 1993 (Evans y cols., 1993).	60
	Anexo B: Criterios Diagnósticos de Síndrome Nevoide Basocelular según Kimonis, 1997 (Kimonis, y otros, 1997).	61
	Anexo C: Criterios diagnósticos de Consenso del Primer Coloquio Internacional del Síndrome Nevoide Basocelular, 2011 (Bree y Shah, 2011).....	62
	Anexo D: Ficha clínica pri-odo.....	63
	Anexo E: Consentimientos y Asentimiento Informado.....	67

1 RESUMEN.

Introducción: El Síndrome Nevoide Basocelular (SNBC) o de Gorlin es una condición autosómica dominante que se caracteriza por el desarrollo de carcinomas basocelulares (CBC), tumores odontogénicos queratoquísticos (TOQ) y fosisas palmo-plantares, entre otras alteraciones. Los TOQ se desarrollan en los huesos maxilares y pueden alcanzar gran tamaño. En diferentes poblaciones del mundo se ha reportado distintas expresiones del síndrome, sin embargo los reportes en población latinoamericana son escasos. El objetivo de este estudio consiste en analizar las características clínicas, imagenológicas y las genealogías de tres familias con Síndrome Nevoide Basocelular y compararlas con series de pacientes de otras regiones del mundo.

Material y Método: Previo consentimiento informado se realizó anamnesis y examen clínico a tres familias con SNBC, incluyendo evaluación de fosisas palmares (FP) y exámenes imagenológicos de los pacientes afectados y sus respectivas familias. Además, se confeccionó las correspondientes genealogías. Posteriormente, la serie de pacientes chilenos se comparó con series provenientes de poblaciones caucásicas, africanas y asiáticas.

Resultados: El rango de edad de las cinco personas afectadas estaba entre 11 y 52 años, con una mediana de 16 años de edad. La proporción hombre/mujer fue de 1:1,5. Los TOQ y FP fueron observadas en todos los pacientes afectados. Sólo los pacientes mayores de 40 años desarrollaron CBC. La localización más frecuente de TOQ fue la zona posterior de la mandíbula. La serie chilena presentó mayores similitudes con la serie de Asia proveniente de Irán, tanto en el porcentaje de pacientes que desarrollaron carcinomas basocelulares como aquellos que presentaron fosisas palmares.

Conclusiones: La serie chilena presenta una alta frecuencia de fosisas palmares, desarrollo más tardío de carcinomas basocelulares que los grupos caucásicos y mayor similitud con las series asiáticas. Estas diferencias podrían deberse a la influencia de los genes supresores de tumor mutados, a los grupos étnicos estudiados y a factores ambientales.

2 MARCO TEÓRICO

Manifestaciones orales de cánceres hereditarios.

Se ha observado a nivel mundial que la mayoría de los cánceres son esporádicos y que se presentan en adultos o adultos mayores. En un porcentaje menor se encuentran los cánceres familiares incluyendo síndromes de cáncer hereditario (Scheuner y cols., 2010). En Chile, el cáncer es la segunda causa de muerte con un 21,8% del total después de las causas cardiovasculares (Medina y Kaempffer, 2001) con una mayor incidencia en el sexo masculino, siendo los cánceres más frecuentes el de próstata en hombres y el de mama en mujeres (Vallebuona, 2012). Aquellos pacientes que presentan formas familiares de cáncer, aun cuando representan un bajo porcentaje respecto de total de los pacientes con cáncer, requieren medidas preventivas más específicas y a edades más tempranas (Aretz, 2010), ya que las lesiones malignas son potencialmente curables si se detectan a tiempo, por lo que la identificación de marcadores es altamente relevante (Woo y Abdelsayed, 2008). En los casos de síndromes asociados a cáncer también se ha descrito mutaciones *de novo* en los pacientes afectados, por lo que la identificación de marcadores clínicos adquiere mayor importancia en estos pacientes.

En varias formas de cáncer familiar como cáncer de colon, piel y mama se han descrito manifestaciones en el territorio maxilofacial que pueden preceder el desarrollo del cáncer, tales como: osteomas, odontomas y dientes supernumerarios asociados a la adenomatosis poliposa familiar, pigmentaciones periorales en el síndrome de Peutz Jeghers, tumor odontogénico queratoquístico en los huesos maxilares en el caso del Síndrome Nevoide Basocelular (SNBC) también llamado Síndrome de Gorlin-Goltz, o fibromas de mucosa oral en la enfermedad de Cowden (Woo y Abdelsayed, 2008). Estas manifestaciones orales preceden el desarrollo de la neoplasia maligna, lo que puede convertir al dentista en el primer profesional que identifica estos signos, facilitando una derivación temprana, lo que implicará una mejor calidad de vida y mayor sobrevida para el paciente. En Chile y en población latinoamericana existe escasa información sobre

la asociación de estas lesiones orales o maxilofaciales en los casos de cáncer familiar.

Como se observa en la **tabla 1**, se han identificado los genes causales de una serie de síndromes asociados a cáncer, entre los cuales la asociación de mutaciones de diferentes genes de la vía Wnt y cáncer de colon está bien establecida. En este grupo, la adenomatosis poliposa familiar (APF) es el mejor caracterizado, definiéndose que cuando se asocia a manifestaciones maxilofaciales se le denomina Síndrome de Gardner (SG). Se ha demostrado que las manifestaciones orales en este síndrome generalmente preceden el desarrollo de la neoplasia maligna.

Tabla1: Manifestaciones maxilofaciales de síndromes asociados a neoplasias malignas (Modificado de Woo y Abdelsayed, 2008).

Síndrome	Marcador orofacial	Neoplasia maligna	Gen identificado
Adenomatosis poliposa familiar o Gardner	Odontomas, osteomas, dientes supernumerarios.	Cáncer colorectal poliposo	Gen supresor de tumor APC
*Callahan N. 2009	Agenesias dentarias múltiples.	Cáncer colorectal no poliposo	Gen supresor de tumor Axina 2
*De Felice 2005 *Almeida 2014	Gránulos de Fordyce en mucosa oral.	Cáncer colorectal no poliposo	Genes de reparación mismatch MLH1 o MSH2
Nevoide Basocelular o Gorlin-Goltz	Tumor odontogénico queratoquístico múltiples en los huesos maxilares.	Carcinoma basocelular	Gen supresor de tumor PTCH
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B	Neuromas mucosos o cutáneos.	Carcinoma medular del tiroides	Protooncogen RET
Enfermedad de Cowden	Pápulas mucosas.	Cáncer de mama	Gen supresor de tumor PTEN
Peutz Jeghers	Máculas melánicas en piel perioral y mucosa oral.	Cáncer gastrointestinal, mama y páncreas	Gen supresor de tumor STK11/LKB1

*: Síndromes recientemente descritos, que aún no tienen un nombre específico.

Síndrome Nevoide Basocelular o Síndrome de Gorlin.

El Síndrome Nevoide Basocelular (SNBC) o de Gorlin corresponde a un síndrome neurocutáneo hereditario, autosómico dominante con alta penetrancia y expresividad variable en el cual se desarrollan múltiples carcinomas de células basales (CBC) a temprana edad (antes de los 20 años), tumores odontogénicos queratoquísticos (TOQ) en los huesos maxilares, fositas palmares (FP) o plantares, anomalías esqueléticas y múltiples neoplasias malignas en el cuerpo (Kimonis y cols., 1997). Además se asocia a déficit cognitivos y problemas del desarrollo en el 5% de los pacientes (Gorlin y Goltz, 1960).

El síndrome fue caracterizado por primera vez en 1960 por Gorlin y Goltz, pero los primeros reportes que se conocen son del año 1894 por Jarisch y White. Sin embargo, hay evidencia arqueológica que demuestra la existencia del SNBC desde el Antiguo Egipto (Satinoff y Wells, 1969).

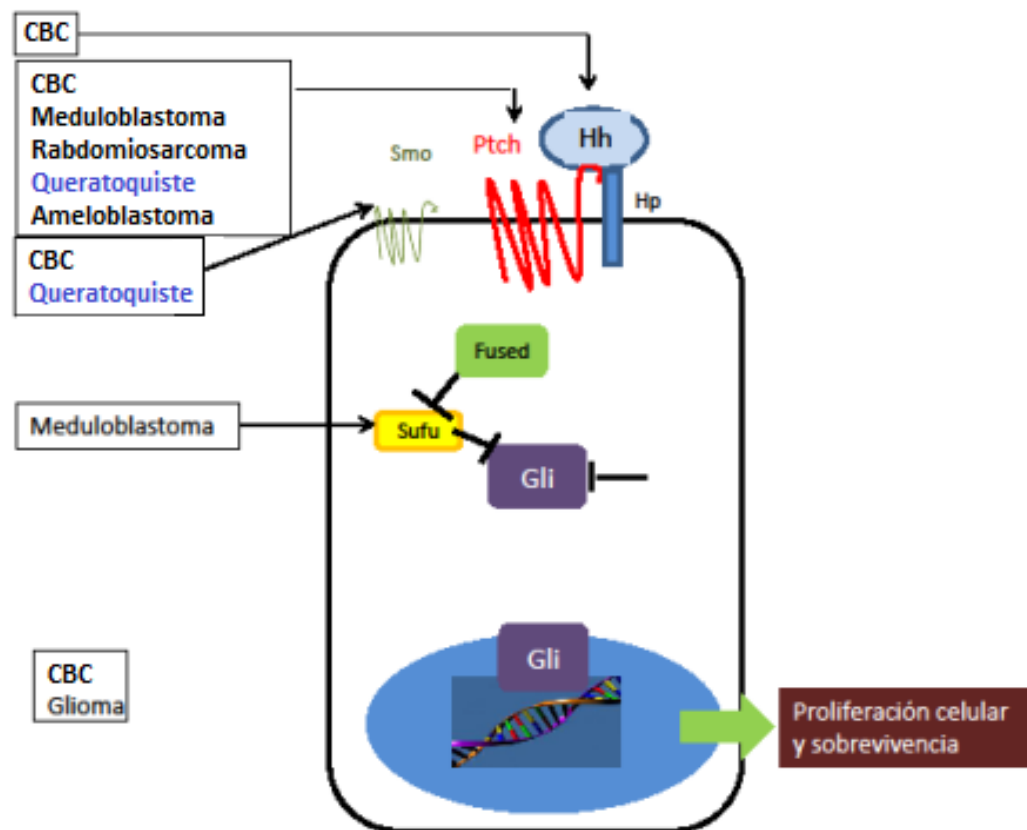
Esta condición se definió en base a criterios mayores y menores, los cuales fueron primero determinados por Evans y cols., en 1993 (Anexo A) y posteriormente modificados por Kimonis y cols., en 1997 (Anexo B) (Kimonis y cols., 1997). En la declaración de consenso del Primer Coloquio Internacional sobre el Síndrome Nevoide Basocelular celebrado el año 2011 (Anexo C), se acordó considerar al meduloblastoma como criterio diagnóstico mayor debido a que su temprana aparición en menores de 2 años (Bree y Shah, 2011) podría constituir un indicador potencial del SNBC (Thalakoti y Geller, 2015), en contraste con la población en general, en los cuales se desarrolla alrededor de los 7-8 años. Además, se determinó que el diagnóstico se realice según la presencia de (1) un criterio mayor y confirmación molecular; (2) dos criterios mayores o (3) un criterio mayor y dos criterios menores.

La prevalencia reportada del SNBC varía entre 1/55.600 a 1/256.000. Afecta a todos los grupos raciales, sin predilección por sexo. La edad diagnóstica promedio es de 20-25 años (Thalakoti y Geller, 2015).

En este síndrome se ha descrito una mutación en un gen supresor de tumor denominado *Patched* (*PTCH1*), ubicado en el cromosoma 9q22.3-q31 (Fardon,

1992) el cual codifica un receptor transmembrana para Sonic Hedgehog (SHH) (Gailani y cols., 1996). La proteína transmembrana participa en la vía de señalización Hedgehog que regula el modelamiento y desarrollo de órganos durante la embriogénesis (Scales y de Sauvage, 2009). La desregulación de la vía de señalización SHH participa en el desarrollo del SNBC y en algunos tumores esporádicos como carcinoma basocelular, meduloblastoma y tumor odontogénico queratoquístico (**Figura 1**). Además juega un importante rol en el desarrollo del esqueleto axial, notocorda, médula espinal, endodermo del intestino, extremidades, crecimiento y ciclo del cabello (Thalakoti y Geller, 2015) y se ha demostrado que participa en el desarrollo dentario y en la formación del paladar secundario, generando detención del desarrollo dentario y fisura palatina en ratones transgénicos (Cobourne y Green, 2012).

Figura 1: Vía de transducción de señales Sonic Hedgehog y patologías asociadas (Modificado de Pasca di Magliano y Hebrok, 2003).



La interacción del ligando SHH con PTCH1 forma un complejo que inhibe la actividad de otra proteína transmembrana llamada SMO y resulta en la modulación del balance entre la proliferación y diferenciación celular. Una mutación en PTCH1 determina una disrupción en la formación del segundo bucle de la proteína transmembrana y SHH no se puede unir. En ausencia de SHH, la inhibición de *Patched* sobre SMO es liberada, resultando en la desregulación de la proliferación y diferenciación celular (Nikolaou y cols., 2012).

Entre el 60-80% de los pacientes con SNBC, sólo una copia del gen *PTCH1* mutado es heredado por la línea germinal causando defectos del desarrollo. En el curso de la vida del individuo la otra copia de *PTCH1* puede ser alterada por mutaciones somáticas como deleciones, inserciones, alteraciones en el sitio de empalme, mutaciones sin sentido y de sentido equivocado causando otras características del síndrome de Gorlin, como los CBC y otros tumores. Otras mutaciones *de novo* del gen *PTCH1* se identificaron en el 20-40% de los pacientes con SNBC sin antecedentes familiares de esta afección (Levanat y cols., 1996).

Los carcinomas de células basales corresponden a la neoplasia maligna de piel más frecuente reportada en Chile (Rivas y cols., 2014). Los casos esporádicos generalmente se observan en individuos mayores de 40 años que han tenido una exposición solar prolongada, sin embargo los casos asociados al SNBC generalmente ocurren desde la adolescencia, por lo que la identificación de manifestaciones tempranas del SNBC, como los TOQ, es de vital importancia para proteger a estos pacientes del sol y realizar controles periódicos.

Los TOQ han sido clasificados recientemente por la OMS como tumores odontogénicos. Estas lesiones presentan morfología de quistes pudiendo llegar a comprometer extensas regiones de los huesos maxilares con alta tendencia a recidivar. Se ha visto que los pacientes con SNBC presentan estos tumores maxilares a temprana edad, como promedio a los 12 años (Kadlub y cols., 2013) o múltiples TOQ en los huesos maxilares, mientras que los casos esporádicos de TOQ generalmente son únicos y se presentan en individuos entre la segunda y cuarta década (Kolokythas y cols., 2007). Junto con esto se ha observado que los TOQ esporádicos presentan mutaciones diferentes en el gen *Patched* a las

observadas en el SNBC (Kadlub y cols., 2013) o que presentan mutaciones en genes como SMO, que también participa en la vía de transducción de señales SHH (Rui y cols., 2014).

Tanto los odontomas como los queratoquistes son los tumores odontogénicos más frecuentemente reportados en series chilenas (Ochsenius y cols., 2002). Generalmente, estas lesiones se desarrollan antes que las lesiones malignas, por lo que el odontólogo puede tener un rol fundamental en la valoración de estas lesiones para una derivación temprana de los pacientes, tanto a médicos como a biólogos moleculares para el estudio genético. Si bien, los casos de cáncer hereditario reportados en la literatura son escasos, en nuestro país no contamos con reportes sobre la presentación y desarrollo de las anomalías maxilofaciales en familias con Síndrome Nevoide Basocelular y sabemos que se han reportado diferencias entre distintas poblaciones respecto de la edad en que se desarrollan los carcinomas basocelulares, por lo que este estudio será de gran relevancia para las familias afectadas, permitiendo controles de los pacientes, para prevenir o realizar diagnóstico precoz de tumores en ellos.

Tumor Odontogénico Queratoquístico.

El Tumor Odontogénico Queratoquístico (TOQ), anteriormente llamado queratoquiste odontogénico, corresponde a un tumor benigno que se desarrolla a partir de epitelio odontogénico, uni o multiquístico, con un potencial comportamiento agresivo, infiltrativo y de alta recurrencia (Madras y Lapointe, 2008). Posee una membrana característica de epitelio estratificado paraqueratinizado. En el año 2005 se realizó la reclasificación de esta lesión, por la Organización Mundial de la Salud, como tumor debido a su comportamiento neoplásico. La mayoría de los TOQ se presentan aislados, no asociados al SNBC y estos son llamados esporádicos.

Los TOQ esporádicos se presentan generalmente entre la segunda y cuarta década, mientras que los TOQ asociados al síndrome de Gorlin suelen aparecer en la primera década, con un aumento en la incidencia entre la segunda y tercera década. Afecta preferentemente a hombres caucásicos y se encuentran con mayor prevalencia en la mandíbula, especialmente en la parte posterior del cuerpo, rama y ángulo mandibular. Habitualmente se presenta de manera asintomática con o sin

perforación de tablas óseas, desplazamiento dentario e impactación dental. Al infectarse se pueden observar síntomas y signos como inflamación, dolor y secreción purulenta. Las recurrencias reportadas de los TOQ varían entre el 25% al 60% (Sapp y cols., 2004), mientras que cuando se asocia SNBC esta aumenta a un 82% (Dominguez y Keszler, 1988).

Al estudio radiográfico se observa generalmente un área radiolúcida de bordes bien delimitados y condensados, unilocular o multilocular (Boffano y cols., 2010; Buckley y cols., 2012; Kaczmarzyk y cols., 2012; Liu y cols., 2012; Shimamoto y cols., 2011). También pueden observarse bordes difusos si la lesión se encuentra infectada. Para evaluar la perforación de las tablas óseas o posible invasión de los tejidos blandos, se sugiere utilizar resonancia magnética o tomografía computada (Grasmuck y Nelson, 2010).

Se ha propuesto tres mecanismos de recurrencia de los TOQ (Brannon, 1976)

- i. Remoción incompleta de la cápsula quística.
- ii. Crecimiento de un nuevo quiste producto de un quiste satélite o restos odontogénicos dejados después de una cirugía.
- iii. Crecimiento de un nuevo quiste en un área adyacente que es interpretado como una recidiva.

Dentro de los tratamientos existen dos aproximaciones (Morgan y cols., 2005)

1. Conservador: marsupialización o descompresión, enucleación simple, enucleación con curetaje periférico (mecánico o químico), descompresión seguida de enucleación.
2. Agresivo: resección marginal, resección en bloque y hemimaxilectomía o hemimandibulectomía.

Factores a considerar en la elección del tratamiento son la edad y condición sistémica del paciente, localización, tamaño y número de las lesiones, si involucra tejidos blandos, historia de tratamiento previo y la variación histológica de la lesión. La meta es escoger un tratamiento con la menor posibilidad de recidiva y morbilidad

para el paciente, pero que permita la remoción completa del tejido patológico. Debido a esto, tradicionalmente se han propuesto pautas para la elección de tratamiento (Cadena y cols., 2010; Kaczmarzyk y cols., 2012):

- a) En pacientes cuyas lesiones son de menor tamaño se prefiere el manejo mediante: enucleación de la lesión, curetaje periférico y aplicación de soluciones adyuvantes en las paredes cavitarias (Iwai y cols., 2011).
- b) En pacientes con lesiones de mayores longitudes se propone la descompresión previa a la enucleación, ya que permite la disminución tanto del tamaño del tumor, como de la extensión de la cirugía y su morbilidad (Boffano y cols., 2010; Grasmuck y Nelson, 2010); Kaczmarzyk y cols., 2012; Tonietto y cols., 2011).
- c) Lesiones cuyas dimensiones producen una ruptura de las corticales óseas afectando tejidos blandos debiesen ser manejadas con una terapéutica radical, ya que es considerada como una lesión agresiva lo que conlleva un grado de recurrencia mayor (Boffano y cols., 2010; Liu y cols., 2012). Los rangos de recurrencia según tratamiento son: en casos de resección 0%, solo enucleación 17% a 56% y 1% a 8,7 % en casos tratados con enucleación combinado con descompresión, marsupialización, osteotomía periférica, aplicación de solución de Carnoy o nitrógeno líquido (Blanas y cols., 2000; Stoelinga, 2001; Schmidt y Pogrel, 2001; Nakamura y cols., 2002; Chow, 1998; Irvine y Bowerman, 1985; Pogrel y Jordan, 2004).

El tratamiento por descompresión permite conservar estructuras anatómicas y facilita la labor de enucleación quística, sin embargo, está contraindicado en los casos donde el TOQ está ubicado en zonas altas de procesos condilares que necesitan desarticulación y resección, o en TOQ que comprometen el borde inferior de la mandíbula con poca o nula probabilidad de preservación de la continuidad mandibular (Meiselman, 1994).

Carcinoma de Células Basales.

La principal característica del SNBC es la presencia de múltiples CBC. Sin embargo, hay pacientes con el síndrome que no desarrollan CBC en toda su vida. En los pacientes con SNBC estas lesiones pueden aparecer a la edad de 2-3 años, pero generalmente se desarrollan entre la pubertad y los 35 años (Thalakoti y Geller, 2015). Se ha diagnosticado CBC al 90% de los caucásicos con SNBC a la edad de 40 años o más, pero solo el 40% de los pacientes africanos con SNBC ha desarrollado CBC a todas las edades (Titinchi y cols., 2013)

Los CBC clínicamente se presentan como una mácula de color piel a color marrón claro, varía en número y su tamaño puede variar entre 1 a 10mm. A menudo involucran cara, espalda y pecho, y raramente son vistos bajo la cintura o piernas (Safronova y cols., 2010). Hay una fuerte relación con la exposición al sol y pigmentación de la piel y raramente es localmente agresivo. En pacientes con el SNBC, la exposición a radioterapia a temprana edad, por ejemplo en el tratamiento de meduloblastoma, aumenta la probabilidad de desarrollar CBC (Balasundram y cols., 2010).

Dado que el número de CBC aumenta con la edad, y en ocasiones puede ser fatal, es deseable detectarlo en estadios tempranos (Fujii y Miyashita, 2014).

Fositas palmo plantares.

Las fositas palmo plantares son lesiones benignas asintomáticas (Barankin y Goldenberg, 2012), las cuales se observan en el 30-65% de los pacientes con SNBC a la edad de 10 años y en el 85% de los pacientes a la edad de 20 años (Lo Muzio, 2008). Clínicamente se presentan de manera asimétrica, de color piel, rosado o rojo. Poseen entre 2-3 mm de diámetro y 1-3 mm de profundidad (Pereyra y cols., 2010). La presencia de 3 o más fositas constituye un criterio diagnóstico mayor en SNBC (Gorlin, 2004). Son más comúnmente observadas en las palmas de las manos (70%) que en las plantas de los pies (30%) y se evidencian fácilmente al sumergir las manos en agua por 10 min (Thalakoti y Geller, 2015) o pincelar las palmas con azul de toluidina (Reichart y Philipsen, 2000). En un estudio realizado en Australia el 80 % de los pacientes presentaba

tanto fositas palmares como plantares, de estos el 20% presentaba únicamente fositas en la palmas, mientras que el 2 % de los pacientes presentaba fositas sólo en las plantas de los pies, lo que sugiere que poco se gana con la búsqueda de fositas plantares si no se observan en las palmas (Shanley y cols., 1994). Histológicamente, corresponden a defectos del estrato córneo, el cual se encuentra total o parcialmente ausente. Se observa un delgado estrato granuloso, vacuolización del estrato espinoso y papilas dérmicas irregulares (Gorlin, 2004).

Se puede encontrar fositas en pacientes con otras enfermedades tales como psoriasis, queratosis punctata, enfermedad de Darier, hamartoma folicular generalizado y acropigmentación reticulada de Kimura (Jackson y Nesbitt, 2008).

Manejo de pacientes con SNBC.

Los pacientes afectados por el síndrome deben tener un riguroso control desde edades tempranas debido a que presentan un aumento de la incidencia de tumores y otras complicaciones a medida que crecen, por ello, se hace necesario establecer un protocolo de seguimiento multidisciplinario (**Tabla 2**) que permita un diagnóstico precoz y un correcto manejo, que logre prevenir las complicaciones potencialmente graves derivadas de esta enfermedad (Roncalés y cols., 2014).

Tabla 2: Propuesta de protocolo para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con Síndrome de Gorlin en edad pediátrica (Modificada de Roncalés y cols., 2014)

Estudios al diagnóstico	Seguimiento
Exploración neurológica	Examen neurológico (cada 6 meses hasta los 3 años, luego anual)
Resonancia magnética cerebral	Resonancia magnética anual hasta los 3 años, luego bianual
Radiografía craneal, si no hay diagnóstico definitivo*	
Inspección cutánea	Consulta en dermatología hasta la pubertad, o antes si se sospecha de malignización de la lesiones

Radiografía mandibular (>8 años)	A partir de los 8 años, radiografía mandibular anual. Control si aparecen quistes en cirugía Maxilofacial
Estudio genético**	
Analítica con niveles de vitamina D	Consulta si se sospecha de otras anomalías menos frecuentes (como oftalmológicas o renales)
Radiografía de la parrilla costal si no hay diagnóstico definitivo***	
Radiografía de la columna vertebral	Controles radiográficos de la columna vertebral si está alterada o clínica
Ecografía cardíaca	Controles ecográficos anuales
Ecografía pélvica en mujeres a partir de la menarquia o de los 18 años	Controles ecográficos si está alterada o clínica

* Sería útil para investigar posible calcificaciones en el sistema nervioso central para corroborar el diagnóstico. No se recomienda seguimiento.

** Búsqueda de la mutación del gen PTCH1.

*** Sería útil para investigar costillas bifidas y otras malformaciones. No se recomienda seguimiento.

Recientemente se ha publicado un tratamiento con el fármaco Vismodegib aprobado el año 2012 por la FDA para tratamiento de pacientes con carcinomas basocelulares localmente avanzados y con metástasis. Este fármaco es inhibidor de la vía SHH, se administra por vía oral en dosis de 150 mg/día. Entre los efectos adversos se ha reportado alopecia, alteraciones en la sensación del gusto, calambres musculares y problemas gastrointestinales (Tang y cols., 2012). Es un fármaco potencialmente teratógeno, por lo que su uso está contraindicado en adultos sin control de la natalidad.

El año 2014 se publicó los resultados de un ensayo clínico en que se trató a 6 pacientes adultos con SNBC con Vismodegib. Seis pacientes presentaban TOQ. De estos, 4 experimentaron una disminución del tamaño de estas lesiones y 2 de ellos no tuvieron cambios. No se produjo crecimiento ni nuevos TOQ en ninguno de los pacientes (Ally y cols., 2014). Cabe destacar que este tratamiento nunca se

ha utilizado a la fecha en niños, por lo que se desconoce el efecto en este grupo etario.

Síndrome Nevoide Basocelular en diferentes poblaciones.

Varios estudios muestran que hay diferencias en la prevalencia de las distintas características clínicas presentes en el SNBC. En un estudio retrospectivo realizado en la población sudafricana, donde se analizaron 15 pacientes con diagnóstico de SNBC, de los cuales 2 eran de origen étnico africano, 7 eran étnicamente mixtos y 6 caucásicos, se obtuvo como resultado una predilección del síndrome por el sexo masculino en una relación de 2:1. En relación a los TOQ, estos se presentaron en el 100% de los pacientes y se desarrollaban principalmente en la mandíbula, región molar y rama. Las fositas palmo plantares se presentaron en el 26,7 % de los pacientes y los carcinomas basocelulares en el 20% (Titinchi y cols., 2013). En comparación con estudios de otros países, hubo una baja frecuencia de CBC similar a lo que ocurrió en un estudio realizado en Japón a 25 pacientes con diagnóstico de SNBC, donde la incidencia de carcinoma basocelular fue de un 28%, lo cual es consistente con la baja frecuencia de CBC presente en Japón (Shimada y cols., 2013).

Kimonis realizó un estudio en pacientes americanos, encontrando una diferencia en la frecuencia de CBC entre americanos blancos y africanos con SNBC. De 90 pacientes americanos blancos, 71 tenían CBC al momento del estudio, mientras que de las 13 personas afroamericanas, sólo uno presentaba CBC (Kimonis y cols., 1997). Resultados similares fueron encontrados por otros autores quienes sugieren que la pigmentación de la piel sería un factor protector para el desarrollo de carcinoma basocelular (Goldstein y cols., 1994; Ahn y cols., 2004; Lo Muzio, 2008; Endo y cols., 2012).

Frente a estos antecedentes y el escaso número de reportes en población latinoamericana del SNBC nos planteamos registrar y comparar las características clínicas y radiográficas de tres familias chilenas con SNBC, con series de otras poblaciones del mundo.

3 HIPÓTESIS.

Los pacientes con Síndrome Nevoide Basocelular pertenecientes a tres familias chilenas tienen similares frecuencias de fositas palmares, carcinomas basocelulares, características radiográficas maxilares y herencia que las series de pacientes de otras regiones del mundo.

4 OBJETIVO GENERAL.

Caracterizar la presentación clínica, radiográfica y herencia del Síndrome Nevoide Basocelular en cinco pacientes pertenecientes a tres familias chilenas y compararlas con series de pacientes de otras regiones del mundo.

5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Describir las características clínicas y radiográficas de Tumores Odontogénicos Queratoquísticos de pacientes chilenos con Síndrome Nevoide Basocelular.
2. Determinar la presencia de Fositas Palmares y registrar la presencia de Carcinomas Basocelulares en pacientes chilenos con Síndrome Nevoide Basocelular.
3. Confeccionar las genealogías de las familias chilenas afectadas con el síndrome Nevoide Basocelular
4. Comparar el porcentaje de pacientes con Síndrome Nevoide Basocelular que presentan Tumores Odontogénicos Queratoquísticos, Carcinomas Basocelulares y Fositas Palmares en población chilena y de otras regiones del mundo.

6 MATERIALES Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO:

Descriptivo, serie de casos transversal.

UNIVERSO:

Los pacientes invitados a participar de este estudio fueron pacientes chilenos con diagnóstico de Síndrome Nevoide Basocelular (Síndrome de Gorlin- Goltz) o en estudio para confirmar el diagnóstico. A los participantes y/o sus tutores se les solicitó consentimiento informado autorizado por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

Este trabajo fue adscrito al Proyecto PRI-ODO titulado “Caracterización de manifestaciones orales, máxilo faciales e identificación de mutaciones descritas en pacientes con tumores familiares. Un paso a la prevención y tratamiento”.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

El muestreo correspondió al tipo por conveniencia no probabilístico.

JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Debido a la escasa prevalencia del Síndrome Nevoide Basocelular y a la dificultad de determinar qué porcentaje de estos pacientes accederían a participar del estudio, el tamaño de la muestra se determinó por conveniencia.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se incluyó en este estudio pacientes con:

- Diagnóstico de Síndrome Nevoide Basocelular como únicos integrantes de su familia o que forman parte de familias con el síndrome.
- Pacientes que firmaron el consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Personas que no autorizaron su participación a través del consentimiento informado.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

Paciente con Síndrome Nevoide Basocelular: se consideraron en este grupo pacientes que cumplen con los criterios de Kimonis 1997 (Anexo A).

PROCEDIMIENTOAspectos éticos.

Se solicitó consentimiento informado a los pacientes con SNBC confirmados o en estudio por posible SNBC incluyendo a padres y hermanos. En caso de menores de edad se solicitó consentimiento informado al tutor responsable y a los niños entre 11 y 17 años se les solicitó asentimiento informado. Cabe señalar que el protocolo utilizado cumple con las guías de Helsinki.

Diagnóstico de Síndrome Nevoide Basocelular.

Se realizó cuando el paciente presentó 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores según lo descrito por Kimonis en el año 1997.

Examen Clínico Odontológico.

A cada paciente que firmó consentimiento informado y que ingresaron a este estudio se les realizó anamnesis, examen clínico extra e intraoral con instrumental de examen de rutina (espejo, sonda y pinza) con el objetivo de registrar edad y sexo de los afectados, antecedentes de macrocefalia, estado de mucosa, piel perioral, número y estructura de piezas dentarias, número de caries, fositas palmares, nevos basocelulares, fibroma de ovario, uñas hipoplásicas, paladar fisurado, úvula bífida y fosas labiales. Este examen se realizó en la Clínica de medicina Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. La anamnesis fue dirigida a recabar antecedentes familiares de cáncer de piel, paladar fisurado y otras alteraciones consideradas dentro de los criterios de Kimonis incluidas en la Ficha Clínica (Anexo D).

Evaluación de fositas palmares.

Se pinceló una de las palmas de las manos con azul de toluidina al 0,5% (Reichart y Philipsen 2000) y se tomó una fotografía. Posteriormente se limpió la mano del

paciente con alcohol al 70% hasta retirar todo el remanente de tinción. En las fotografías se evaluó la presencia de fositas palmares.

Examen imagenológico maxilofacial.

Los pacientes y familiares cercanos que requirieron estudio imagenológico para evaluar la presencia de TOQ fueron atendidos en el Servicio de Imagenología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile para estudio con radiografías panorámicas. En los casos en que los pacientes ya contaban con radiografía panorámica de sus maxilares, la evaluación de los TOQ se realizó en estas imágenes. En las radiografías se analizó número y localización de TOQ, dientes supernumerarios, dientes impactados, agenesias, taurodontismo, dislaceraciones e hiperplasia de procesos coronoides. Además, se ofreció realizar un estudio de la zona maxilofacial a través de Resonancia Magnética (RM) complementada con Tomografía Computada Helicoidal Multicorte (TC) en el Instituto de Neurocirugía.

Confección de genealogías.

Las genealogías se construyeron a partir de la historia familiar relatada durante la entrevista del probando o de sus progenitores que firmaron el consentimiento de participación. Una vez que se examinó el mayor número de pacientes en el grupo familiar se confeccionó la genealogía, mediante el uso del programa computacional PROGENY 5 [www.progeny2000.com].

Series de SNBC empleadas en la comparación con la presente serie.

Para la comparación de la presente serie con otros reportes, se escogió publicaciones de revistas indexadas provenientes de distintas regiones del mundo. Se seleccionó series en que se incluyera evaluación de TOQ, fositas palmares y CBC. En todas estas series la evaluación de TOQ se realizó con radiografías panorámicas y estudio histopatológico, igualmente los carcinomas basocelulares fueron evaluados con biopsia. En todas las publicaciones elegidas las fositas palmares se determinaron por inspección visual.

Las series seleccionadas fueron:

Australia, Oceanía: Susan Shanley y cols. 1994. 118 casos de pacientes con SNBC derivados por dermatólogos, cirujanos plásticos, cirujanos orales, oftalmólogos y oncólogos de Australia y Nueva Zelanda que fueron contactados por los investigadores (Shanley y cols., 1994).

Estados Unidos, Norteamérica: Virginia Kimonis y cols. 1997. 105 casos de pacientes con SNBC de un estudio prospectivo en el National Institutes of Health iniciado el año 1985 (Kimonis y cols., 1997).

España, Europa: Silvia Ronsón y cols. 2009. 7 casos de pacientes con SNBC, estudio retrospectivo en un periodo de 16 años en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, en el Hospital Universitario de la Princesa, Madrid (Rosón y cols., 2009).

Irán, Asia: Ataollah Habibi y Hamid Jafarzadeh 2010. 19 casos de pacientes con SNBC estudiados en un período de 17 años en la Universidad de Ciencias Médicas de Mashhad Irán (Habibi y Jafarzadeh, 2010).

Japón, Asia: Yasuyuki Shimada y cols. 2013. 25 casos de pacientes con SNBC provenientes del Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario de la Facultad de Odontología de Tokyo (Shimada y cols., 2013).

Sudafrica, Africa: Fadi Titinchi y cols. 2013. 15 casos de pacientes con SNBC, estudio retrospectivo en un período de 40 años en Departamentos de Cirugía Oral, Patología y Radiología de dos hospitales de Ciudad del Cabo (Titinchi y cols., 2013).

Dinamarca, Europa: Anne Larsen y cols. 2014. 17 casos de pacientes con SNBC, estudio retrospectivo en un periodo de 19 años en el Departamento de Dermatología y Alergia o en el Departamento de Cirugía Plástica, Hospital Universitario Odense, Denmark (Larsen y cols., 2014).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

La muestra correspondió a una recopilación de todos los casos detectados con diagnóstico de Síndrome Nevoide Basocelular en el tiempo del estudio.

Los datos obtenidos fueron organizados en tablas de frecuencia. Las características clínicas y radiográficas de los pacientes con SNBC fueron analizadas mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central, mediana, promedio y porcentaje y con medida de dispersión, rango.

El cotejo de los resultados de este estudio con los obtenidos por las series seleccionadas de otros países, se realizó a través de la comparación de promedio de edad, proporción hombre:mujer y porcentajes de CBC, TOQ y FP.

7 RESULTADOS

En este estudio se incluyeron cinco pacientes con diagnóstico de SNBC. De los cinco casos dos corresponden a hombres y tres a mujeres. La proporción hombre/mujer fue de 1:1,5.

El rango de edad de las 5 personas afectadas se encontraba entre 11 y 52 años, con una mediana de 16 años de edad y un promedio de 27,8 años. En los individuos de sexo masculino el rango de edad fue de 13 a 16 años con una mediana de 14,5 años. En los pacientes de sexo femenino el rango de edad iba desde los 11 a 52 años con una mediana de 47 años. En la **tabla 3** se expresa el promedio de edad por sexo.

Tabla 3: Descripción de los casos con SNBC por sexo y edad promedio.

	Edad Promedio
Hombres	14,5
Mujeres	36,6

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS TRES FAMILIAS CHILENAS CON SNBC.

Familia 1: Al probando de esta familia, paciente FAM1.III.3 de sexo masculino se le realizó una biopsia de una lesión del maxilar superior derecho a los 11 años de edad, la cual se diagnosticó como TOQ y el patólogo sugirió descartar Síndrome Nevoide Basocelular. Este mismo paciente a los 13 años de edad, acudió a la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile debido a una infección bucal. Al examen intraoral se pudo apreciar la presencia de un área eritematosa en fondo de vestíbulo superior izquierdo de donde salía un exudado consistente con pus. En el estudio imagenológico se encontró cuatro áreas radiolúcidas de bordes bien delimitados, tanto en maxilar como mandíbula, que fueron biopsiadas y también

diagnosticadas como TOQ. Se invitó a participar a la familia en el estudio previo consentimiento o asentimiento informado. Además al examen físico extraoral se pudo apreciar presencia de fositas palmares muy evidentes al pincelar con azul de toluidina en el probando. En la entrevista a los padres y durante la anamnesis estos informaron de un diagnóstico de macrocefalia durante el 1° año de vida del afectado. Frente a la presencia de dos criterios mayores de Kimonis: Tumores odontogénicos queratoquísticos múltiples en menor de 20 años y fositas palmares, más un criterio menor: historia de macrocefalia el primer año de vida, se diagnosticó Síndrome Nevoide Basocelular en este paciente. Se examinó clínica y radiográficamente al resto de los integrantes de esta familia: padre, madre y 3 hermanos de 9, 14 y 16 años los cuales no presentaron lesiones óseas compatibles con TOQ en las radiografías panorámicas, ni presencia de fositas palmares al pincelar con azul de toluidina, por lo que se consideraron negativos para el diagnóstico de SNBC. Los padres del menor relataron cáncer de estómago en el abuelo materno quién falleció y cáncer de colon en la abuela paterna quien se encontraba viva al momento del registro de estos datos.

Familia 2: Después de realizar el diagnóstico histopatológico de dos Tumores Odontogénicos Queratoquísticos a la paciente de sexo femenino de 11 años de edad, se invitó a la familia a una evaluación para descartar o corroborar el Síndrome Nevoide Basocelular y a participar del estudio previo consentimiento o asentimiento informado. Se procedió al examen clínico de la paciente y en la anamnesis la madre relató que fue operada de fibroma de ovario con confirmación histopatológica. Al examen extraoral presentaba fositas palmares. En el examen radiográfico se observó múltiples lesiones quísticas en ambos maxilares. Debido a la presencia de dos criterios mayores de Kimonis: Tumores odontogénicos queratoquísticos múltiples en menor de 20 años y fositas palmares, más un criterio menor: fibroma ovárico se diagnosticó Síndrome Nevoide Basocelular en esta paciente. Se examinó a otros 2 integrantes de esta familia: madre y hermana de 6 años, las cuales no presentaban lesiones en los huesos maxilares estudiados con radiografías panorámicas, tampoco presentaron fositas palmares, ni ningún otro signo del síndrome.

Familia 3: Se invitó a participar de este estudio a 6 integrantes de esta familia, acudiendo 3 de ellos de 16, 47 y 52 años, todos diagnosticados previamente con Síndrome Nevoide Basocelular, quienes accedieron a participar y firmaron consentimiento o asentimiento informado. Se encuentran actualmente en tratamiento en el hospital San Juan de Dios y Sótero del Río en donde se les diagnosticó el síndrome. Las dos hermanas de 47 y 52 años ya han sido operadas en varias ocasiones con tratamiento conservador tipo descompresión por TOQ en sus huesos maxilares. Adicionalmente, ambas han presentado numerosos carcinomas basocelulares y relataron haber sido intervenidas quirúrgicamente por fibromas de ovario. El menor de 16 años fue recientemente operado de TOQ y hasta la fecha no ha presentado carcinomas basocelulares.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOGRÁFICAS DE PACIENTES CHILENOS CON SÍNDROME NEVOIDE BASOCELULAR.

La **tabla 4** resume las características clínicas individuales encontradas en estos cinco pacientes, mientras que la **tabla 5** contiene la frecuencia y porcentaje de estas características distribuidas por sexo. Cabe señalar que en ninguno de los participantes se encontró uñas hipoplásicas, paladar fisurado, úvula bífida y fosas labiales.

Tabla 4: Características clínicas de los cinco pacientes con SNBC pertenecientes a tres familias chilenas.

Características Clínicas	Familia 1	Familia 2	Familia 3		
	FAM1.III.3	FAM2.III.2	FAM3.III.10	FAM3.II.3	FAM3.II.1
Edad	13	11	16	47	52
Sexo	M	F	M	F	F
Macrocefalia	si	N.D	N.D	N.D	N.D
Fositas palmares	si	si	si	si	si
Nevos basocelulares	no	no	no	si	si
Fibroma de ovario	N.A	si	N.A	si	si
Uñas hipoplásicas	no	no	no	no	no
Paladar fisurado	no	no	no	no	no
Úvula bífida	no	no	no	no	no
Fosas labiales	no	no	no	no	no

N.D: No determinado; N.A: No aplica debido a sexo de los pacientes.

Tabla 5: Características clínicas por sexo de cinco pacientes chilenos con SNBC.

Características Clínicas	Hombres		Mujeres		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Macrocefalia	1	50	0	0	1	20
Fositas palmares	2	100	3	100	5	100
Nevos basocelulares	0	0	2	67	2	40
Fibroma de ovario	N.A	N.A	3	100	3	100
Uñas hipoplásicas	0	0	0	0	0	0
Paladar fisurado	0	0	0	0	0	0
Úvula bífida	0	0	0	0	0	0
Fosas labiales	0	0	0	0	0	0

N.A: No aplica debido a sexo de los pacientes.

En relación a las características radiográficas, no se encontraron en estos pacientes dientes supernumerarios, agenesias, taurodontismo ni hiperplasia de proceso coronoides (**Tabla 6**).

Tabla 6: Características radiográficas de tres familias chilenas con SNBC.

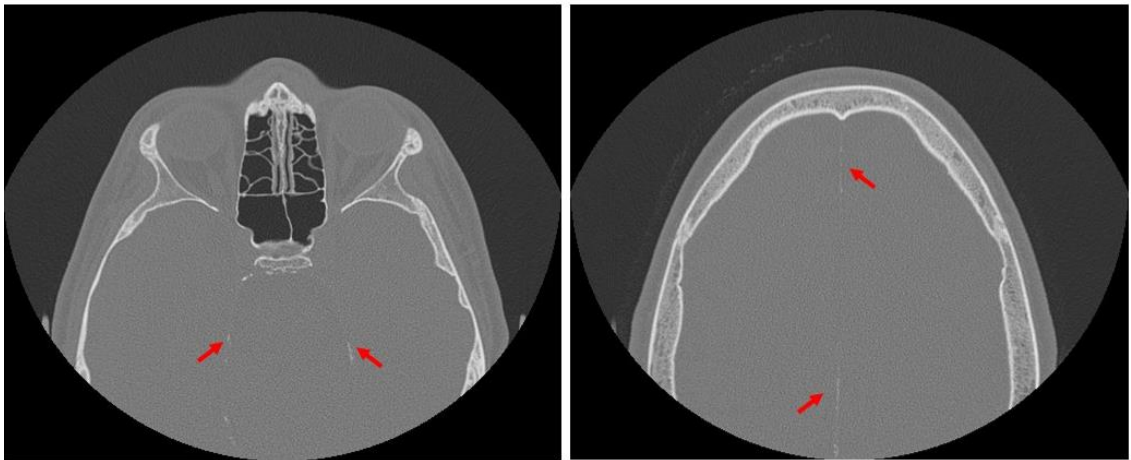
	Familia1	Familia 2	Familia 3		
	FAM1.III.3	FAM2.III.2	FAM3.III.10	FAM3.II.3	FAM3.II.1
Número de TOQ actuales	4	3	1	1	1
Localización del TOQ					
Maxilar	C/M	C			
Mandíbula	M/M-R	I/M	C-PM	R	PM-M
Cambios dentarios					
Supernumerarios	no	no	no	N.A	N.A
Dientes impactados	si	si	si	N.A	N.A
Agenesias	no	no	si	N.A	N.A
Taurodontismo	no	no	no	N.A	N.A
Dislaceraciones	si	no	no	N.A	no
Hiperplasia de proceso coronoides	no	no	no	no	no

I: Incisiva; C: Canina; PM: Premolar; M: Molar; R: Rama; N.A: No aplica debido a múltiples exodoncias.

Al paciente FAM3.III.10 se le realizó además un estudio con RM complementado con TC. En la TC se observó calcificación de la hoz del cerebro y

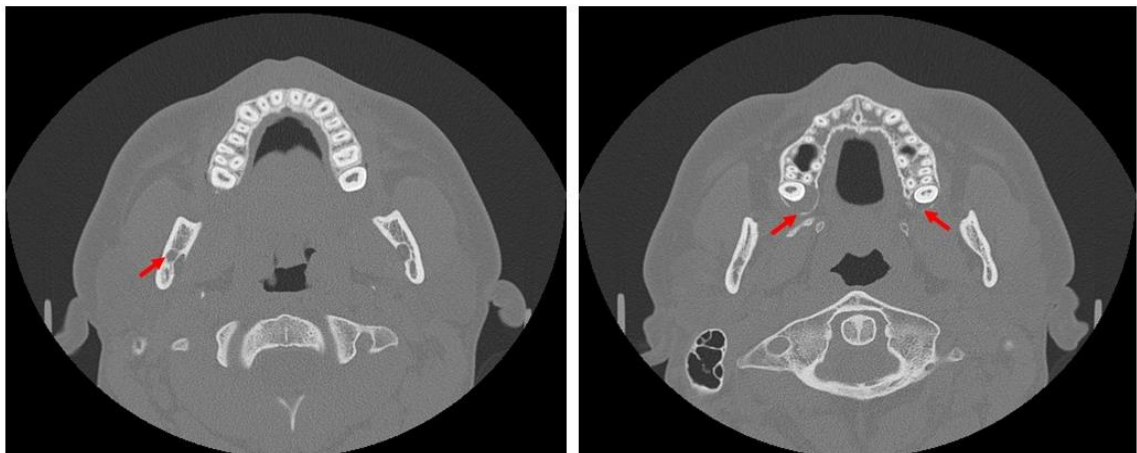
del tentorio del cerebelo (**Figura 2**). Este estudio imagenológico permitió observar otras tres lesiones: una posible lesión quística a nivel del diente 1.8, un discreto cambio de señal en relación al saco pericoronario del diente 2.8 y un discreto cambio de señal ubicado en la rama mandibular del lado derecho a nivel lateral del foramen mandibular, que no habían sido detectados en las radiografías panorámicas (**Figura 3 y 4**).

Figura 2: Tomografía Computada Helicoidal Multicorte paciente Fam3.III.10. Corte axial.



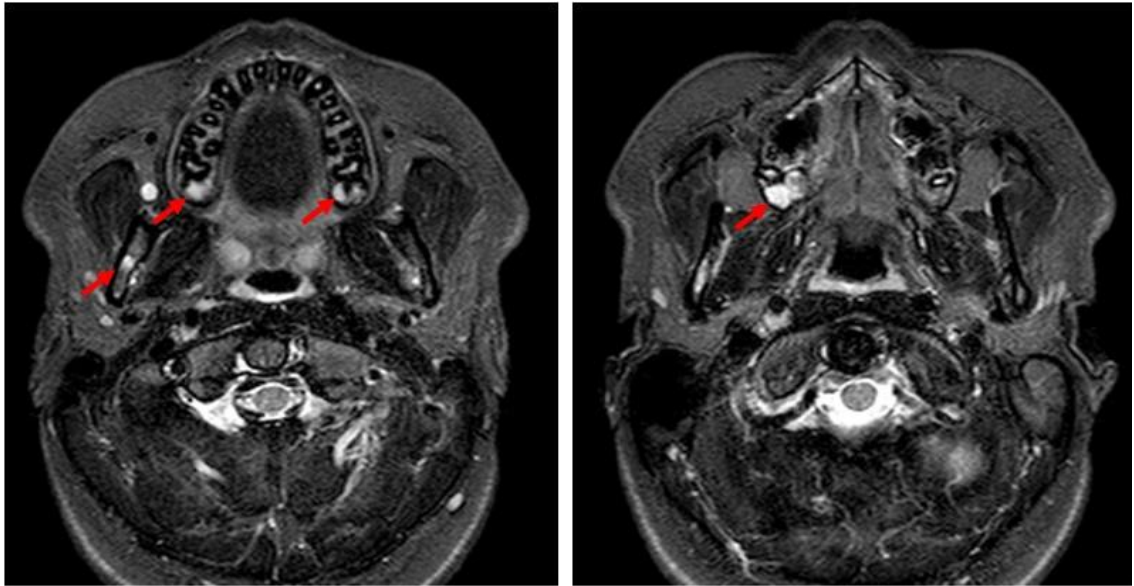
En la imagen de la izquierda se observa calcificación del tentorio del cerebelo. En la imagen de la derecha se observa calcificación de la hoz del cerebro.

Figura 3: Tomografía Computada Helicoidal Multicorte paciente Fam3.III.10. Corte axial.



Las flechas rojas señalan la ubicación de tres lesiones quísticas compatibles con TOQ.

Figura 4: Resonancia Magnética paciente Fam3.III.10. Corte axial.



Las flechas rojas señalan la ubicación de tres lesiones quísticas compatibles con TOQ.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS y RADIOGRÁFICAS DE TUMORES ODONTOGÉNICOS QUERATOQUÍSTICOS EN PACIENTES CHILENOS CON SNBC.

En relación a las características clínicas de los tumores odontogénicos queratoquísticos, en ninguno de los casos se observó expansión clínica evidente de los huesos maxilares. En los pacientes FAM1.III.3 y FAM2.III.2 se observó inflamación de tejidos blandos y dolor asociados a un TOQ infectado con secreción purulenta a través de la mucosa oral. En el caso del paciente Fam3.III.10 se observó clínicamente desplazamiento de los dientes 4.4 y 4.2. En las dos pacientes adultas los TOQ no se asociaron a signos clínicos ni a sintomatología.

Todos los pacientes de la muestra presentaron TOQ. El diagnóstico radiográfico de los TOQ se realizó en las radiografías panorámicas con las que se contaba al momento de ingresar al estudio (**Figuras 5-9**). En ellas se observó el número de TOQ identificando un total de diez lesiones distribuidas en cinco pacientes. El rango de frecuencia varió de uno a cuatro TOQ por paciente, con una mediana de uno y un promedio de dos. Se presentaron en mayor número en

hombres, de los diez TOQ, cinco fueron encontrados en los dos pacientes de sexo masculino, el primero presentó un TOQ y el segundo cuatro, con una mediana 2,5.

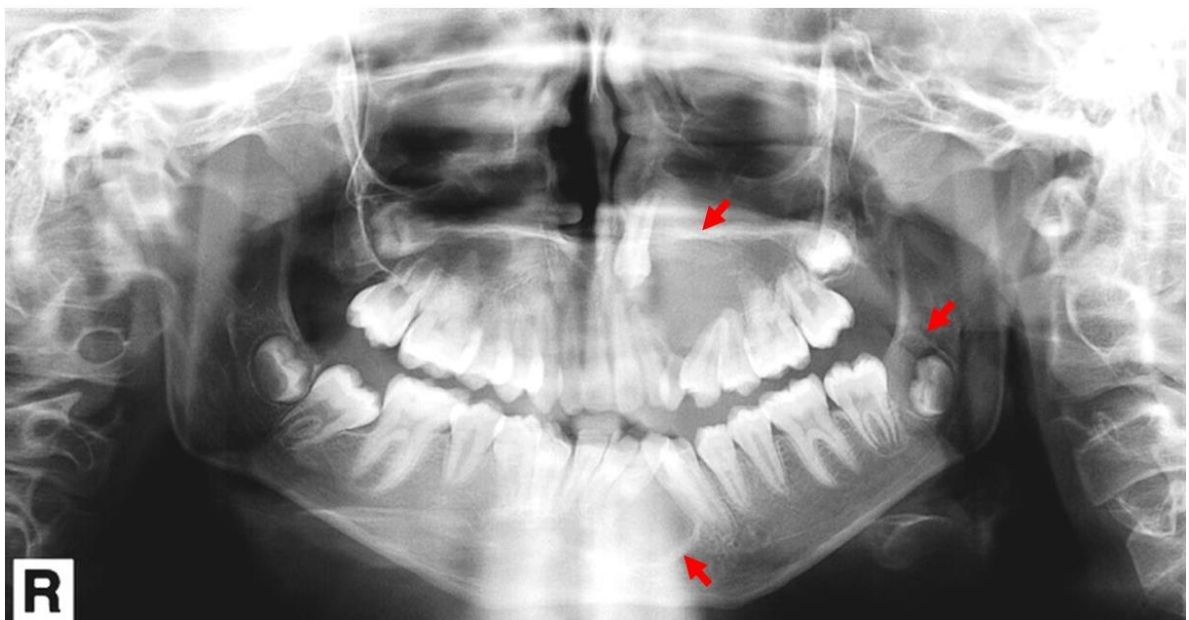
La localización en los huesos maxilares se dio en mayor número en la mandíbula, siendo la zona molar la más afectada.

Figura 5: Radiografía panorámica paciente FAM1.III.3.



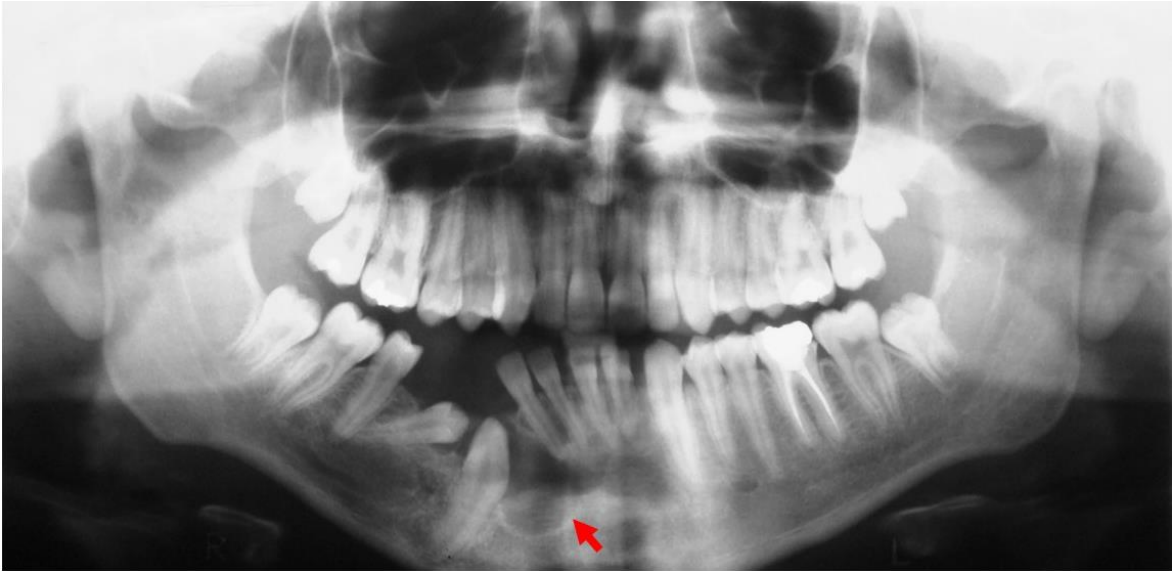
Se observan 4 TOQ señalados con flecha roja.

Figura 6: Radiografía panorámica paciente FAM2.III.2.



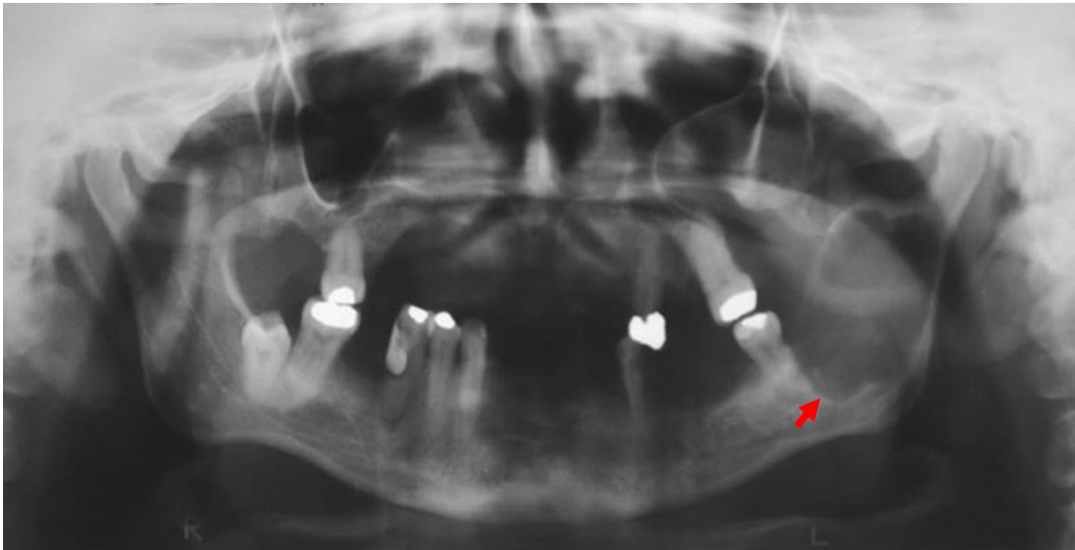
Se observa la presencia de 3 TOQ señalados con flecha roja.

Figura 7: Radiografía panorámica de paciente FAM3.III.10.



Se observa 1 TOQ señalado por la flecha roja. Se aprecia un claro desplazamiento dentario en relación a la lesión.

Figura 8: Radiografía panorámica paciente FAM3.II.3.



Se observa una lesión señalada por la flecha roja.

Figura 9: Radiografía panorámica paciente FAM3.II.1.



Se observa un TOQ señalado por la flecha roja.

PRESENCIA DE FOSITAS PALMARES Y CARCINOMA BASOCELULAR EN PACIENTES CHILENOS CON SNBC.

Se observó la presencia de fositas palmares en todos los pacientes con el SNBC (**Figuras 10-14**). Estas fositas no fueron evidentes sin la tinción. En la **figura 15** se presenta un control sin el síndrome y sin fositas palmares. Los familiares que no presentaban otros signos del SNBC tampoco presentaron fositas palmares al examen clínico.

Figura 10: Fotografía de palma de mano paciente FAM1.III.3.



Se observa la presencia de múltiples fositas palmares. Tinción con azul de toluidina 0.5%.

Figura 11: Fotografía de palma de la mano paciente FAM2.III.2.



Se observa la presencia de múltiples fositas palmares. Tinción con azul de toluidina 0,5%.

Figura 12: Fotografía de palma de la mano paciente FAM3.III.10.



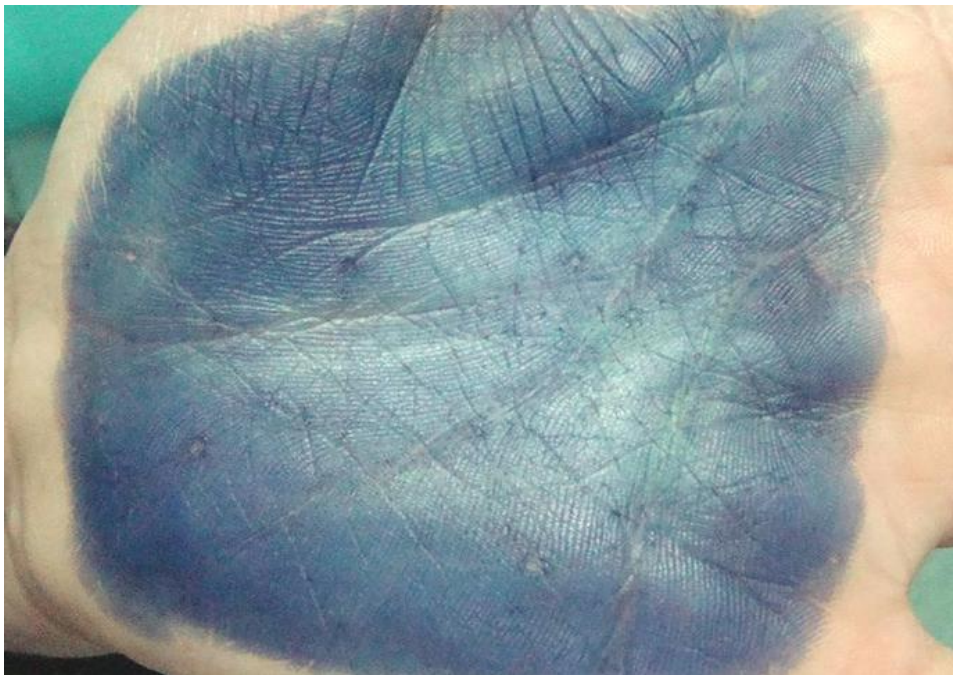
Se observa la presencia de múltiples fositas palmares. Tinción con azul de toluidina 0,5%.

Figura 13: Fotografía de palma de la mano paciente FAM3.II.3.



Se aprecian múltiples fositas palmares. Tinción con azul de toluidina 0,5%.

Figura 14: Fotografía de palma de la mano paciente FAM3.II.1.



Presencia de múltiples fositas palmares. Tinción con azul de toluidina 0.5 %.

Figura 15: Control sano.



Mano con tinción de azul de toluidina 0,5% sin fositas palmares.

Se determinó la presencia de CBC en las pacientes de 47 y 52 años. La paciente FAM3.II.3 de 47 años de edad reporta en el último año 10 CBC en la cara y 6 en la espalda y la paciente FAM3.II.1 relata el desarrollo reciente de 10 CBC, 3 de ellos en la cara y cuello, 4 en cuero cabelludo y 3 en la espalda. Todos estos CBC han sido tratados quirúrgicamente.

Figura 16: Carcinoma Basocelular.



Se observa CBC ubicado en párpado inferior izquierdo de paciente FAM3.II.3.

Figura 17: Cicatrices post-quirúrgicas de CBC.

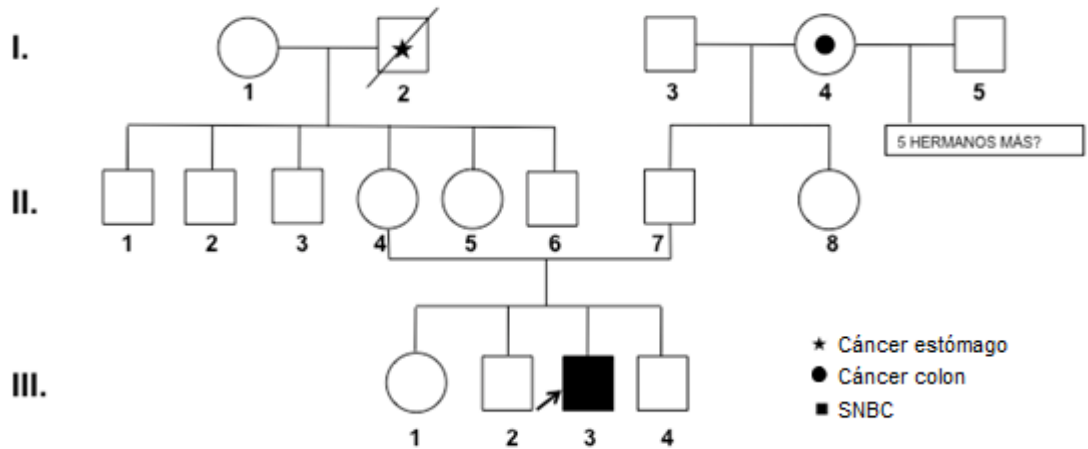


Se puede apreciar en la fotografía cicatrices dejadas por tratamiento quirúrgico de anteriores CBC en paciente FAM3.II.3.

GENEALOGÍAS DE LAS TRES FAMILIAS CHILENAS AFECTADAS CON EL SÍNDROME NEVOIDE BASOCELULAR.

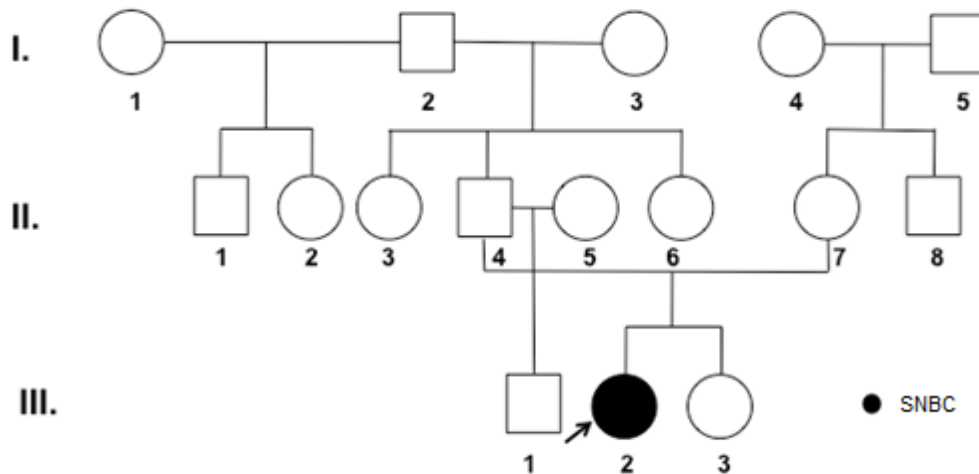
Tres pacientes tenían antecedentes de SNBC en generaciones previas y pertenecían a la misma familia. Los otros dos pacientes fueron diagnosticados a la edad de 11 y 13 años y son los únicos afectados en sus familias (**Figuras 18-20**).

Figura 18: Genealogía familia 1.



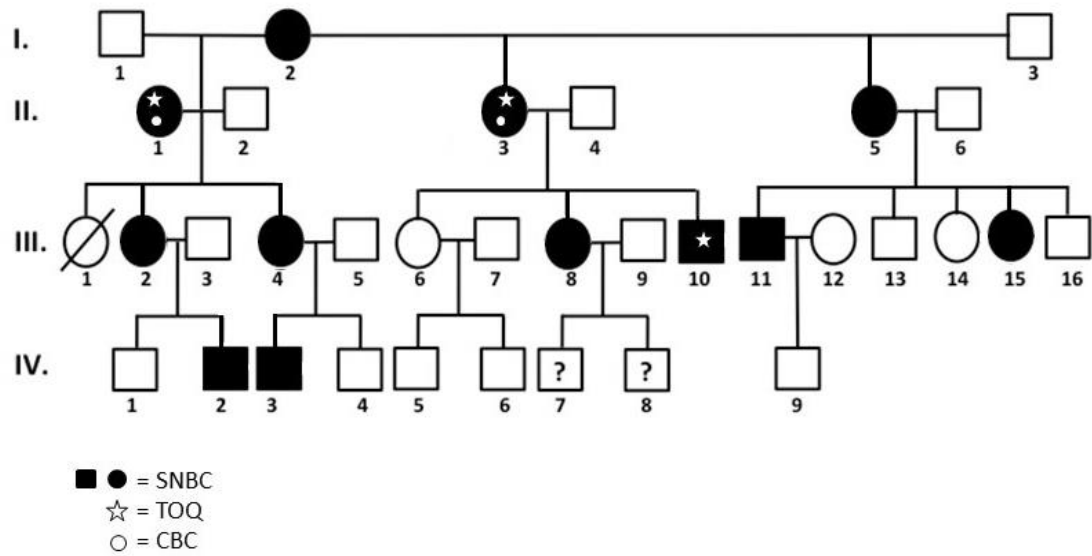
El paciente carece de antecedentes familiares de SNBC.

Figura 19: Genealogía Familia 2.



La paciente no presentaba antecedentes familiares de SNBC

Figura 20: Genealogía Familia 3.



Se observan 4 generaciones afectadas por el SNBC.

COMPARACIÓN DEL PORCENTAJE DE PACIENTES CON SNBC QUE PRESENTAN TUMORES ODONTOGÉNICOS QUERATOQUÍSTICOS, NEVOS BASOCELULARES Y FOSITAS PALMARES EN POBLACIÓN CHILENA Y DE OTRAS REGIONES DEL MUNDO.

En la **tabla 7** se expresan los datos recopilados de las series internacionales con las que se compararon los resultados de este trabajo.

Tabla 7: Comparación de tumores odontogénicos queratoquísticos (TOQ), carcinomas basocelulares (CBC) y fositas palmares (FP) de pacientes con SNBC en población chilena y de otras regiones del mundo

	Shanley	Kimonis	Ronsón	Habibi	Shimada	Titinchi	Larsen	Este estudio
Año	1994	1997	2009	2010	2103	2013	2014	2015
Continente	Oceanía	Norteamérica	Europa	Asia	Asia	África	Europa	Sudamérica
País	Australia	USA	España	Irán	Japón	Sudáfrica	Dinamarca	Chile
Criterio diagnóstico	Mod.Chenevix-Trench	Kimonis	Evans	Evans	Kimonis	Evans	Coloquio	Kimonis
Número de casos	118	105	7	19	25	15	17	5
Número de familias	64	26	-	-	17	-	8	3
Promedio de edad	35	34,5	32,5	35,1	23,8	22,7	21	27,8
Proporción H:M	1:1,3	1:1,2	6:1	1:1,1	1:1,8	2:1	1:1,4	1:1,5
Pacientes con CBC	90/118(76%)	77/105(73%)	6/7(86%)	8/19(43%)	7/25(28%)	6/15 (40%)	14/17(82%)	2/5(40%)
Pacientes con TOQ	85/113(75%)	78/105(74%)	5/7(71%)	19/19(100%)	25/25(100%)	15/15 (100%)	12/17(71%)	5/5(100%)
Pacientes con FP	82/103(75%)	89/102(87%)	3/7(43%)	14/19(74%)	19/25(76%)	4/15 (27%)	5/17(29%)	5/5(100%)
Tipo de hospital	Médico	Médico	Odontológico	Odontológico	Odontológico	Odontológico	Médico	Odontológico

8 DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue comparar las características clínicas y radiográficas de pacientes chilenos con Síndrome Nevoide Basocelular con series de pacientes de otras regiones del mundo. Para dicho objetivo se analizó a cinco personas con el síndrome y a siete familiares no afectados pertenecientes a tres familias de la zona central de Chile, considerando principalmente la presencia de tumores odontogénicos queratoquísticos, fositas palmares y carcinomas basocelulares. Posteriormente estos resultados fueron comparados con estudios realizados en Australia (Shanley y cols., 1994), Estados Unidos (Kimonis y cols., 1997), España (Rosón y col., 2009), Iran (Habibi y Jafarzadeh, 2010), Japón (Shimada y cols., 2013), Sudáfrica (Titinchi y cols., 2013) y Dinamarca (Larsen y cols., 2014). Respecto de la frecuencia de los criterios mayores CBC, TOQ y FP obtenidos por las 7 series que se compararon con este estudio, se puede observar que la expresión clínica del síndrome varía entre individuos de distintas poblaciones, lo que confirma la expresividad variable del síndrome.

La totalidad de estos pacientes presentaron tanto TOQ como fositas palmares. El presente estudio, al igual que los realizados por Shimada, Titinchi, Rosón y Habibi fueron realizados en Facultades de Odontología, por lo tanto los pacientes comenzaron a ser evaluados por un posible SNBC debido a la presencia de un TOQ y por ello en estos trabajos todos los pacientes con SNBC presentaban TOQ. En contraste con los reportes recién mencionados, las investigaciones de Shanley, Kimonis y Larsen, que fueron realizados en centros hospitalarios, los TOQ fueron encontrados en el 75%, 74% y 71% de los pacientes, respectivamente. Independientemente del tipo de Hospital, Odontológico o Médico, los pacientes analizados presentaron TOQ antes de los 20 años y la localización más frecuente fue en la zona molar-rama (Shanley y cols., 1994; Kimonis y cols., 1997; Habibi y Jafarzadeh, 2010; Shimada y cols., 2013; Titinchi y cols., 2013).

Debido a que los TOQ se desarrollan a edades tempranas y frecuentemente son la primera manifestación detectada del síndrome, los cirujanos dentistas pueden ser los primeros profesionales en establecer el diagnóstico de SNBC (Habibi

y Jafarzadeh, 2010). Debemos considerar que la edad promedio de aparición de los TOQ, según distintos autores varía entre 15,5 a 18,1 años en pacientes con SNBC, (Shanley y cols., 1994; Kimonis y cols., 1997; Shimada y cols., 2013) mientras que la aparición promedio de TOQ esporádicos o no asociados al síndrome es al menos 10-20 años después (Balasundram y cols., 2010; Kadlub y cols., 2013). En nuestro estudio, dos menores de 14 años sin antecedentes familiares de SNBC, fueron llamados a participar en la investigación debido a la presencia de múltiples TOQ a muy temprana edad, por lo cual, se les sugirió a los padres descartar SNBC. En el estudio de Habibi se encontró además hiperplasia bilateral del proceso coronoides de la mandíbula, lo cual podría ser un hallazgo radiográfico y ser considerado en estudios futuros, donde la muestra sea más extensa. En el presente estudio, no se observó hiperplasia de procesos coronoides.

La importancia de la detección temprana de los TOQ radica en su comportamiento potencialmente agresivo a nivel local, lo cual puede conllevar a la deformación de los maxilares, fracturas patológicas, infecciones y otras complicaciones que podrían ser mutilantes para el paciente. Junto con lo anterior, los TOQ asociados al SNBC se presentan en mayor cantidad y son más tendientes a recidivar (Barnes y cols., 2005). En la presente serie, los dos menores de familias no afectadas previamente, consultaron por infecciones en sus huesos maxilares. Y al realizar el estudio radiográfico se detectó múltiples áreas radiolúcidas en cada uno de ellos que posteriormente fueron diagnosticadas como TOQ. En el caso de la familia que ya había sido diagnosticada con SNBC, los tres integrantes estudiados sólo presentaban un TOQ en descompresión al momento del examen, aun cuando habían desarrollado múltiples TOQ previamente. Estos habían sido tratados exitosamente en forma conservadora.

La detección temprana ofrece al paciente el mejor tratamiento y, como se mencionó anteriormente, este depende de muchos factores a considerar, sin embargo aquel elegido debe ser el que reporte más beneficios para el paciente, afectando mínimamente su calidad de vida.

En el presente estudio se utilizó radiografías panorámicas para la evaluación de los TOQ, sin embargo, la RM complementada con la TC en el individuo

FAM3.III.10, presentó un mejor rendimiento diagnóstico para la detección de TOQ, observándose 3 posibles lesiones además de la lesión confirmada histopatológicamente. Actualmente, los exámenes imagenológicos más frecuentemente utilizados para la evaluación y seguimiento de TOQ son la radiografía panorámica y tomografía de haz cónico.

El uso de radiaciones ionizantes en estos pacientes sigue siendo controversial. Epstein sugirió que en los pacientes con SNBC debe evitarse la radiación ionizante, incluso de las radiografías, para disminuir el riesgo de desarrollo de carcinomas basocelulares y en su reemplazo sugiere controlar lesiones, como los TOQ, con resonancia nuclear magnética (Epstein, 2001). Si bien, la resonancia magnética presenta importantes ventajas sobre la radiografía panorámica, también posee desventajas que no la posicionan como el examen de preferencia. Las desventajas incluyen relativo alto costo de obtención, limitado acceso dental (excepto en hospitales o centros de Imagenología médica), menor resolución espacial, claustrofobia, posible movimiento de materiales ferromagnéticos al interior del cuerpo y los artefactos imagenológicos por movilidad del paciente (Benson y cols., 2014). Por otro lado, la desventaja de complementar la RM con TC radica en la exposición a altas dosis de radiación, sin embargo, el mejor rendimiento diagnóstico podría ser más beneficioso para el paciente, superando las desventajas atribuidas.

Las fositas palmares fueron encontradas en el 100% de los pacientes del presente reporte. En el estudio realizado por Shanley, el conteo de fositas palmares aumentó al doble después de sumergir las manos en agua (Shanley y cols., 1994), lo que demuestra que para la evaluación de fositas palmares es recomendable utilizar alguna técnica que destaque la presencia de estos hoyuelos, debido a que sólo miden 1 a 3 mm estos pueden pasar desapercibidos a ojo desnudo. En nuestro estudio se empleó azul de toluidina al 0,5% para pincelar las palmas de las manos, con lo que se evidenció las fositas palmares que en varios casos eran dudosas antes del uso del colorante. Según Shanley, la búsqueda minuciosa de fositas palmares en casos de dificultad diagnóstica es relevante ya que son altamente específicas del SNBC (Shanley y cols., 1994). En el trabajo de Kimonis, las fositas

palmares fueron detectadas en pacientes con edades desde los 5 meses a los 77 años (Kimonis y cols., 1997), por lo que serían signos del SNBC independientes de la edad. Dentro de las ventajas de la evaluación de fositas palmares podemos mencionar su bajo costo, técnica simple y el que no implica exámenes invasivos o con posibles efectos adversos para el paciente.

En el presente estudio, las fositas palmares se encontraron en todos los pacientes con el SNBC, las cuales son también características que se han reportado con alta frecuencia en las otras series comparadas. Los menores porcentajes de fositas palmares reportados en pacientes con SNBC provienen del estudio realizado en Sudáfrica donde sólo se encontró en un 26,7% de los pacientes (Titinchi y cols., 2013). En este reporte, no se indica haber complementado la inspección visual con tintaciones o con la inmersión de las manos en agua. Cabe destacar, que si bien la muestra de este estudio es pequeña, todos los pacientes presentaban fositas palmares, lo que como estudio preliminar, podría marcar una tendencia en las manifestaciones clínicas del SNBC, siendo la búsqueda de FP relevante para la población chilena.

Respecto de los CBC, en nuestro trabajo no se detectó esta neoplasia en menores de 20 años ni al momento del examen ni en la anamnesis. La prevalencia de CBC fue de un 40%, lo cual es consistente con los estudios de Titinchi (40%), Habibi (43%) y Shimada (28%). En el estudio de Shimada, se encontró un bajo porcentaje de CBC siendo esto concordante con Japón, en que la incidencia de CBC es escasa (Shimada y cols., 2013). Sin embargo, como se ha visto en otras investigaciones, la mayoría de los CBC asociados al SNBC aparecen entre la pubertad y los 35 años (Larsen y cols., 2014). En nuestra serie, los pacientes son adolescentes o adultos cercanos a los 50 años de edad, habiendo presentado CBC solo los pacientes adultos. En Chile, existen escasos registros sobre la edad de diagnóstico de CBC en pacientes no asociados a síndrome, según el estudio de Alonso la edad de muerte por cáncer de piel no melanoma fue de 79 años, sin embargo, en este grupo de cáncer no melanoma, se incluyen los carcinomas basocelulares y los carcinomas epidermoides (Alonso y cols., 2010). En consistencia con el resto de las investigaciones, se observó que hay una tendencia

al aumento de la incidencia de CBC con la edad, por lo que estos pacientes deben estar en constante control para evitar las posibles complicaciones derivadas del cáncer. En la serie de Sudáfrica también se observó una baja incidencia de CBC, esto debido quizás a la poca cantidad de caucásicos, que son los mayormente afectados con CBC (Titinchi y cols., 2013). Por otra parte, en el estudio realizado por Shanley el 76% de los pacientes, que incluye un alto porcentaje de caucásicos, fue diagnosticado con CBC y el 47% era menor de 20 años. Entre los pacientes que desarrollaron CBC, se encontraron niños de 3 y 6,5 años en cuya anamnesis se reportó exposición a agentes cancerígenos como radioterapia y arsénicos presentes en una medicación para el asma (Shanley y cols., 1994). En el trabajo de Kimonis, la radioterapia administrada a 3 individuos como tratamiento de Meduloblastoma, fue asociada con el desarrollo temprano de múltiples CBC en el campo de radiación. Estos pacientes desarrollaron estas neoplasias en la piel a los 6, 9 y 12 años de edad. Esta edad fue significativamente más temprana que la edad promedio de desarrollo de CBC en el resto de los pacientes no irradiados, en quienes la edad promedio de presentación de CBC fue de 21,3 años (Kimonis y cols., 1997).

En nuestro estudio los lugares más afectados con CBC en los pacientes con SNBC fueron la cara y cuero cabelludo, consistente con el resto de la literatura, donde los lugares más frecuentemente reportados son cara y espalda, seguidos del pecho y brazos, y en menor medida en piernas, abdomen y perineo, las cuales son zonas que se exponen con menor frecuencia al sol (Shanley y cols., 1994).

En una investigación realizada por Goldstein en 1993, se comparó a pacientes que presentaban CBC asociado y no asociado a SNBC. En el 88% de las mujeres y 86% de los hombres sin SNBC, los CBC ocurrieron en zonas expuestas al sol. Estos porcentajes fueron mayores que en los pacientes con CBC asociado SNBC, donde un 59% de las mujeres y 65% de los hombres desarrollaron CBC en piel expuesta a radiación solar. De esta investigación se concluyó que la zona donde se desarrolla el CBC en el SNBC tiene menor relación con la exposición solar, por lo tanto, otros mecanismos mediarían su desarrollo. Sin embargo, el sol exacerbaría el proceso (Goldstein y cols., 1994). En un estudio realizado en ratones con la mutación del gen *PTCH* y expuestos a radiación ultravioleta, de igual manera,

desarrollaron CBC (Aszterbaum y cols., 1999). La distribución de los carcinomas corrobora que la exposición a la radiación solar tiene que ver con la mayor incidencia de carcinomas basocelulares en estas áreas, sin embargo, la aparición de CBC en zonas no expuestas al sol también nos sugiere la existencia de otros factores requeridos para su desarrollo en pacientes con SNBC.

En el estudio realizado por Kimonis, al comparar el desarrollo de CBC en pacientes caucásicos y afroamericanos, el 50% de los pacientes blancos desarrolló CBC a la edad de 21,5 años y 90% a la edad de 35 años en comparación con los afroamericanos, que fueron el 20% y 40% a las mismas edades. Por esto, se sugiere que la baja incidencia de CBC en afroamericanos es debido a que la pigmentación de la piel sería un factor protector contra los rayos solares (Kimonis y cols., 1997). Existen escasos reportes en población latinoamericana, el presente trabajo sugiere que el desarrollo de CBC en este grupo étnico, con SNBC, desarrollarían los CBC a una edad intermedia entre las etnias caucásicas y africanas.

Es de gran importancia hacer estudios sobre las características clínicas y radiográficas del SNBC en distintas poblaciones, debido a que estos resultados pueden indicar cuáles serían los mejores criterios diagnósticos para cada población, tal como lo hizo Evans, Kimonis o Shanley al sugerir cambios en los criterios establecidos inicialmente por Gorlin (Evans y cols., 1993; Kimonis y cols., 1997; Shanley y cols., 1994). Kimonis en el año 1997 propuso que, debido a las anomalías presentes en las costillas (bífidas, biseladas o sinostóticas) en el 42% de la población, deberían ser consideradas como criterios mayores para ayudar al diagnóstico, sobretodo en pacientes pediátricos, ya que en el resto de la población la incidencia de costillas bífidas es muy baja.

Los pacientes pediátricos son los que ofrecen un mayor desafío en el diagnóstico de SNBC, debido a que los criterios mayores, tales como TOQ, CBC, calcificación de la hoz de cerebro y fibroma ovárico, se desarrollan con el tiempo. La evaluación de fositas palmo-plantares y las anomalías de las costillas podrían ser buenos indicadores de SNBC a temprana edad (Kimonis y cols., 1997).

Dentro de los resultados del presente estudio, nos encontramos con que dos pacientes eran los primeros miembros afectados de sus familias, mientras que los tres pacientes restantes pertenecían a la misma familia con SNBC, estando ellos en la 2ª y 3ª generación. Dentro de la familia 3, la distribución y el número de los TOQ fue inconstante entre los integrantes de la familia, por lo que se hace notar la variabilidad del SNBC. La comparación de las genealogías con otras regiones del mundo no fue posible debido a que los estudios seleccionados no contaban con dicha información. Es recomendable que para estudios sobre cánceres familiares se incluya la confección de genealogías, ya que entregan importante información sobre el patrón de herencia de la enfermedad y la expresividad de ésta. Además, sería de gran interés poder analizar en investigaciones futuras el fenómeno de anticipación, el cual se da cuando las características de un síndrome se hacen más severas en el heredero (Kimonis y cols., 1997) y el de impronta genética, proceso que determina que la expresión del gen sea dependiente del origen parental, es decir, se comporte de manera distinta si su origen es materno o paterno (Reig y Concha, 2012). En Estados Unidos, se comparó las características clínicas de 105 personas afectadas que heredaron el gen de su madre o su padre y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Kimonis y cols., 1997), en contraste con el estudio realizado en Australia a 118 individuos afectados, donde se observó un mayor desarrollo de anomalías en vértebras, costillas y escápulas en aquellos pacientes que heredaron el gen de su madre y más fositas palmo-plantares en aquellos pacientes que heredaron el gen mutado de su padre (Shanley y cols., 1994).

En el presente trabajo de investigación se detectó la presencia de fibroma ovárico en las 3 mujeres con el SNBC, incluyendo la paciente menor, que a los 10 años se le diagnosticó un fibroma ovárico con confirmación histopatológica. Tanto Evans como Kimonis consideran al fibroma ovárico como un criterio menor y esta condición al ser asintomática pasa desapercibida en muchos casos.

En resumen, nuestros resultados sugieren que las familias con SNBC estudiadas presentan características similares a las series asiáticas, con quienes presentamos cierta similitud étnica. Esto contribuye a la comprensión de los factores

involucrados en el desarrollo de neoplasias en estos pacientes, dentro de las cuales los CBC son los más frecuentemente reportados. Estos CBC generalmente se desarrollan en edades más avanzadas que los TOQ, por lo que los cirujanos dentistas pueden jugar un rol relevante en el diagnóstico precoz del SNBC, lo que permite tomar medidas preventivas para evitar o postergar el desarrollo de neoplasias como los CBC.

9 CONCLUSIONES

1.- Todos los pacientes de la serie chilena descrita en este estudio con SNBC presentaron tumores odontogénicos queratoquísticos y fositas palmares.

2.- En los pacientes chilenos con SNBC, sólo se observó carcinomas basocelulares en pacientes mayores de 40 años.

3.- En las familias 1 y 2 donde había solo un afectado con SNBC se sugiere que corresponde a una mutación de novo.

4.- La presente serie chilena presenta mayores similitudes con la serie de Asia proveniente de Irán, tanto en el porcentaje de pacientes que desarrollaron carcinomas basocelulares como aquellos que presentan fositas palmares.

10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Ahn S, Lim Y, Kim D (2004). Nevoid basal cell carcinoma syndrome: a retrospective analysis of 33 affected Korean individuals. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 33: 458–62.

Ally M, Tang Y, Joseph T, Thompson B (2014). The Use of Vismodegib to Shrink Keratocystic Odontogenic Tumors in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome. *JAMA Dermatol*, 150(5):542-545.

Alonso F, Garmendia M, Bogado M (2010). Increased Skin Cancer Mortality in Chile Beyond the Effect of Ageing: Temporal Analysis 1990 to 2005. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 141–146

Aretz S (2010). The Differential diagnosis and Surveillance of hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *DtschArzteblInt*, 107:163-73.

Aszterbaum M, Epstein J, Oro A (1999). Ultraviolet and ionizing radiation enhance the growth of BCCs and trichoblastomas in patched heterozygous knockout mice. *Nat Med. Nat Med*, 5: 1285–91.

Balasundram S, Kovilpillai F, Hopper C (2010). Nevoid basal cell carcinoma syndrome presenting with neck pits and café au lait patches. *J Clin Pediatr Dent.* , Fall;35(1):95-100.

Barankin B, Goldenberg B (2012). Nevoid basal cell carcinoma syndrome. UpToDate 2012. URL: <http://www.uptodate.com/contents/nevoid-basal-cell-carcinoma-syndrome>. [02.11.2012].

Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D (2005). Pathology and genetics of head and neck tumours. *Lyon: IARC Press*; p. 306-307.

- Benson B, Flint D, Liang H, Opatowsky M (2014). Advances in Diagnostic Imaging for Pathologic Conditions of the Jaws. *Head and Neck Pathol* (2014) 8:383–39.
- Blanas N, Freund B, Schwartz M, Furst I (2000). Systemic review of the treatment and prognosis of the odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* , 90:553.
- Boffano P, Ruga E, Gallesio C (2010). Keratocystic odontogenic tumor (odontogenic keratocyst): preliminary retrospective review of epidemiologic, clinical, and radiologic features of 261 lesions from University of Turin. *J. Oral Maxillofac. Surg*, 68(12):2994-9.
- Brannon R (1976). The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 42(1):54–72.
- Bree A, Shah M (2011). Consensus Statement From the First International Colloquium on Basal Cell Nevus Syndrome (BCNS). *Am J Med Genet, Part A* 155:2091–2097.
- Buckley P, Seldin E, Dodson T, August M (2012). Multilocularity as a radiographic marker of the keratocystic odontogenic tumor. *J. Oral Maxillofac. Surg*, 70(2):320-4.
- Cadena A, Muñiz L, Tapia P, Flores T, Orozco J (2010). Queratoquiste odontogénico. Revisión de 20 años en la Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Especialidades CMN “La Raza” IMSS 1980-2000. *Rev. Mex. Cir. Bucal Maxilofac.*, 6(1):4-13.
- Chow H (1998). Odontogenic Keratocyst. A clinical experience in Singapore. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.Endod.*, 86:573-7.
- Cobourne M, Green J (2012). Hedgehog signalling in development of the secondary palate. *Front Oral Biol*.16:52-9.

Dominguez F, Keszler A (1988). Comparative study of keratocysts, associated and non-associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Oral Pathology*, 17(1):39–42.

Endo M, Fujii K, Sugita K (2012). Nationwide survey of nevoid basal cell carcinoma syndrome in Japan revealing the low frequency of basal cell carcinoma. *Am J Med Genet*, ; 158: 351–7.

Epstein E (2001). Genetic determinants of basal cell carcinoma risk. *Med Pediatr Oncol.*, ;36(5):555-558.

Evans D, Ladusaris E, Rimmer S, Burnell L, Thakker N, Farndon P (1993). Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. *J Med Genet*, 30:460–464.

Farndon P, Del Maestro R, Evans D (1992). Location of gene for Gorlin syndrome. *Lancet* 339: 581–582.

Fujii K, Miyashita T (2014). Gorlin syndrome (nevoid basal cell carcinoma syndrome): Update and literature review. *Pediatr Int.* 667-74.

Gailani M, Ståhle M, Leffell D, Glynn M, Zaphiropoulos P, Pressman C y cols(1996). The role of the human homologue of *Drosophila* patched in sporadic basal cell carcinomas. *Nat Genet*, 78-81.

Goldstein A, Pastakia B, DiGiovanna J, Poliak S, Santucci S, Bale A y cols (1994). Clinical findings in two African-American families with the nevoid basal cell carcinoma syndrome (NBCC). *Am J Med Genet*, 50:272–281.

Gorlin R, Goltz R (1960). Multiple basal cell epithelioma, jaw cysts and bifid ribs. *N Engl J Medicine*, 262;908-12.

Gorlin R (2004). Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. *Genet Med*, 6: 530–539.

Grasmuck E, Nelson B (2010). Keratocystic odontogenic tumor. *Head Neck Pathol*, 4(1):94-6.

- Habibi A, Jafarzadeh H (2010). Nevroid basal cell carcinoma syndrome: a 17-year study of 19 cases in Iranian population (1991–2008). *J Oral Pathol Med*, 39: 677–680.
- Irvine G, Bowerman J (1985). Mandibular keratocysts: Surgical management. *Br J Oral Maxillofac Surg* , 23:204.
- Iwai T, Hirota M, Maegawa J, Tohnai I (2011). Use of methylene blue for precise peripheral ostectomy of keratocystic odontogenic tumour. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg*, 49(8):e84-5.
- Jackson S, Nesbitt L (2008). Differential diagnosis for the dermatologist . *Leipzig(DE): Springer*; , p. 185.
- Kaczmarzyk T, Mojsa I, Stypulkowska J (2012). A systematic review of the recurrence rate for keratocystic odontogenic tumour in relation to treatment modalities. *Int J Oral Maxillofac Surg.*, 41(6):756-67.
- Kadlub N, Coudert A, Gatibelza M, El Houmami N, Soufir N, Ruhin-Poncet B *et al* (2013). PTCH1 mutation and local aggressiveness of odontogenic keratocystic tumors in children: is there relationship? *Hum Pathol*, 1071–1078.
- Kimonis V, Goldstein A, Pastakia B, Yang M, Kase R, DiGiovanna J *et al* (1997). Clinical Manifestations in 105 Persons With Nevroid Basal Cell Carcinoma Syndrome. *Am J Medical Genet*, 69:299–308.
- Kolokythas A, Fernandes R, Pazoki A, Ord R (2007). Odontogenic keratocyst: To decompress or not to decompress: A comparative study of decompression and enucleation versus resection/peripheral ostectomy. *J Oral Maxillofac Surg*, 65:640.
- Larsen A, Mikkelsen D, Hertz J, Bygum A (2014). Manifestations of Gorlin-Goltz syndrome. *Dan Med J* 61/5 , 61(5):A4829.
- Levanat S, Gorlin R, Fallet S, Johnson D, Fantasia J, Bale A (1996). A two-hit model for developmental defects in Gorlin syndrome. . *Nat Genet*, 12: 85–87.

- Liu B, Cai Y, Wang S, Zhao Y (2012). Recurrent keratocystic odontogenic tumor in the masseter muscle overlying the bony perforations: a case report. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol*, 113(4):e1-5,.
- Lo Muzio L (2008). Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis*, ;3:32.b.
- Madras J,Lapointe H (2008). Keratocystic Odontogenic Tumour:Reclassification of the Odontogenic Keratocyst from Cyst to Tumour.J Can Dent Assoc.,74(2):165-165h.
- Medina E, Kaempffer A (2001). Mortalidad por cáncer en Chile: consideraciones epidemiológicas . *Rev. méd. Chile*, v.129 n.10 .
- Meiselman F (1994). Surgical Management of the Odontogenic Keratocyst: Conservative Approach. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 52:960-3.
- Morgan T, Burton C, Qian F (2005). A retrospective review of treatment of the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg*, 63(5):635–9.
- Nakamura N, Mitsuyasu T, Mitsuyasu Y, Taketomi T, Ohishi M, Higuchi Y (2002). Marsupialization for odontogenic keratocysts: Long-term follow-up analysis of the effects and changes in growth characteristics. Volume 94, Issue 5, Pages 543–553.
- Nikolaou V, Stratigos A, Tsao H (2012). Hereditary nonmelanoma skin cancer. *Semin Cutan Med Surg* , 31: 204–210.
- Ochsenius G, Ortega A, Godoy L, Peñafiel C, Escobar E (2002). Odontogenic tumors in Chile: a study of 362 cases. *J Oral PatholMed*, 31(7):415-20.
- Pasca di Magliano M, Hebrok M (2003). Hedgehog signalling in cancer formation and maintenance. *Nat Rev Cancer*, 3(12):903-11.
- Pereyra J, Bernabeu J, Conejo (2010). Multiple palmar pits and basal cell carcinomas. *CMAJ*, 182(11).
- Pogrel M, Jordan R (2004). Marsupialization as a definitive treatment for the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg*, 62(6):651-5.

Reichart P, Philipsen H(2000). Quistes epiteliales maxilares. En: Atlas de patología oral. P. 205-209.

Reig G, Concha M (2012). Impronta Genómica y Desarrollo Embrionario. *Int. J. Morphol*, 30(4):1453-1457.

Rivas M, Rojas E, Calaf G (2014). Skin cancer risk affected by ultraviolet solar irradiance in Arica, Chile. *OncolLett*, 483-486.

Roncalés P, Peña J, Martínez R, Fuertes C, García A, López J (2014). Síndrome de Gorlin en la edad pediátrica. *RevNeurol*, 58: 303-7.

Rosón S, González R, Naval L, Sastre J, Muñoz M, DíazF (2009). Síndrome de Gorlin-Goltz: Serie de 7 casos. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*, 309-315.

Rui Z, Li-Ying P, Jia-Fei Q, Ying-Ying H, Feng C, Tie-Jun L (2014). Smoothened gene alterations in keratocystic odontogenic tumors. *Head Face Med*, 5;10:36. .

Safronova M, Arantes M, Lima I, Domingues S, Almeida M, Moniz P (2010). Gorlin-Goltz syndrome: review of the neuroradiological and maxillofacial features illustrated with two clinical cases. *Acta Med Port.*, 23(6):1119-26.

Sapp J, Eversole L, Wysocki G (2004). Contemporary oral and maxillofacial pathology. 2nd ed. St. Louis: Mosby. p. 54.

Satinoff M, Wells C (1969). Multiple basal cell naevus syndrome in ancient Egypt. *Med Hist*, 13(3):294-7.

Scales S, de Sauvage F (2009). Mechanisms of Hedgehog pathway activation incancer and implications for therapy. *Trends PharmacolSci* 30, 303–312.

Scheuner M, McNeel T, Freedman A. (2010). Population prevalence of familial cáncer and common hereditary cáncersíndromes. The 2005 California Health Interview Survey. *Genetics in Medicine*. 12(11):726-736.

Schmidt B, Pogrel M (2001). The use of enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the management of odontogenic keratocysts. *J Oral Maxillofac Surg*, 59:720.

- Shanley S, Ratcliffe J, Hockey A (1994). Nevoid basal cell carcinoma syndrome: review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet*, 50: 282–90.
- Shimada Y, Morita K, Kabasawa Y, Taguchi T, Omura K (2013). Clinical manifestations and treatment for keratocystic odontogenic tumors associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome: a study in 25 Japanese patients. *J Oral Pathol Med*, 42: 275–280.
- Shimamoto H, Kishino M, Okura M, Chindasombatjaroen J, Kakimoto N, Murakami S y cols (2011). Radiographic features of a patient with both cemento-ossifying fibroma and keratocystic odontogenic tumor in the mandible: a case report and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 112(6):798-802.
- Stoelinga P (2001). Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 30:14,.
- Tang J, Mackay J, Aszterbaum M (2012). Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med.*, 366(23):2180-2188.
- Thalakoti S, Geller T (2015). Basal cell nevus syndrome or Gorlin syndrome. In: *Neurocutaneous Syndromes*. Elsevier, pp. 119-128.
- Titinchi F, Nortje C, Parker M, Janse van Rensburg L (2013). Nevoid basal cell carcinoma syndrome: a 40-year study in the South African population. *Department of Diagnostics and Radiology, Faculty of Dentistry, University of the Western Cape, Cape Town, South Africa. J Oral Pathol Med*, 42: 162–165.
- Tonietto L, Borges H, Martins C, Silva D, Sant’Ana M (2011). Enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the treatment of keratocystic odontogenic tumors: a case series. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 69(6):e112-7.
- Vallebuona C (2012). Vigilancia epidemiológica de cáncer 2012. Unidad de Vigilancia de Enfermedades no transmisibles, Subsecretaría de Salud pública, Ministerio de Salud, Gobierno de Chile.

Woo V, Abdelsayed R (2008). Oral Manifestations of Internal Malignancy and Paraneoplastic Syndromes. *Dent Clin N Am* 52, 203–230.

11 ANEXOS

Anexo A: Criterios diagnósticos de Síndrome Nevoide Basocelular según Evans, 1993(Evans y cols., 1993).

Criterios Mayores
Múltiples Carcinomas Basocelulares (> 2) o uno antes de los 30 años o más de 10 nevos de células basales.
Queratoquiste Odontogénico de los maxilares probado con histología o quiste óseo polioestótico.
Pits palmares o plantares (3 o más).
Calcificación ectópica lamelar o temprana (menor de 20 años) calcificación de la hoz del cerebro.
Historia familiar de SNBC
Criterios Menores
Anormalidades esqueléticas congénitas: costillas bífidas, fusionadas, biseladas o perdidas, o vertebras bífidas, en cuña o fusionadas.
Circunferencia craneal (OFC) > 97 centile, con frente prominente.
Fibroma cardíaco o de ovario.
Meduloblastoma.
Quiste linfomesentérico
Malformaciones congénitas: labio o paladar fisurado, polidactilia, anomalías de ojo (cataratas, coloboma, microftamia)

Anexo B: Criterios Diagnósticos de Síndrome Nevoide Basocelular según Kimonis, 1997(Kimonis, y otros, 1997).

Criterios Mayores
Más de 2 Carcinomas Basocelulares o uno antes de los 20 años.
Queratoquiste odontogénico de los maxilares probado con histología.
Tres o más hoyuelos palmares o plantares.
Calcificación bilaminar de la hoz del cerebro.
Costillas bífidas, fusionadas o marcadamente abombadas.
Familiar de 1º grado con NBCC.
Criterios Menores
Macrocefalia determinada después de ajustar por peso.
Malformaciones congénitas: labio o paladar fisurado, prominencia frontal, “cara gruesa”, hipertelorismo moderado o severo.
Otras anomalías esqueléticas: marcada deformidad pectoral, marcada sindactilia de las manos.
Anomalías radiográficas: puente de la silla turca, anomalías vertebrales tales como hemivertebra, fusión o alargamiento de los cuerpos vertebrales, defectos de la forma de las manos y pies, o áreas radiolúcidas en forma de llama en las manos o pies.
Fibroma de ovario.
Meduloblastoma.

Anexo C: Criterios diagnósticos de Consenso del Primer Coloquio Internacional del Síndrome Nevoide Basocelular, 2011(Bree y Shah, 2011).

Criterios Mayores
BCC antes de los 20 años o excesivo número de BCC en proporción a la exposición solar o tipo de piel.
Queratoquiste Odontogénico de los maxilares antes de los 20 años.
Fositas palmares o plantares.
Calcificación bilaminar de la hoz del cerebro.
Meduloblastoma desmoplástico
Familiar de primer grado con SNBC.
Criterios Menores
Macrocefalia determinada después de ajustar por peso.
Malformaciones congénitas: labio o paladar fisurado, prominencia frontal, “cara gruesa”, hipertelorismo moderado o severo.
Otras anomalías esqueléticas: marcada deformidad pectoral, marcada sindactilia de las manos.
Anormalidades radiográficas: puente de la silla turca, anomalías vertebrales tales como hemivertebbras, fusión o alargamiento de los cuerpos vertebrales, defectos de la forma de las manos y pies, o áreas radiolúcidas en forma de llama en las manos o pies.
Fibroma de ovario o cardiaco
Anomalías de las costillas
Anomalías oculares: estrabismo, hipertelorismo, glaucoma, coloboma, etc.

Anexo D: Ficha clínica pri-odo.

A. ANAMNESIS ESTADÍSTICA

Nombre completo:
 Fecha de nacimiento: Edad:..... Sexo: M F
 Ciudad de nacimiento: Ciudades residencia primeros 6 años de vida:.....
 Dirección: Fono:
 Ocupación: Nivel educacional:
 Fecha: Rut:
 Examinado por:

B. ANAMNESIS REMOTA PERSONAL Y FAMILIAR

1. Enfermedades sistémicas: SI NO

Alteraciones embarazo:
 Rubéola:
 Raquitismo:
 Radiación:
 Displasia ectodérmica:
 Paladar fisurado:
 Labio fisurado:
 Consume medicamentos:.....
 Fuma:.....
 Intestinales:
 Renales:
 Visuales:
 Cardíacos:
 Cutáneos:
 Cabello:
 Uñas:
 Músculo esqueléticos:
 Neurológicos:
 Otros:

C. EXÁMEN CLÍNICO

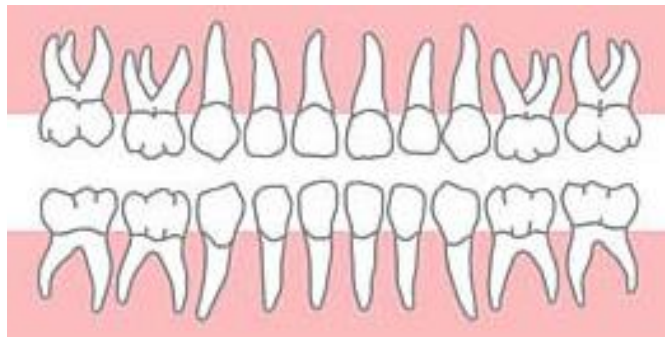
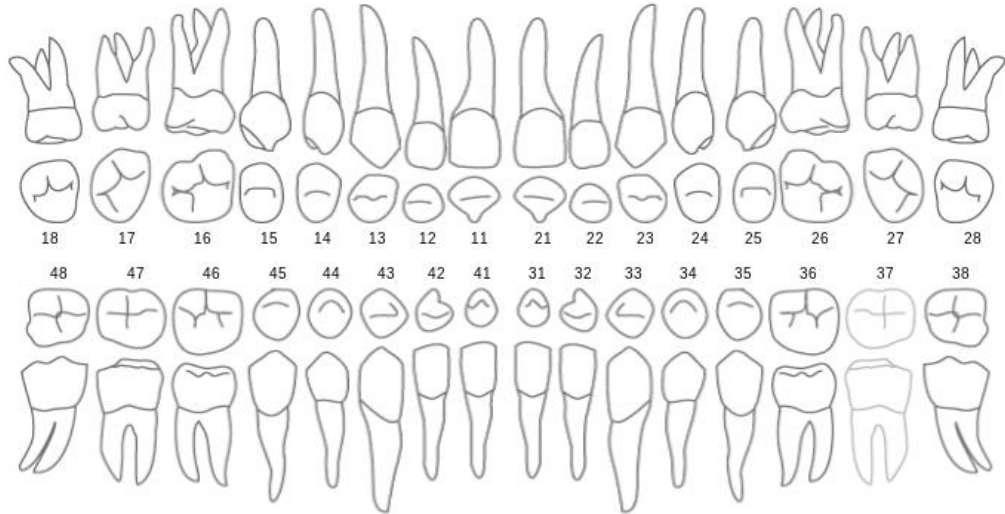
1. Extraoral: indicar SI o NO

Hipotricosis	<input type="checkbox"/>	Cejas esc/aumen	<input type="checkbox"/>	Cabello canoso	<input type="checkbox"/>
Uñas disp. mano	<input type="checkbox"/>	Pestañas esc/aum.	<input type="checkbox"/>	Hipohidrosis	<input type="checkbox"/>
Uñas disp. Pies	<input type="checkbox"/>	Hiperpig. Parp. inf.	<input type="checkbox"/>	Orejas displásic.	<input type="checkbox"/>
Bronquitis frecuen	<input type="checkbox"/>	Sequedad piel	<input type="checkbox"/>	Nariz displásica	<input type="checkbox"/>
Frente displasica	<input type="checkbox"/>	Micrognatia	<input type="checkbox"/>	Párpados displa	<input type="checkbox"/>

2. Intraoral:

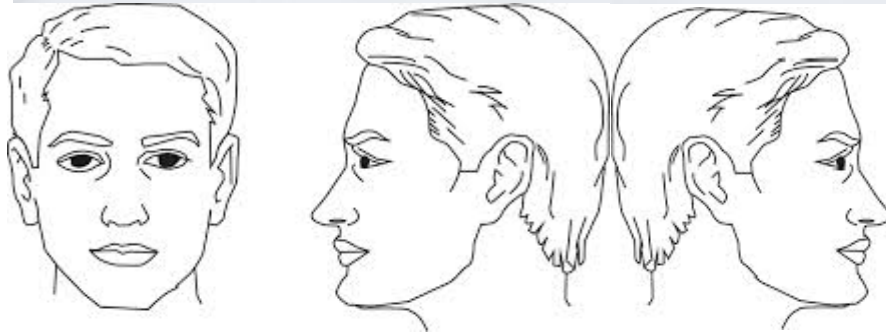
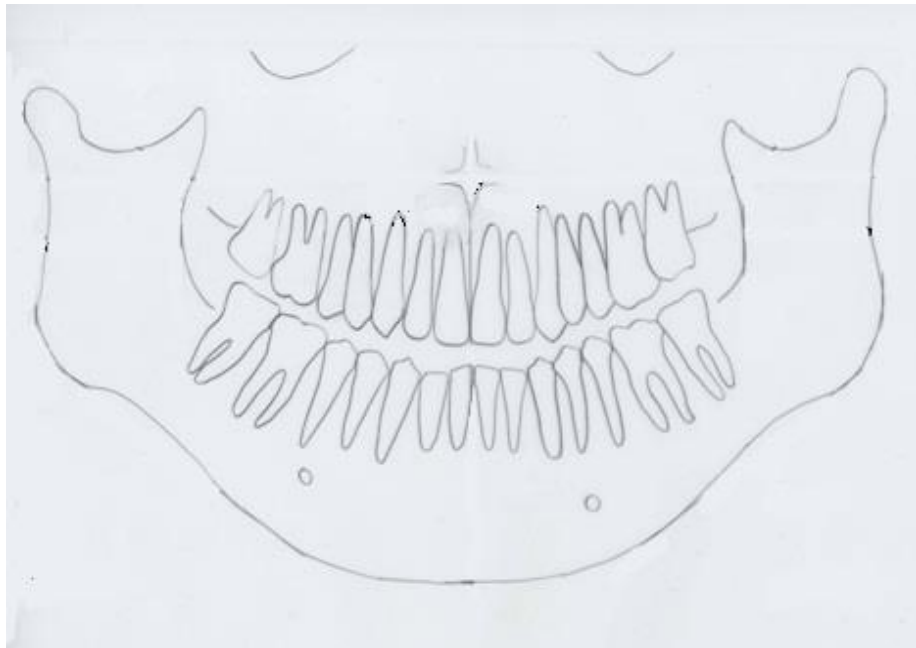
Mucosa:
 Frenillo labial superior:
 Paladar:

Úvula:
 Lengua.....
 Secreción de glándulas salivales mayores.....
 Mordida abierta anterior.....
 Hábitos (succión, cepillado, etc) :
 Observaciones:



- | | | |
|-----------------------|---|---------------------------|
| X = ausente | C = caries | T= transposición dentaria |
| △ = en arroz | O = Coronada | G= giroversion |
| M = en Mora | P = Pilar Puente | Sp= supernumerario |
| D = Displasia otra | Di= diente invaginado | S= sano |
| Ab= abrasión cervical | CuSp: cúsp. supernumeraria | CGI: corona globosa |
| Tau= Taurodontismo | Micd: microdonte | Macd: macrodonte |
| CuT: cúspide en T | Mih: mamelones inc. hiperdesarrollados. | |
| Pem: perla de esmalte | Dop: Dentina opalescente | |

Descripción clínica dentaria:



Entrega de orden de Radiografía panorámica: _____

Descripción radiográfica:

.....

.....

18 17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27 28

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32

48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

Tau: taurodonte
 Dsl: Dislaceración
 Res: Reabsorción

Di: diente invaginado
 Cal: calcificación pulpar
 CCC: constricción cervical

Fus: fusionado
 Rad: radiolucidez apical

Anexo E: Consentimientos y Asentimiento Informado.

Ed Ed Día/Mes/Año

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN (PACIENTES ADULTOS)

Nombre del Investigador principal: Ana Verónica Ortega Pinto

R.U.T.: 7.298.701-2

Institución: Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

Teléfonos: 229781810 (Oficina) 76080654 (Celular).

Este formulario de Consentimiento informado se aplicará a voluntarios que participarán del estudio titulado: **“CARACTERIZACIÓN DE MANIFESTACIONES ORALES, MÁXILO FACIALES E IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES DESCRITAS EN PACIENTES CON TUMORES FAMILIARES. UN PASO A LA PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO PRECOZ”**.

En este estudio la **Investigadora Responsable** es: la Dra. Ana Verónica Ortega Pinto y la **Investigadora Alterna** es: Blanca Urzúa Orellana, los investigadores asociados son: Iris Espinoza, Irene Morales, Gloria Xaus, Jorge Pinares, Víctor Tirreau y Enrico Escobar todos académicos de la Universidad de Chile.

INSTITUCIÓN PATROCINANTE: Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

El objetivo de este estudio es comparar la frecuencia de anomalías de mucosa oral, dientes o huesos maxilares en familias con Síndrome de Gardner, Gorlin u otra forma de tumores familiares con familias sin historia de tumores. Analizar molecularmente los genes APC y PTCH en probandos de familias afectadas con síndrome de Gardner y Gorlin.

La aplicación de este conocimiento ayudará al dentista y médico tratante a tener mejores herramientas para realizar prevención, diagnóstico precoz, mejorar los protocolos de tratamiento y obtener un mejor pronóstico para los pacientes, lo que permitirá mejorar su calidad de vida.

PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN PARA VOLUNTARIOS AFECTADOS. En este estudio, los afectados y controles, serán examinados intra y extraoralmente por Cirujanos-Dentistas calibrados que participan como co-investigadores. Serán entrevistados y con los datos colectados se les confeccionará una ficha clínica. Para establecer el diagnóstico se les tomará exámenes complementarios como: muestra de saliva, fotografías de su cara, boca o manos, radiografías, toma de biopsia u otros necesarios dependiendo del tipo de lesión. Se les solicitará además, una muestra de sangre o de células epiteliales de mucosa bucal.

VENTAJAS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO. Como ventajas de participar en el presente estudio los pacientes recibirán diagnóstico histopatológico gratuito de las lesiones de mucosa oral que lo requieran, radiografías retroalveolares, panorámicas o conebeam y un tratamiento gratis de limpieza (destraje) de sus dientes. Además, se realizarán exámenes moleculares que no tendrán costo para ellos y recibirán un informe detallado de su caso particular al finalizar la investigación, realizado por un genetista especializado en el tema, si así lo desean.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

1.- Al firmar este documento, voluntariamente consiento para que un(a) Cirujano Dentista, de la Facultad de Odontología de la U. de Chile, me entreviste, examine mi boca, me pida una muestra de saliva y tome fotografías de mi boca. Estos procedimientos durarán alrededor de 30 a 50 minutos.

2.- Comprendo que los datos obtenidos en estos procedimientos serán usados en un estudio de la Universidad de Chile para comparar la salud bucal de personas con y sin tumores familiares.

3.- Comprendo que se me preguntará datos en relación a mi condición y su evolución en el transcurso de mi vida, y que también deberé entregar datos que involucran a mis parientes cercanos, con el objeto de construir un patrón genealógico (árbol genealógico) de mi condición a nivel familiar. Además, si el estudio lo requiere colaboraré, dentro de mis posibilidades, para que mis parientes afectados y no afectados también sean examinados y puedan ser parte del estudio voluntariamente.

4.- Entiendo además, que para realizar parte de esta investigación deberé donar una muestra de sangre (20 ml), de la cual se obtendrá ADN (ácido desoxirribonucleico), el que será usado para estudiar los genes en este y en otros proyectos que involucren el análisis de genes conocidos o genes nuevos descubiertos. Entiendo que esta muestra será tomada por un(a) enfermero(a) universitario(a) con los instrumentos adecuados, que asegurarán mi integridad física y mi salud en general. No obstante, se me informa que los riesgos relacionados con la veno-punción son leves y pueden presentarse como un hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel) y punciones múltiples para localizar la vena.

5.- Comprendo también que como ventajas de participar en el presente estudio, en caso de necesitarlo, este proyecto me beneficiará con los siguientes procedimientos gratuitos: diagnóstico histopatológico de las lesiones de mucosa oral, fotografías clínicas para control de mi evolución, radiografías retroalveolares, panorámicas o conebeam y un tratamiento gratis de limpieza (destartraje) de los dientes, los que serán realizados en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Además, se realizarán exámenes moleculares que no tendrán costo para mí y recibiré un informe detallado de mi caso particular al finalizar la investigación, realizado por un genetista especializado en el tema, si así lo solicito. Estos análisis permitirán diagnosticar en forma temprana a otros miembros de la familia posiblemente afectados por estas condiciones, lo que permitirá realizar prevención y control de la condición.

6.- Declaro que mi participación en este estudio es libre y voluntaria, pudiendo incluso dejar de participar en él cuando lo desee. Sé que la información obtenida de mi persona será tratada de manera absolutamente confidencial, y únicamente utilizada para fines de investigación, sin fines de lucro. Entiendo que mi nombre y mis datos personales no serán jamás identificados públicamente. Se utilizará un sistema de códigos para nombrar a los pacientes, por lo cual mi identidad permanecerá oculta en todo momento.

7.- Por mi condición de voluntario, entiendo que no recibiré ninguna retribución económica directa por el sólo hecho de participar en el estudio. Entiendo además, que los resultados obtenidos en este proyecto serán publicados en revistas científicas, con la debida confidencialidad de mis datos.

8.- Entiendo sí, que por el hecho de participar en el estudio, tengo derecho a saber sobre los resultados de los exámenes odontológicos que se me practicaron y que me puede explicar un Cirujano-Dentista. Respecto de los exámenes genético-moleculares, tengo el derecho de decidir no recibir los resultados, aunque anteriormente haya expresado mi deseo de conocerlos. Esa decisión puede ser tomada en cualquier fase del estudio.

9.- Si requiero cualquier aclaración o información adicional sobre este estudio y mi participación en él, debo dirigirme a: Dra. Ana Ortega, Cirujano-Dentista; ubicada en Av. Sergio Livingstone N° 943, Independencia, Santiago, fono celular 76080654. También es posible contactar al Presidente(a) del Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología, Prof. Dra. María Angélica Torres V. Calle Sergio Livingstone Pohlhammer N° 943, Independencia, Santiago, fonos: 29781703-29781702.

10.- Se me ha explicado que los datos clínicos y los resultados de los análisis genéticos, de este proyecto y otros similares derivados de él y que se relacionen en sus objetivos de conocimiento y aplicación del mismo, permanecerán guardados en una base de datos, que será creada durante el desarrollo de este proyecto, y que permanecerá en un computador sin conexión a internet, con límite de un usuario (Dra. Ana Ortega), dentro de una oficina con acceso controlado. La información allí contenida será permanentemente respaldada.

11.- Se me ha comunicado que las muestras de sangre, células epiteliales de mi boca y saliva (en caso de que no pueda donar sangre), de las cuales se obtendrá ADN, serán guardadas por el

investigador Responsable (Dra. Lilian Jara) en las condiciones adecuadas y serán usadas para análisis de factores genéticos contemplados en este estudio y en otros similares que deriven de él y que se relacionen en sus objetivos de conocimiento y aplicación del mismo.

Nombre _____ del _____ voluntario:

Firma: _____ Santiago, ____ / ____ / ____

Dr(a). _____

Nombre y Firma de Investigador que toma el CI

Fecha

Dra. Ana Ortega Pinto _____

Nombre y Firma del Investigador Titular o Responsable

Fecha

Ed Día/Mes/Año

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN (TUTORES DE MENORES DE 18 AÑOS)

Este formulario de Consentimiento informado se aplicará a TUTORES de niños(as) chilenos voluntarios afectados o controles que participarán del estudio titulado: **“CARACTERIZACIÓN DE MANIFESTACIONES ORALES, MÁXILO FACIALES E IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES DESCRITAS EN PACIENTES CON TUMORES FAMILIARES. UN PASO A LA PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO PRECOZ”**.

El objetivo de este estudio Comparar la frecuencia de anomalías de mucosa oral, dientes o huesos maxilares en familias con Síndrome de Gardner, Gorlin u otra forma de tumores familiares con familias sin historia de tumores. Analizar molecularmente los genes APC y PTCH en probandos de familias afectadas con síndrome de Gardner y Gorlin. Realizar prevención y diagnóstico precoz en otros miembros de las familias que pudiesen estar afectados.

La aplicación de este conocimiento ayudará al dentista y médico tratante a tener mejores herramientas para realizar prevención, diagnóstico precoz, mejorar los protocolos de tratamiento y obtener un mejor pronóstico para los pacientes, lo que permitirá mejorar su calidad de vida.

PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN PARA VOLUNTARIOS AFECTADOS. En este estudio, los afectados y controles, serán examinados intra y extraoralmente por Cirujanos-Dentistas calibrados que participan como co-investigadores. Serán entrevistados y con los datos colectados se les confeccionará una ficha clínica. Para establecer el diagnóstico se les tomará exámenes complementarios como: muestra de saliva, fotografías de su cara, boca o manos, radiografías, toma de biopsia u otros necesarios dependiendo del tipo de lesión. Se les solicitará además, una muestra de sangre o de células epiteliales de mucosa bucal.

VENTAJAS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO. Como ventajas de participar en el presente estudio los pacientes recibirán diagnóstico histopatológico gratuito de las lesiones de mucosa oral que lo requieran, radiografías retroalveolares, panorámicas o conebeam y un tratamiento gratis de limpieza (destartraje) de sus dientes. Además, se realizarán exámenes moleculares que no tendrán costo para ellos y recibirán un informe detallado de su caso particular al finalizar la investigación, realizado por un genetista especializado en el tema, si así lo desean.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

1.- Al firmar este documento, voluntariamente consiento para que un(a) Cirujano Dentista, de la Facultad de Odontología de la U. de Chile, entreviste, examine y tome fotografías de la boca de mi hijo(a). Estos procedimientos durarán alrededor de 30 a 50 minutos.

2.- Comprendo que los datos obtenidos en estos procedimientos serán usados en un estudio de la Universidad de Chile para comparar la salud bucal de personas con y sin tumores familiares.

3.- Comprendo que se me preguntará datos en relación a la condición y evolución en el transcurso de la vida de mi hijo(a), y que también deberé entregar datos que involucran a sus parientes cercanos, con el objeto de construir un patrón genealógico (árbol genealógico) de la condición a nivel familiar. Además, si el estudio lo requiere colaboraré, dentro de mis posibilidades, para que los parientes afectados y no afectados también sean examinados y puedan ser parte del estudio voluntariamente.

4.- Entiendo además, que para realizar parte de esta investigación deberé donar una muestra de sangre (20 ml) de mi hijo(a), de la cual se obtendrá ADN (ácido desoxirribonucleico), el que será usado para estudiar los genes en este y en otros proyectos que involucren el análisis de genes conocidos o genes nuevos descubiertos. Entiendo que esta muestra será tomada por un(a) enfermero(a) universitario(a) con los instrumentos adecuados, que asegurarán la integridad física y salud en general de mi hijo(a). No obstante, se me informa que los riesgos relacionados con la venopunción son leves y pueden presentarse como un hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel) y punciones múltiples para localizar la vena.

5.- Comprendo también que como ventajas de participar en el presente estudio, en caso de necesitarlo, este proyecto beneficiará a mi hijo(a) con los siguientes procedimientos gratuitos: diagnóstico histopatológico de las lesiones de mucosa oral, fotografías clínicas para control de su evolución, radiografías retroalveolares, panorámicas o conebeam y un tratamiento gratis de limpieza (destartraje) de los dientes, los que serán realizados en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Además, se realizarán exámenes moleculares a mi hijo(a) que no tendrán costo para mi hijo(a) y recibiré un informe detallado de su caso particular al finalizar la investigación, realizado por un genetista especializado en el tema, si así lo solicito. Estos análisis permitirán diagnosticar en forma temprana a otros miembros de la familia posiblemente afectados por estas condiciones, lo que permitirá realizar prevención y control de la condición.

6.- Declaro que la participación de mi hijo(a) en este estudio es libre y voluntaria, pudiendo incluso dejar de participar en él cuando el (ella) desee. Sé que la información obtenida de su persona será tratada de manera absolutamente confidencial, y únicamente utilizada para fines de investigación, sin fines de lucro. Entiendo que su nombre y sus datos personales no serán jamás identificados públicamente. Se utilizará un sistema de códigos para nombrar a los pacientes, por lo cual su identidad permanecerá oculta en todo momento.

7.- Por su condición de voluntario, entiendo que mi hijo(a) no recibirá ninguna retribución económica directa por el sólo hecho de participar en el estudio. Entiendo además, que los resultados obtenidos en este proyecto serán publicados en revistas científicas, con la debida confidencialidad de sus datos.

8.- Entiendo sí, que por el hecho de participar en el estudio, mi hijo(a) tiene derecho a saber sobre los resultados de los exámenes odontológicos que se le practicaron y que le puede explicar un Cirujano-Dentista. Respecto de los exámenes genético-moleculares, mi hijo(a) tiene el derecho de decidir no recibir los resultados, aunque anteriormente haya expresado su deseo de conocerlos. Esa decisión la podrá tomar en cualquier fase del estudio.

9.- Si mi hijo(a) requiere cualquier aclaración o información adicional sobre este estudio y su participación en él, deberé dirigirme a: Dra. Ana Ortega, Cirujano-Dentista; ubicada en Av. Sergio Livingstone N° 943, Independencia, Santiago, fono celular 76080654; También es posible contactar al Presidente(a) del Comité Ético Científico de la Facultad de Odontología, Prof. Dra. María Angélica Torres V. Calle Sergio LivingstonePohlhammer N° 943, Independencia, Santiago, fonos: 29781703-29781702.

10.- Se me ha explicado que los datos clínicos y los resultados de los análisis genéticos de mi hijo(a), de este proyecto y otros similares derivados de él y que se relacionen en sus objetivos de conocimiento y aplicación del mismo, permanecerán guardados en una base de datos, que será creada durante el desarrollo de este proyecto, y que permanecerá en un computador sin conexión a internet, con límite de un usuario (Dra. Ana Ortega), dentro de una oficina con acceso controlado. La información allí contenida será permanentemente respaldada.

11.- Se me ha comunicado que las muestras de sangre, células epiteliales de la boca y de saliva (en caso de que no pueda donar sangre) de mi hijo(a), de las cuales se obtendrá ADN, serán guardadas por el investigador Alterno (Dra. Blanca Urzúa) en las condiciones adecuadas y serán usadas para análisis de factores genéticos contemplados en este estudio y en otros similares que deriven de él y que se relacionen en sus objetivos de conocimiento y aplicación del mismo.

Nombre _____ del _____ voluntario:

Firma: _____ Santiago, ____ / ____ / ____

Nombre (tachar el que no corresponda) y Firma de Investigador que toma el CI Fecha

Dra. Ana Ortega Pinto

____ Nombre y Firma del Investigador Titular o Responsable
Fecha

Ed Día/Mes/Año

**ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
(NIÑOS ENTRE 11 y 18 AÑOS)**

Este formulario de Asentimiento informado se aplicará a niños y adolescentes chilenos voluntarios afectados con lesiones de cabeza, cuello y bucales que participarán del estudio titulado: **“CARACTERIZACIÓN DE MANIFESTACIONES ORALES, MÁXILO FACIALES E IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES DESCRITAS EN PACIENTES CON TUMORES FAMILIARES. UN PASO A LA PREVENCIÓN Y DIAGNÓSTICO PRECOZ”**.

El objetivo de este estudio Comparar la frecuencia de anomalías de mucosa oral, dientes o huesos maxilares en familias con Síndrome de Gardner, Gorlin u otra forma de tumores familiares con familias sin historia de tumores. Analizar molecularmente los genes APC y PTCH en probandos de familias afectadas con síndrome de Gardner y Gorlin. Realizar prevención y diagnóstico precoz en otros miembros de las familias que pudiesen estar afectados.

La aplicación de este conocimiento ayudará al dentista y médico tratante a tener mejores herramientas para realizar prevención, diagnóstico precoz, mejorar los protocolos de tratamiento y obtener un mejor pronóstico para los pacientes, lo que permitirá mejorar su calidad de vida.

PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN PARA VOLUNTARIOS AFECTADOS. En este estudio, los afectados y controles, serán examinados intra y extraoralmente por Cirujanos-Dentistas calibrados que participan como co-investigadores. Serán entrevistados y con los datos colectados se les confeccionará una ficha clínica. Para establecer el diagnóstico se les tomará exámenes complementarios como: muestra de saliva, fotografías de su cara, boca o manos, radiografías, toma de biopsia u otros necesarios dependiendo del tipo de lesión. Se les solicitará además, una muestra de sangre o de células epiteliales de mucosa bucal.

VENTAJAS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO. Como ventajas de participar en el presente estudio los pacientes recibirán diagnóstico histopatológico gratuito de las lesiones de mucosa oral que lo requieran, radiografías retroalveolares, panorámicas o conebeam y un tratamiento gratis de limpieza (destraje) de sus dientes. Además, se realizarán exámenes moleculares que no tendrán costo para ellos y recibirán un informe detallado de su caso particular al finalizar la investigación, realizado por un genetista especializado en el tema, si así lo desean.

FORMULARIO DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____, declaro que he entendido lo que se me ha explicado acerca de este estudio y que soy libre de participar o no. Entiendo que puedo retirarme del mismo en cualquier momento. Me han respondido las preguntas y sé que puedo hacer preguntas más tarde si las tengo
 “Yo deseo participar en la investigación y he firmado el asentimiento que sigue”.

(iniciales del niño(a): _____)

Solo si el niño(a) asiente: _____

Nombre del niño(a): _____

Firma del niño(a): _____

Fecha: _____

Día/mes/año: Santiago; ____ de _____ de 20____.

Si es analfabeto:

Una persona que sepa leer y escribir debe firmar (si es posible, esta persona debería ser seleccionada por el participante, no ser uno de los padres, y no debería tener conexión con el equipo de investigación).

Los niños analfabetos deberían incluir su huella dactilar también.

“He sido testigo de la lectura exacta del documento de asentimiento al participante potencial y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando de que ha dado su asentimiento libremente”.

Nombre del testigo

(diferente de los padres)

Huella dactilar del niño(a):

Firma del testigo _____

Fecha (Día/mes/año) _____

Copia dada al participante _____ (iniciales del investigador/asistente)

El Padre/madre/apoderado ha firmado un consentimiento informado Si ____ No ____

Nombre _____ del _____ voluntario:

Firma: _____ Santiago, ____ / ____ / ____

Dr.

Nombre y Firma de Investigador que toma el CI

Fecha

Dra. Ana Ortega Pinto

Nombre y Firma del Investigador responsable

Fecha