

SINDROMUL GORLIN-GOLTZ - O BOALĂ EREDITARĂ RARĂ ȘI O PROVOCARE DE DIAGNOSTIC

GORLIN-GOLTZ SYNDROME - A RARE HEREDITARY DISORDER AND A DIAGNOSTIC CHALLENGE

MIRCEA TAMPĂ*,** , ISABELA SÂRBU** , CRISTINA ȘTEFAN** , MIHAELA ȚOVARU** ,
MONICA COSTESCU** , VASILE BENEĂ** , SIMONA ROXANA GEORGESCU**

Rezumat

Sindromul Gorlin-Goltz este o genodermatoză rară cu transmitere autozomal dominantă care asociază apariția de multiple carcinoame bazocelulare (CBC) cu alte anomalii, printre care chisturi odontogene mandibulare, depresiuni palmo-plantare, calcificarea coasei creierului și variate modificări scheletale.

Prezentăm cazul unui pacient de sex masculin, în vârstă de 36 de ani care se prezintă cu leziuni tumorale multiple situate la nivelul feței, urechilor și trunchiului, o parte dintre acestea fiind ulcerate. Examinarea CT craniană a evidențiat calcificarea coasei creierului și a confirmat macrocefalia diagnosticată clinic iar la radiografia de torace s-a decelat prezența unei coaste bifide. Diagnosticul de sindrom Gorlin-Goltz este certificat de întrunirea a 4 criterii majore (multiple bazilioame apărute înaintea vârstei de 20 ani, calcificare de falx cerebri, depresiuni palmare multiple și prezența unei coaste bifide) și a 2 criterii minore (macrocefalie și bose frontale proeminente).

Recunoașterea manifestărilor bolii de către medicul dermatolog, pediatru sau medicul de familie poate contribui semnificativ la stabilirea unui diagnostic precoce, aspect deosebit de important deoarece în acest fel severitatea unora dintre complicații -cum ar fi tumorile maligne cerebrale și cutanate- poate fi redusă considerabil.

Cuvinte-cheie: genodermatoză, sindrom Gorlin-Goltz, epiteliom bazocelular.

Intrat în redacție: 18.12.2012

Acceptat: 6.02.2013

Summary

Gorlin-Goltz syndrome is a rare genodermatosis inherited in an autosomal dominant manner, which associates the development of multiple basal cell carcinomas with other disorders, such as jaw odontogenic cysts, palmar and plantar pits, calcification of the falx cerebri and various skeletal abnormalities.

We report on the case of a 36 year old male patient, from the rural area, who addresses our clinic presenting multiple tumoral lesions located on the face, ears and trunk, some of them ulcerated. The TC examination proved the calcification of falx cerebri and confirmed the clinically diagnosed macrocephaly while the chest X-ray revealed the presence of a bifid rib. In the case we are presenting, the diagnosis was certified by the presence of 4 major criteria (multiple basal cell carcinomas which had occurred before the age of 20 years, calcification of the falx cerebri, multiple palmar pits and the presence of a bifid rib) and 2 minor criteria (macrocephaly and frontal bossing).

The recognition of the hallmarks of this condition by the dermatologist, paediatrician or family doctor can significantly contribute to an early diagnosis, an aspect of paramount importance that may contribute to decreasing the severity of certain complications, such as cerebral and cutaneous malignant tumors.

Keywords: genodermatosis, Gorlin-Goltz syndrome, basal cell epithelioma.

Received: 18.12.2012

Accepted: 6.02.2013

* Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București.

“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy.

** Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București.

“Dr. Victor Babeș” Hospital of Infectious and Tropical Diseases, Dermatology Department.

Introducere

Sindromul Gorlin-Goltz este o genodermatoză rară, cu transmitere autozomal dominantă, care asociază apariția de multiple carcinoame bazocelulare (CBC) cu alte anomalii, printre care chisturi odontogene mandibulare, depresiuni palmo-plantare, calcificarea coasei creierului și variate modificări scheletale.

Patogeneza sindromului este atribuită anomaliilor brațului lung al cromozomului 9 (în regiunea 9q22.3-q31) și pierderii sau mutațiilor genei PTCH1 cu penetranță completă, dar expresivitate variabilă. Diagnosticul se bazează pe întrunirea unor criterii clinice și radiologice; este ideal ca diagnosticul astfel stabilit să fie confirmat prin analiza ADN-ului cromozomial.

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unui pacient de sex masculin, în vârstă de 36 de ani, din mediul rural, care se prezintă cu leziuni tumorale multiple situate la nivelul feței, urechilor și trunchiului, o parte dintre acestea fiind ulcerate.

Examenul clinic evidențiază un pacient afebril, echilibrat hemodinamic, cu retard mental ușor, obezitate de gradul II și macrocefalie cu bose frontale proeminente și prezența a numeroase depresiuni palmare, fără a prezenta alte modificări patologice. Antecedentele heredo-colaterale au fost greu de stabilit din cauza unei anamneze dificile, iar interogatoriul luat mamei pacientului s-a dovedit de asemenea puțin fructuos. Reținem că primele leziuni tumorale au apărut încă din perioada prepubertară la nivelul umerilor, fiind succedate de apariția unor leziuni asemănătoare la nivelul extremității cefalice și al trunchiului la intervale de timp variate în răstimpul scurs până la prezentare, pentru care pacientul a fost tratat în alte servicii de dermatologie, fără a putea preciza cu exactitate în ce mod.

Examenul local a evidențiat prezența de multiple formațiuni tumorale ale extremității cefalice, umerilor și trunchiului, de aspecte variate: de o parte și de alta a aripilor nazale, 2 largi plaje tumorale de aproximativ 5/3 cm pe hemiobrazul stâng, coborând până aproape de

Introduction

Gorlin-Goltz syndrome is a rare genodermatosis, inherited in an autosomal dominant manner, associating the development of multiple basal cell carcinomas (BCCs) with other disorders, such as jaw odontogenic cysts, palmar and plantar pits, calcification of the falx cerebri and various skeletal abnormalities. The pathogenesis of the syndrome is attributed to abnormalities located on the long arm of chromosome 9 (the 9q22.3-q31 region) and to the loss or mutations in PTCH1 gene with complete penetrance but variable expressivity. The diagnosis is based on the fulfilment of clinical and radiological criteria; it is ideal for the ascertained diagnosis to be confirmed through chromosomal DNA analysis.

Case presentation

We report on the case of a 36 year old male patient, from the rural area, who addresses our clinic presenting multiple tumoral lesions located on the face, ears and trunk, some of them ulcerated.

The clinical examination reveals a nonfebrile, hemodynamically stable patient, with mild mental retardation, second degree obesity, macrocephaly and bossing of the forehead and numerous palmar pits, without the presence of other pathological anomalies. Establishing an accurate family history was problematic due to a difficult anamnesis, the patient mothers' interrogation also proving non-rewarding. The first tumoral lesions had occurred since pre-puberty on the shoulders and were succeeded by the development of similar lesions on the cephalic extremity and the trunk, at various periods of time preceding the presentation, for which the patient asserts that he was treated in other dermatology services, but was not able to offer precise information regarding the exact treatment.

Local examination revealed the presence of multiple tumoral lesions on the cephalic extremity, shoulders and trunk, of various appearances: on both sides of the nasal wings two large tumoral areas measuring 5/3 cm on the left cheek descending and almost reaching the upper lip, and 4/2 cm on the right cheek, well

buza superioară, și 4/2 cm pe hemiobrazul drept, bine delimitate, cu contur policiclic și margini perlate proeminente. Leziunile sunt ulcerate central, mai pronunțat pe partea stângă, unde se remarcă o zonă de ulceratie impresionantă, cvasiterebrantă ce cuprinde aripa nazală în porțiunea ei latero-superioară. În proximitatea cantusului intern bilateral se remarcă formațiuni tumorale rotund-ovalare, bine delimitate, eritematoase, translucide, cu contur regulat, cu dimensiuni cuprinse între 1.3/1 și 0.9/0.7 cm, cu margini perlate.

De asemenea, am putut observa prezența de formațiuni tumorale cu aceleași caracteristici și cu dimensiuni variate la nivelul regiunii temporo-zigomatice și fronto-temporale stângi, câteva tumori perlate, cu dimensiuni mai mici la nivelul unghiului mandibulei de partea dreaptă și o ulceratie cu chenar perlat la jumătatea șanțului nazolabial stâng. Printre aceste leziuni sunt prezente și numeroase cicatrici deprimite, rezultate cel mai probabil în urma intervențiilor terapeutice anterioare.

Retroauricular bilateral au putut fi observate tumori de dimensiuni mai mici, bine delimitate, perlate, unele dintre acestea ulcerate, iar altele exofitice. O ulceratie de aproximativ 8/5 cm, cu margini bine delimitate, perlate este prezentă la nivel cervico-mandibular stâng. La nivelul umerilor și părții superioare a trunchiului, atât anterior cât și posterior se evidențiază multiple leziuni tumorale cu caracteristici similare celor descrise mai sus, bine delimitate, cu margini elevate, perlate, cu dimensiuni variate, între 1/2 și 3/5 cm, unele cu tendință la ulcerare sau deja ulcerate. (fig.1)

Examinarea CT craniană a evidențiat calcificarea coasei creierului și a confirmat macrocefalia diagnosticată clinic; la radiografia de torace s-a decelat prezența unei coaste bifide.

Pe parcursul internării s-au excizat chirurgical câteva dintre leziunile tumorale ulcerate de la nivelul feței. Examenul histopatologic a confirmat în toate speciunile suspiciunea clinică de epitelioame bazocelulare de tip solid cu arii de diferențiere keratozică și invazie în dermul profund, cu moderat infiltrat inflamator polimorf intra și peritumoral, moderată reacție desmoplazică și numeroase calcificări distrofice intra și peritumoral. (fig. 2)

marginated, with polycyclic rim and raised pearl-like borders. The lesions are centrally ulcerated, especially on the left side, where one can notice an impressing, quasi-terebrant, ulceration area comprising the nasal wing in its lateral and superior portion. In the proximity of the internal canthus we noticed round-oval shaped, well demarcated tumors, with regular borders and dimensions ranging from 1.3/1 to 0.9/0.7 cm, with pearled borders.

We also noticed the presence of tumors sharing the same characteristics and of various dimensions in the temporal-zygomatic and left frontal-temporal areas, a few pearl-like tumours of smaller dimensions located at the right mandibular angle and an ulceration with pearled borders located at the half of the nasolabial fold. Besides these lesions, numerous depressed scars, most probably resulting from previous treatments, were also present.

Smaller, well demarcated, pearled retroauricular tumors, some of them ulcerated and some exophytic, can also be observed bilaterally. An ulceration measuring about 8/5 cm, with well marginated pearled borders is present in the left cervical-mandibular area. On the shoulders and the upper part of the trunk, on both ventral and dorsal side, we notice multiple tumoral lesions similar to the ones described above, well demarcated, with raised, pearled borders, of various dimensions, ranging from 1/2 to 3/5 cm, some of them showing the propensity to ulcerate or being already ulcerated. (fig. 1)

The TC examination proved the calcification of falx cerebri and confirmed the clinically diagnosed macrocephaly; the chest X-ray revealed the presence of a bifid rib.

During admission some of the ulcerated tumoral lesions located on the face were surgically excised. The histopathological examination confirmed, in all specimens, the clinical suspicion of solid-type basal cell carcinomas with keratotic differentiation and invasion into the deep dermis, moderate intra and peri-tumoral polymorph inflammatory infiltrate, moderate desmoplastic reaction and numerous intra and peri-tumoral dystrophic calcifications. (fig. 2)



Fig. 1. Aspect clinic la prezentare: formațiuni tumorale multiple, unele dintre ele ulcerate, localizate la nivelul feței, gâtului și retroauricular

Fig. 1. Clinical appearance at presentation: multiple tumoral lesions, some of them ulcerated, located on the face, neck and retro-auricular

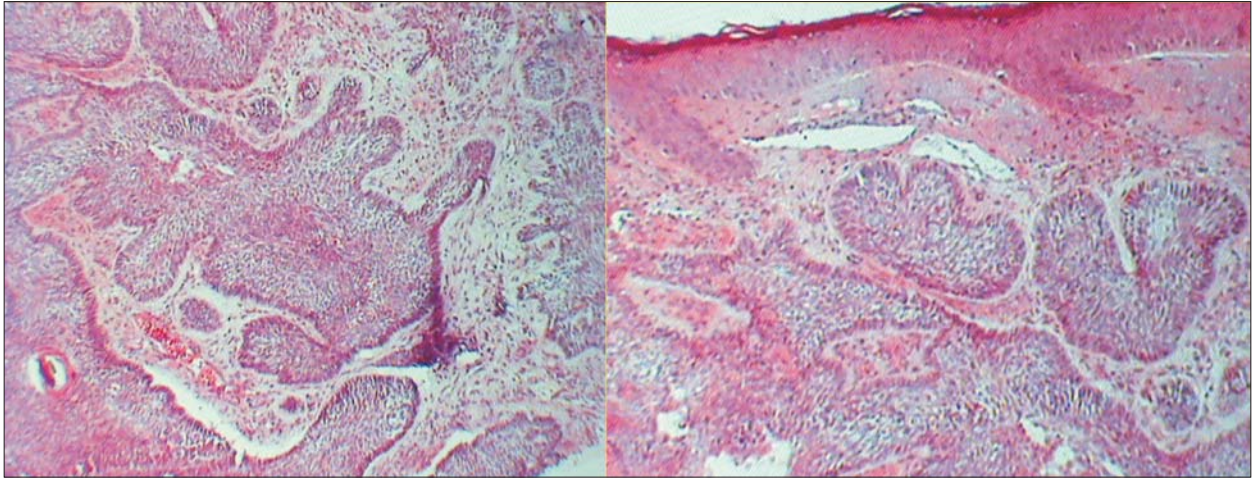


Fig. 2. Aspect histopatologic: explicații în text
 Fig. 2. Histopathological appearance: description in the text

Pe baza aspectelor clinice, histopatologice și a investigațiilor paraclinice, s-a stabilit diagnosticul de sindrom Gorlin-Goltz.

În afară leziunilor excizate chirurgical, celelalte tumori au fost tratate prin aplicații topice de Imiquimod 5%, pacientul urmând să fie monitorizat la controale periodice ulterioare pentru aprecierea eficacității tratamentului.

Discuții

Sindromul Gorlin-Goltz sau sindromul nevoid bazocelular (engl. *nevoid basal cell carcinoma syndrome*) reprezintă o boală genetică rară, cu transmitere autozomal dominantă, cu penetranță completă și expresivitate variabilă, caracterizată prin prezența unei largi varietăți de tulburări de dezvoltare și predispoziția pentru diverse carcinoame, în special epiteliome bazocelulare multiple cu debut în copilărie sau adolescență [1, 2]. Având în vedere că leziunile cutanate nu sunt singurele sau cele mai severe manifestări ale bolii, se preferă termenul de sindrom Gorlin-Goltz celui de sindrom nevoid bazocelular [3].

Primele publicații cu privire la această boală datează din anul 1894 când Jarisch a prezentat asocierea de multiple epiteliome bazocelulare cu tulburări ale scheletului la un pacient cu scolioză și retard mental. În 1960 sindromul nevoid bazocelular a fost descris în detaliu de către Gorlin și Goltz sub forma triadei clasice: carcinoame bazocelulare, chiste odontogene

Based on the clinical, histopathological and laboratory findings we established the diagnosis of Gorlin-Goltz syndrome.

Besides the surgically excised lesions, the other tumors were treated using topical 5% Imiquimod and the patient was monitored through periodic follow-up visits, in order to assess the efficacy of the treatment.

Discussions

Gorlin-Goltz syndrome or nevoid basal cell carcinoma syndrome is a rare genetic disorder with dominant autosomal inheritance, with complete penetrance and variable expressivity characterised by the presence of a wide variety of developmental abnormalities and predisposition for developing various carcinomas, particularly multiple basal cell carcinomas with childhood or adolescence onset [1,2]. Since the cutaneous lesions are not the only nor the most severe manifestations of the disease, the term of Gorlin-Goltz syndrome is preferred to the one of nevoid basal cell carcinoma syndrome [3].

The first reports on this disease date back to the year 1894 when Jarisch presented the association of multiple basal cell carcinomas with skeletal abnormalities in a patient with scoliosis and mental retardation. In 1960 the nevoid basal cell carcinoma syndrome was described in detail by Gorlin and Goltz as a classic triad: basal cell carcinomas, jaw odontogenic cysts and skeletal abnormalities [3]. In 1969 Satinoff and Wells

mandibulare și deformări scheletice. [3] În anul 1969 Satinoff și Wells au descoperit asocierea chisturilor mandibulare cu prezența coastelor bifide, elemente ale sindromului Gorlin, la două mumii datând din perioada dinastică egipteană provenind din aceeași familie și au arătat că sindromul există încă din anul 1000 î.Hr. [4, 5]

Incidența la naștere este de aproximativ 1/19000 [2], iar prevalența bolii variază larg în funcție de zona geografică, între 1/56000 de persoane în Marea Britanie [6] și 1/256000 de persoane în Italia, în Australia fiind de 1/164000 de persoane. [1, 7]

Boala afectează ambele sexe în aceeași măsură [2, 8]. Apare la toate rasele, dar cu predilecție la caucazieni; în acest caz și manifestările cutanate sunt mult mai frecvente decât la persoanele de culoare [5, 9]

Leziunile cutanate apar în general între vârsta pubertății și 35 de ani, [6] dar au fost raportate și cazuri de debut la vârste extreme, la pacienți cu vârsta de 2 ani și respectiv 65 de ani. [2].

Sindromul Gorlin se datorează unor mutații apărute la nivelul genei supresoare tumorale PTCH1 (*patched*), situate pe brațul scurt al cromozomului 9 (9q22.3-q31) [10], care produc alterări la nivelul căii de semnalizare intracelulară *hedgehog*, în cadrul căreia produsul genei PTCH1 joacă un rol crucial. PTCH1 codifică o proteină cu 12 domenii transmembranare care are atât rolul de receptor pentru Shh (sonic hedgehog protein) cât și rolul de a inhiba proteina transmembranară Smo (smoothened), de care se leagă. Moleculele Shh fac parte dintr-o clasă de molecule cu trei exponenți, alături de ihh (*indian hedgehog*) și dhh (*desert hedgehog*), fiind cea mai potentă dintre acestea; moleculele Shh joacă un rol important atât în dezvoltarea embrionară, cât și în reglarea numărului de celule stem din piele și în diferențierea glandelor sebacee și a firului de păr [11]. În cazul legării Shh de PTCH1, aceasta din urmă va elibera proteina Smo, aceasta la rândul său urmând să activeze proteinele Gli-1 și Gli-2 (glioblastoma 1 și 2), proteine de tip zinc-finger cu funcție parțial redundantă care sunt în mod normal ancorate de citoschelet unde sunt lizate în mod continuu de către proteozomi în molecule mai mici, cu rol de represori ai transcripției. În urma activării căii hedgehog, proteinele Gli nu vor mai fi clivate, ci vor

descoperit asociația de chisturi mandibulare cu prezența vertebrelor bifide, elemente de sindromul Gorlin, în două mumii datând din perioada dinastică egipteană aparținând aceleiași familii și au demonstrat că sindromul există încă din anul 1000 î.Hr. [4,5].

Incidența la naștere este de aproximativ 1/19 000 [2] și prevalența bolii variază larg în funcție de zonele geografice, variind de la 1/56 000 persoane în Marea Britanie [6] la 1/256 000 persoane în Italia, în Australia fiind de 1/164 000 persoane [1,7].

Boala afectează ambele sexe în aceeași măsură [2,8]. Apare la toate rasele, dar cu predilecție la caucazieni; în acest caz și manifestările cutanate sunt mult mai frecvente decât la persoanele de culoare [5,9].

Leziunile cutanate apar în general între vârsta pubertății și 35 de ani [6], dar au fost raportate și cazuri de debut la vârste extreme, la pacienți cu vârsta de 2 ani și respectiv 65 de ani [2].

Sindromul Gorlin este cauzat de mutații care apar în gena supresoare tumorala PTCH1 (*patched*), situată pe brațul scurt al cromozomului 9 (9q22.3-q31) [10], care produc alterări în calea de semnalizare intracelulară *hedgehog*, în cadrul căreia produsul genei PTCH1 joacă un rol crucial. PTCH1 codifică o proteină cu 12 domenii transmembranare care are atât rolul de receptor pentru Shh (sonic hedgehog protein) și rolul de a inhiba proteina transmembranară Smo (smoothened), de care se leagă. Moleculele Shh fac parte dintr-o clasă de molecule cu trei exponenți, alături de ihh (*indian hedgehog*) și dhh (*desert hedgehog*); Shh este cea mai potentă dintre acestea; moleculele Shh joacă un rol important atât în dezvoltarea embrionară, cât și în reglarea numărului de celule stem din piele și în diferențierea glandelor sebacee și a firului de păr [11]. Când Shh se leagă de PTCH1, aceasta din urmă va elibera proteina Smo, aceasta la rândul său urmând să activeze proteinele Gli-1 și Gli-2 (glioblastoma 1 și 2), proteine de tip zinc-finger cu funcție parțial redundantă care sunt în mod normal ancorate de citoschelet unde sunt lizate în mod continuu de către proteozomi în molecule mai mici, cu rol de represori ai transcripției. În urma activării căii hedgehog, proteinele Gli nu vor mai fi clivate, ci vor

pătrunde în nucleu fără a fi lizate și vor acționa ca factori activatori ai transcripției pentru numeroase molecule cu rol în proliferarea celulară. PTCH1 blochează activarea acestei căi de semnalizare în absența Shh; alterările PTCH1 apărute în cazul mutațiilor la nivelul 9q22.3-q31 determină o funcționare anormală a PTCH1 care nu va mai lega în mod corespunzător proteina Smo și în consecință calea Smo-Gli-1,2 va fi activată constituțional, producând un semnal celular de proliferare care duce în cele din urmă la apariția epitelioamelor bazocelulare caracteristice sindromului Gorlin [12]. Mai mult, în oncogeneză se pare că un rol important îl joacă și stimularea expresiei proteinei antiapoptotice Bcl-2 via proteina Gli-2, împiedicarea apoptozei prin Bcl-2 ducând la supraviețuirea exagerată a celulelor tumorale [13,14]. (fig 3)

activating transcription factors for numerous molecules having cellular proliferation role. Whereas PTCH1 blocks the activation of this signalling pathway in the absence of Shh, PTCH1 alteration occurred in mutations at 9q22.3-q3 determine an abnormal functioning of PTCH1 which will no longer adequately bind the Smo protein and the Smo-Gli-1-2 pathway will subsequently be constitutionally activated producing a cell proliferation signal which will finally lead to the development of basal cell carcinomas which are typical for Gorlin syndrome [12]. Moreover, the stimulation of the Bcl-2 anti-apoptotic protein expression via Gli-2 protein also plays an important role in oncogenesis, the disturbance of apoptosis through Bcl-2 leading to exaggerate survival of the tumor cells [13, 14]. (fig 3)

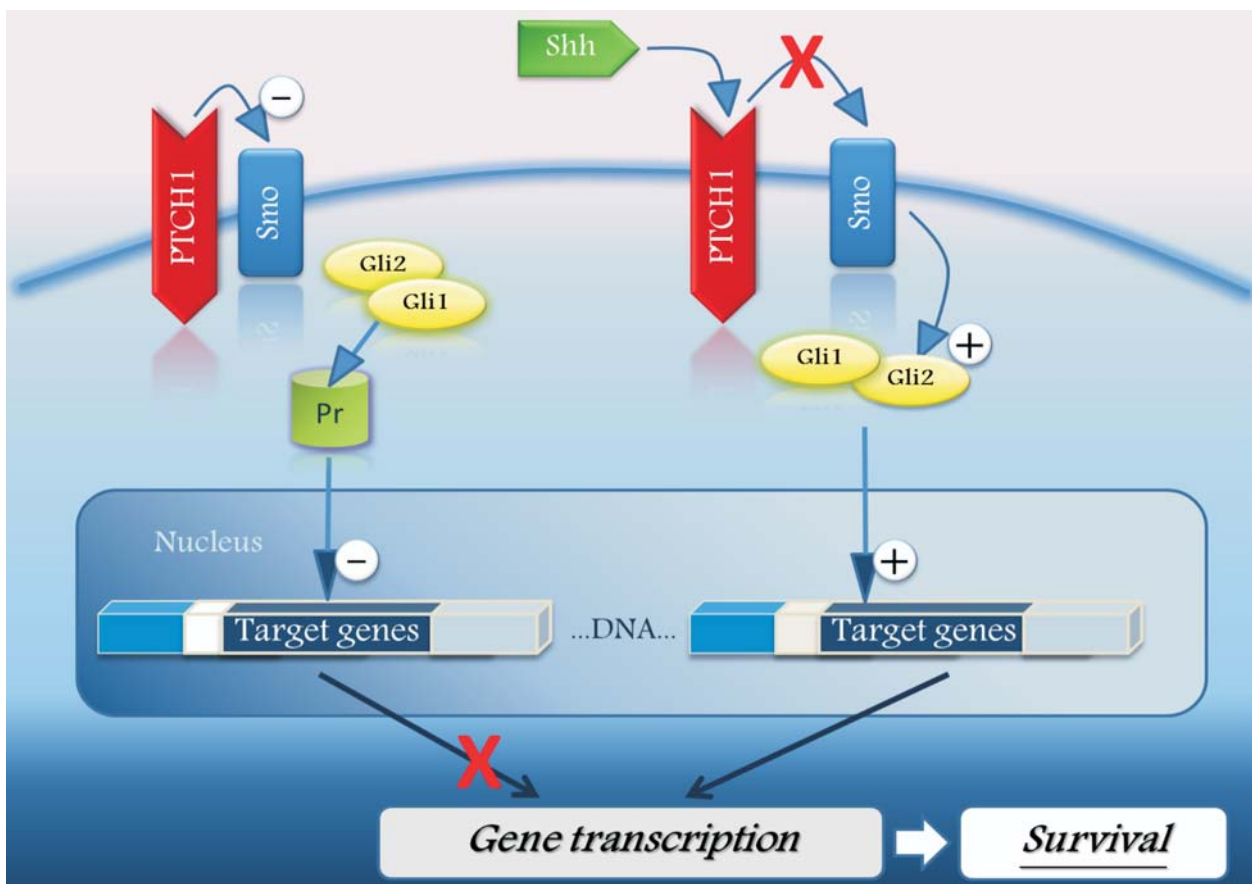


Fig. 3. Calea de semnalizare intracelulară hedgehog. PTCH1: gena supresoară tumorală patched 1, Smo - proteina transmembranară smoothened, Gli 1 - glioblastoma 1, Gli 2 - glioblastoma 2, Pr - proteazom, Shh - protein sonic hedgehog
 Fig. 3. Hedgehog intracellular signalling pathway. PTCH1: tumoral suppressor gene (patched1), Smo- smoothened transmembrane protein, Gli 1 - glioblastoma 1 protein, Gli 2 - glioblastoma 2 protein, Pr- proteasome, Shh-sonic hedgehog protein

Din punct de vedere clinic, sindromul Gorlin-Goltz asociază numeroase anomalii:

Afectarea cutanată:

- ✓ CBC din cadrul sindromului nu pot fi diferențiate de cele sporadice decât prin numărul mare în care apar de la o vârstă fragedă. [15] Aspectul este variat: tumori mici, hemisferice, translucide, cu telangiectazii pe suprafață, ferme la palpare, cu diametrul de 1-10 mm [16]. Numărul leziunilor variază, putând ajunge chiar la câteva sute în rare cazuri. [6] CBC apar mai frecvent la nivelul feței și toracelui, dar pot fi localizate și la nivelul zonelor abdomenului sau genital. [10]
- ✓ depresiunile palmo-plantare, deși inconstante, sunt foarte caracteristice [16]. Reprezentând mici defecte ale stratului cornos de culoare roz [15], ele au rareori dimensiuni mai mari de 2-3 mm. [16]. Se găsesc mai frecvent pe palme decât pe plante și nu reprezintă precursori ai epitelioamelor bazocelulare. [10]
- ✓ alte leziuni cutanate: nevi multipli, milia, chisturi epidermoide [10]

Afectarea stomatologică:

- ✓ chisturile odontogene mandibulare și maxilare apar la 60-90% dintre pacienți. [16] Pot fi asimptomatice și diagnosticate radiologic întâmplător sau pot produce eroziuni osoase însoțite de durere, tumefacție și pierderea dinților. [15] Prezintă o capsulă externă, fibroasă și sunt căptușite de un epiteliu scuamos stratificat keratinizat; reprezintă cel mai constant și specific semn pentru sindromul Gorlin-Goltz în prima și a doua decadă a vieții. [10]
- ✓ alte afectări stomatologice: malocluzie, prognatism mandibular, cheilo/palatoschizis, ectopie sau heterotopie dentară, agenezie dentară, hiperplazie bilaterală a procesului coronoid al mandibulei [10, 17].

Afectarea sistemului nervos central:

- ✓ calcificări ectopice ale sistemului nervos central: calcificarea lamelară a coasei creierului apare la 70-85% dintre pacienți și este un semn de mare specificitate. [3, 10]. Mai rar, au fost raportate calcificări ale cortului cerebelului, diafragmei șei turcești și osificarea completă sau incompletă a șei turcești [10]

Clinically, Gorlin-Goltz syndrome associates numerous abnormalities:

Cutaneous abnormalities:

- ✓ BCCs related to the syndrome can only be differentiated from the sporadic forms through the large number in which they arise from an early age [15]. The appearance varies: small, hemispheric, translucent tumors presenting telangiectasias on the surface, ferme, ranging from 1 to 10 mm in diameter [16]. The number of lesions varies and can even reach a few hundreds in some persons [6]. BCCs occur more frequently on the face and trunk, but can also be located on the abdomen and genitalia [10].
- ✓ palmar-plantar pits, though inconstant, are highly characteristic [16]. They represent pink, small defects of the squamous layer [15] and rarely exceed 2-3 mm [16]. They are more frequently encountered on the palms than the soles and are not precursors of basal cell carcinomas [10].
- ✓ other cutaneous lesions: multiple nevi, milia, epidermoid cysts.

Stomatologic abnormalities:

- ✓ odontogenic keratocysts of the jaws occur in 60-90% of the patients [16]. They can be asymptomatic and radiologically diagnosed by hazard or they can produce bone erosions accompanied by pain, tumefaction and loss of teeth [15]. They present a fibrous, external capsule and an internal lining of keratinized stratified squamous epithelium and represent the most consistent and specific sign for Gorlin-Goltz in the first and second decades of life [10].
- ✓ other stomatologic changes: malocclusion, mandibular prognathism, cleft palate and lip, dental ectopy and heterotopy, dental agenesis, bilateral hyperplasia of the mandibular coronoid processes [10, 17].

Central nervous system abnormalities:

- ✓ ectopic calcifications of the central nervous system: lamellar calcification of the falx cerebri occurs in 70-85% of the patients and represents a highly specific sign [3,10]. Rarely, there have been reports of calcifications of the tentorium cerebelli, the diaphragma sellae and complete or partial bony bridging of the sella turcica [10].

- ✓ meduloblastomul are o frecvență de aproximativ 3-5% și reprezintă o complicație redutabilă a bolii. [6, 18]
- ✓ retardul mental apare la aproximativ 5% dintre pacienți și este legată frecvent de asocierea cu tumori cerebrale precum meduloblastomul sau sarcomul cerebelar. [3, 18]
- ✓ alte afecțiuni: hidrocefalie, meningoame, anosmie, surditate centrală, personalitate schizoidă, agenezia sau disgenezia corpului calos [19]

Afectare scheletală:

- ✓ pacienții sunt mai înalți decât media, iar aproximativ 70% dintre pacienți au anomalii cranio-faciale reprezentate de bose frontale și parietale proeminente, macrocefalie, rădăcina nasului lărgită și hipertelorism [10].
- ✓ anomaliile cutiei toracice reprezentate de coaste bifide, scolioza, coaste largi, sinostoze costale sau agenezii costale. [8, 10]
- ✓ alte anomalii: sindactilie, cifoscolioză, polidactilie, spina bifida ocultă, anomalie Sprengel (umăr ridicat congenital), chiste osoase ale degetelor și scurtarea celui de-al patrulea metacarpian [3, 8, 17].

Afectare oculară:

- ✓ hipertelorism (40%), exoftalmie, amauroză congenitală, strabism convergent sau divergent, glaucom, cataractă [19]

Afectarea sistemului genitourinar:

- ✓ la femei: chiste și fibroame ovariene, calcificări ovariene, leiomisarcoame uterine, fibrosarcoame ovariene
- ✓ la bărbați: hipogonadism, criptorhidie, distribuția ginoidă a părului pubian, ginecomastie
- ✓ ambele sexe: rinichi în potcoavă, agenezie renală unilaterală, chiste renale [10, 17, 19]

Afectarea sistemului cardiovascular:

- ✓ fibroame cardiace [17]
- ✓ aritmii [10, 18]

Pentru stabilirea diagnosticului sunt necesare obținerea unui istoric al bolii, examinarea clinică pe aparate și sisteme, examinări radiologice, ecografie ovariană, ecocardiografie și, nu în ultimul rând, testarea genetică în vederea decelării mutațiilor PTCH1 în cazurile în care diagnosticul este incert. [10, 20]

Pentru stabilirea diagnosticului Evans și colab. au propus o listă de criterii (1993) [7, 18] acestea fiind ulterior modificate de către Kimonis și colab. (1997) - tabelul 1 [17, 21, 22].

- ✓ Medulloblastoma appears with a frequency of approximately 3-5% and represents a redoubtable complication of the disease [6,18].
- ✓ Mental retardation occurs in about 5% of the patients and is frequently related to the association of brain tumors such as medulloblastoma or cerebelli sarcoma) [3,18].
- ✓ other changes: hydrocephaly, meningiomas, anosmia, central deafness, schizoid personality, agenesis or disgenesis of the corpus callosum [19].

Skeletal abnormalities

- ✓ patients are taller than average and about 70% have cranial-facial anomalies represented by prominent frontal and parietal bossing, macrocephaly, wide nose root and hypertelorism [10].
- ✓ thoracic anomalies represented by bifid vertebrae, scoliosis, splayed ribs, fused or missing ribs [8,10].
- ✓ Other anomalies: syndactyly, kyphoscoliosis, polydactyly, spina bifida occulta, Sprengel anomaly (congenital elevation of the shoulder), cysts in the bones of the fingers, short fourth metacarpal [3,8,17].

Ocular abnormalities:

- ✓ hypertelorism (40%), exophthalmus, congenital amaurosis, internal or external strabismus, glaucoma, cataract [19]

Genito-urinary system abnormalities:

- ✓ in women: ovarian cysts and fibromas, ovarian calcifications, uterine leiomyocarcomas, ovarian fibrosarcomas
- ✓ in men: hypogonadism, cryptorchidism, female pubic escutcheon, ginecomastia
- ✓ both genders: horseshoe kidney, unilateral renal agenesis, renal cysts [10, 17, 19]

Cardiovascular system abnormalities:

- ✓ cardiac fibromas [17]
- ✓ arrhythmias [10, 18]

In order to establish the diagnosis, attaining a history, the system organ class clinical examination, radiological examinations, ovarian echography, echocardiography and, last but not least, genetic testing for detecting PTCH1 mutations for cases with uncertain diagnosis, are mandatory [10, 20].

Evans & all established a list of criteria for ascertaining the diagnosis (1993) [7, 18], which

Tabelul 1. Criterii de diagnostic - sindromul Gorlin-Goltz după Evans, modificat Kimonis (17)

Criteria majore: ✓ CBC multiple cu debut înainte de 20 de ani ✓ chiste odontogene ale maxilarelor, diagnosticate prin examen histopatologic ✓ 3 sau mai multe depresiuni palmare și/sau plantare ✓ calcificări bilamelare ale falx cerebri ✓ coaste bifide sau sinostoze costale ✓ rude de gradul I diagnosticate cu sindrom Gorlin-Goltz
Criteria minore: ✓ macrocefalie ✓ malformații congenitale: palatoschizis sau cheilopalatoschizis, baze frontale proeminente, hipertelorism ✓ alte tulburări ale scheletului: anomalie Sprengel (umărul ridicat congenital), sindactilie ✓ anomalii radiologice: accentuarea șei turcești, anomalii vertebrale precum fuziunea sau elongarea corpurilor vertebrale ✓ fibrom ovarian ✓ meduloblastom

Pentru stabilirea diagnosticului de sindrom Gorlin-Goltz sunt necesare întrunirea fie a 2 criterii majore și a unui criteriu minor, fie a unui singur criteriu major și a 3 criterii minore [17]. În cazul pacientului prezentat, diagnosticul este certificat de întrunirea a 4 criterii majore (multiple bazilioame apărute înainte de vârsta de 20 ani, calcificare de falx cerebri, depresiuni palmare multiple și prezența unei coaste bifide) și a 2 criterii minore (macrocefalie și baze frontale proeminente).

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu alte sindroame care prezintă carcinome bazocelulare multiple:

- ✓ sindromul Bazex (Bazex-Dupré-Christol): genodermatoză cu transmitere X-linkată caracterizată prin CBC multiple ce apar în special la nivelul feței în a doua decadă a vieții; atrofodermie foliculară cu precădere la nivelul feței, mâinilor, coatelor și picioarelor; hipotricoză; hipohidroză. [23]
- ✓ sindromul Rombo: genodermatoza cu transmitere autozomal dominantă caracterizată prin apariția de multiple CBC, în asociere cu atrofodermie vermiculată facială, milia, telangiectazii, hipotricoză, tricoepitelioame și vasodilatație periferică. [6, 24]

Table 1. Diagnosis criteria - Gorlin-Goltz syndrome, after Evans modified by Kimonis (17)

Major criteria: ✓ Multiple basal cell carcinomas occurring under the age of 20 years ✓ Histologically proven odontogenic keratocysts of the jaw ✓ Three or more palmar or plantar pits ✓ Bilamellar calcifications of the falx cerebri ✓ Bifid or fused ribs ✓ First degree relatives with nevoid basal cell carcinoma syndrome
Minor criteria: ✓ Macrocephaly ✓ Congenital malformation: Cleft lip or cleft palate, frontal bossing, hypertelorism ✓ Other skeletal abnormalities: Sprengel deformity, marked syndactyly ✓ Radiological abnormalities: Bulging of sella turcica, vertebral anomalies such as fusion or elongation of vertebral bodies ✓ Ovarian fibroma ✓ Medulloblastoma

was later revised by Kimonis & all (1997) - table 1 [17, 21, 22].

The presence of 2 major criteria and one minor criterion or 1 major criterion and three minor criteria are necessary to establish the diagnosis of Gorlin-Goltz syndrome [17]. In the case we are presenting, the diagnosis is certified by the presence of 4 major criteria (multiple basal cell carcinomas which had occurred before the age of 20 years, calcification of the falx cerebri, multiple palmar pits and the presence of a bifid rib) and 2 minor criteria (macrocephaly and frontal bossing).

The differential diagnosis must consider other syndromes presenting multiple basal cell carcinomas:

- ✓ Bazex syndrome: (Bazex- Dupré-Christol): genodermatosis with X-linked inheritance characterised by multiple BCCs which develop mainly on the face during the second decade of life; follicular atrophoderma, especially on the face, hands, elbows and feet; hypotrichosis; decreased sweating [23].
- ✓ Rombo syndrome: genodermatosis inherited in an autosomal dominant manner, characterised by the development of multiple BCCs associated with facial atrophoderma vermiculata, milia, teleangiectasias,

- ✓ sindromul Rasmussen–afecțiune autozomal dominantă caracterizată prin asocierea de cilindroame, tricoepitelioame și milia. [25]
- ✓ xeroderma pigmentosum: genodermatoză cu transmitere autozomal recesivă caracterizată prin sensibilitate crescută la soare, pacienții dezvoltând carcinoame bazocelulare multiple, alături de alte neoplazii cutanate.[6]

Managementul pacienților

Pacienții vor fi sfătuiți să evite expunerea la soare și să folosească creme-ecran cu factor de protecție solară ridicat [6, 15].

Fiecare leziune trebuie abordată individual, punându-se accentul pe distrugerea leziunilor tumorale în stadii precoce. Excizia chirurgicală nu este întotdeauna posibilă, cu precădere atunci când există un număr mare de leziuni, deoarece se asociază cu riscul desfigurării severe a pacientului, mai ales dacă se încearcă îndepărtarea tumorii cu margini de siguranță oncologică.

Chirurgia Mohs este o alternativă, puțin accesibilă însă din cauza costurilor ridicate. [6, 15]. Metodele non-chirurgicale pot fi folosite mai ales în cazul tumorilor multiple, superficiale. Astfel chiuretarea, electrocauterizarea sau crioterapia pot fi utilizate în tratamentul CBC de la nivelul trunchiului. [6]. Aplicațiile locale de 5-FU și imiquimod pot fi de asemenea folosite în CBC superficiale cu rezultate bune [15, 26, 27]. Totodată, acolo unde numărul mare de leziuni superficiale împiedică folosirea terapiilor convenționale, terapia fotodinamică reprezintă o alternativă bună de tratament, prezentând avantajul abordării unor suprafețe cutanate mai largi (*engl.* „field therapy”). [28, 29]. Tratamentul oral cu retinoizi este eficient, dar doar la doze la care efectele adverse sunt severe [15]. După unii autori radioterapia nu reprezintă o opțiune de tratament deoarece radiațiile pot crește riscul de apariție a carcinoamelor. [10, 15]. Recent au fost sintetizați mai mulți compuși care acționează ca inhibitori ai Smo, cum ar fi GDC-0449 sau NVP-LDE225 [30, 31, 32], actualmente aflați în stadiul de studii clinice de faza a II-a. În cazul pacientului nostru s-a recurs la excizia chirurgicală a unora dintre leziunile ulcerate de la

hypotrichosis, trichoepitheliomas, peripheral cyanosis. [6,24]

- ✓ Rasmussen syndrome: autosomal dominant affliction characterised by the association of cylindriomas, trichoepitheliomas and milia. [25]
- ✓ xeroderma pigmentosum: autosomal recessive genetic disorder characterised by increased sensibility to sunlight, the patients developing multiple basal cell carcinomas, along with other cutaneous cancer. [6]

Patient management

The patients will be advised to avoid sunlight and use sunscreens with high solar protection factor. [6, 15]

Each lesion must be approached separately, with emphasis on the precocious destruction of the tumor lesions. Surgical excision is not always possible, particularly when there exists an increased number of lesions, because it is affiliated with the risk of severe disfiguration of the patient, especially when trying to remove the tumor within safety margins.

Mohs microsurgery is a less accessible alternative due to the high expenses. [6,15] Non-surgical methods can be used mainly for the treatment of multiple, superficial tumors. Therefore, the curettage, electrosurgery or cryotherapy can be used in the treatment of BCCs located on the trunk [6]. Topical 5-FU and Imiquimod can also be used for the treatment of superficial BCCs with good results [15, 26, 27]. Also, when the large number of lesions impedes the use of conventional therapies, photodynamic therapy is a good treatment alternative, having the advantage of approaching wide cutaneous areas (“field therapy”). [28, 29]. Oral treatment with retinoids is efficient but only at doses that are associated with severe adverse events [15]. Some authors suggest that radiotherapy is not a valid treatment option because the radiation can increase the risk of cancer development [10, 15]. Recently several types of compounds acting as SMO inhibitors have been synthesized, such as GDC-0449 or NVP-LDE225 [30, 31, 32], at present found in second phase clinical trials. In our patients’ case we resorted to the surgical excision of some of the ulcerated lesions of the face, the

nivelul feței, restul leziunilor fiind tratate prin aplicații locale de Imiquimod 5% cremă.

Întrucât 70-80% dintre pacienți moștenesc defectul genetic și la doar 20-30% defectul genetic apare *de novo*, sfatul și analiza genetică sunt deosebit de importante. Având în vedere faptul că boala are penetranță completă, riscul de transmitere la descendenți este de 50%. [7].

Pentru diagnosticul antenatal, ecografia poate fi utilă în detectarea precoce a malformațiilor. În cazul sarcinilor cu risc se poate efectua analiză ADN-ului fetal obținut prin amniocenteza în săptămânile 15-18 de sarcină sau biopsia de vilozități coriale în săptămânile 10-12 de sarcină [10, 33].

În afară asocierii cu meduloblastomul, care poate reprezenta o cauză de moarte prematură, prognosticul vital al bolii este în general bun, spre deosebire de prognosticul estetic care este rezervat, mai ales în cazul prezentării tardive. [10]

Concluzii

Sindromul Gorlin-Goltz este o genodermatoză rară, ce asociază numeroase anomalii de dezvoltare cu prezența de multiple epitelioame bazocelulare. Recunoașterea manifestărilor bolii de către medicul dermatolog, pediatru sau medicul de familie poate contribui semnificativ la stabilirea unui diagnostic precoce, aspect deosebit de important deoarece în acest fel severitatea unora dintre complicații, cum ar fi tumorile maligne cerebrale și cutanate poate fi redusă considerabil.

rest of the lesions being treated with topical applications of Imiquimod cream 5%.

Since 70-80% of the patients inherit the genetic abnormality and only in 20-30% of the cases the genetic defects appears *de novo*, the genetic advice and analysis have a paramount importance. Considering the fact that the disease has a complete penetrance, the risk of transmitting the affliction to the descendants is 50% [7].

The echography can be useful for the precocious prenatal diagnosis of malformations. For pregnancies at risk the analysis of foetal DNA obtained through amniocentesis during weeks 15-18 of pregnancy or corial vilosities biopsy during weeks 10-12 of pregnancy can be useful [10, 33].

Besides the medulloblastoma affiliation, which can represent a cause of premature death, the vital prognosis is generally good, as compared to the aesthetic prognosis which is reserved, particularly in delayed presentations [10].

Conclusion

Gorlin-Goltz syndrome is a rare genodermatosis associating various developmental anomalies with the presence of multiple basal cell carcinomas. Recognising the hallmarks of the disease by the dermatologist, the paediatrician or family doctor can significantly contribute to an early diagnosis, which is very important in considerably decreasing the severity of certain complications, such as cerebral and cutaneous malignant tumors.

Bibliografie/Bibliography

1. Lo Muzio L, Nocini PF, Savoia A, Consolo U, Procaccini M, Zelante L, Pannone G, Bucci P, Dolci M, Bambini F, Solda P, Favia G. *Nevoid basal cell carcinoma syndrome. Clinical findings in 37 Italian affected individuals.* Clin Genet 1999; 55: 34 – 40. © Munksgaard, 1999.
2. Elizabeth A. Jones, Mohammed Imran Sajid, Andrew Shenton, and D. Gareth Evans. *Basal Cell Carcinomas in Gorlin Syndrome: A Review of 202 Patients.* Hindawi Publishing Corporation Journal of Skin Cancer Volume 2011, Article ID 217378, 6 pages doi:10.1155/2011/217378.
3. P. J. Fitzpatrick, G. A. Thompson. Gorlin's syndrome, or nevoid basal cell carcinoma syndrome. Can Med Assoc J. 1982 September 15; 127(6): 465-470.
4. Merton I. Satinoff and Calvin Wells (1969). *Multiple Basal Cell Naevus Syndrome in Ancient Egypt.* Medical History, 13, pp 294-297 doi:10.1017/S0025727300014563.
5. Robert J Gorlin. *Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome.* Genetics in Medicine (2004) 6, 530-539; doi:10.1097/01.GIM.0000144188.15902.C4.

6. Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox, Christopher Griffiths. *Rook's Textbook of Dermatology*. Wiley-Blackwell. 2010. Eighth edition. 52.6-52.8. ISBN: 978-1-4051-6169-5.
7. D Gareth Evans, Peter A Farndon. *Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome*. 2002 Jun 20 in: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., editors. GeneReviews.
8. Shruthi Hegde, Shishir Ram Shetty. *Radiological features of familial Gorlin-Goltz syndrome*. Imaging Sci Dent. 2012 March; 42(1): 55–60. doi: 10.5624/isd.2012.42.1.55.
9. M. Ljubenovi, D. Ljubenovi, I. Bini, D. Jovanovi, M. Stanojevi. *Gorlin-Goltz syndrome*. Acta Dermatoven APA Vol 16, 2007, No 4.
10. Lorenzo Lo Muzio. *Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome)*. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3: 32. Published online 2008 November 25. doi: 10.1186/1750-1172-3-32.
11. Athar M, Tang X, Lee JL, Kopelovich L, Kim AL. *Hedgehog signalling in skin development and cancer*. Exp Dermatol. 2006 Sep;15(9):667-77.
12. A Neil Crowson. *Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications*. Modern Pathology (2006) 19, S127–S147. doi:10.1038/modpathol.3800512.
13. Regl G, Kasper M, Schnidar H, Eichberger T, Neill GW, Philpott MP, Esterbauer H, Hauser-Kronberger C, Frischauf AM, Aberger F. *Activation of the BCL2 promoter in response to Hedgehog/GLI signal transduction is predominantly mediated by GLI2*. Cancer Res. 2004 Nov 1;64(21):7724-31.
14. Ruiz i Altaba A, Sánchez P, Dahmane N *Gli and hedgehog in cancer: tumours, embryos and stem cells*. 2002 May;2(5):361-72.
15. Klaus Wolff, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrist, Amy S. Paller, David J. Leffell. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Mc. Graw-Hill Professional; Seventh edition. 2007. pag. 1047. ISBN-10: 0071466908.
16. Saurat J. H., Grossihans E., Laugier P, Lachapelle J.M. *Dermatologie et maladie sexuellement transmissible*. 3^e edition. Masson. ISBN 2-225-83670-1.
17. Priya Shirish Joshi, Vijay Deshmukh, Someshwar Golgire. *Gorlin-Goltz syndrome*. Dent Res J (Isfahan). 2012 Jan-Mar; 9(1): 100–106. doi:
18. D G Evans, E J Ladusans, S Rimmer, L D Burnell, N Thakker, and P A Farndon. *Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study*. J Med Genet. 1993 June; 30(6): 460–464.
19. Aitziber Ortega García de Amezaga, Olatz García Arregui, Sergio Zepeda Nuño, Amelia Acha Sagredo, José M. Aguirre Urizar. *Gorlin-Goltz syndrome: Clinicopathologic aspects*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal.
20. Ashutosh Agrawal, Aditi Murari, Sunil Vutukuri, Arun Singh. *Gorlin-Goltz Syndrome: Case Report of a Rare Hereditary Disorder*. Case Reports in Dentistry Volume 2012 (2012), Article ID 475439, 4 pages doi:10.1155/2012/475439.
21. Kimonis VE, Mehta SG, Digiovanna JJ, Bale SJ, Pastakia B. *Radiological features in 82 patients with nevoid basal cell carcinoma (NBCC or Gorlin) syndrome*. Genet Med. 2004 Nov-Dec;6(6):495-502.
22. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ, Bale AE, Bale SJ. *Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome*. Am J Med Genet. 1997;69(3):299–308.
23. Rolf H Sijmons. *Encyclopaedia of tumour-associated familial disorders*. Part I: from AIMAH to CHIME syndromeHered Cancer Clin Pract. 2008; 6(1): 22–57.
24. van Steensel MA, Jaspers NG, Steijlen PM. *A case of Rombo syndrome*. Br J Dermatol. 2001 Jun;144(6):1215-8.
25. Rasmussen JE., *A syndrome of trichoepitheliomas, milia, and cylindromas*, Arch Dermatol. 1975 May;111(5):610-4.)
26. Ferreres JR, Macaya A, Jucglà A, Muniesa C, Prats C, Peyrí J. *Hundreds of basal cell carcinomas in a Gorlin-Goltz syndrome patient cured with imiquimod 5% cream*. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006 Aug;20(7):877-8.
27. Stockfleth E, Ulrich C, Hauschild A, Lischner S, Meyer T, Christophers E. *Successful treatment of basal cell carcinomas in a nevoid basal cell carcinoma syndrome with topical 5% imiquimod*. Eur J Dermatol. 2002 Nov-Dec;12(6):569-72.
28. Mougél F, Debarbieux S, Ronger-Savlé S, Dalle S, Thomas L. *Methylaminolaevulinate photodynamic therapy in patients with multiple basal cell carcinomas in the setting of Gorlin-Goltz syndrome or after radiotherapy*. Dermatology. 2009;219(2):138-42. Epub 2009 Jul 8.
29. Itkin A, Gilchrist BA. *delta-Aminolevulinic acid and blue light photodynamic therapy for treatment of multiple basal cell carcinomas in two patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome*. Dermatol Surg. 2004 Jul;30(7):1054-61.
30. Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, Weiss GJ, Borad MJ, Hann CL, Brahmer JR, Mackey HM, Lum BL, Darbonne WC, Marsters JC Jr, de Sauvage FJ, Low JA. *Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma*. N Engl J Med. 2009 Sep 17;361(12):1164-72. Epub 2009 Sep 2.

31. Pan S, Wum X, Jiang J et al. (2010b) *Discovery of NVP-LDE225, a potent and selective smoothened antagonist*. ACS Med Chem Lett 1:130–4
32. Hans Skvara, Frank Kalthoff. *Topical Treatment of Basal Cell Carcinomas in Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome with a Smoothened Inhibitor*. Journal of Investigative Dermatology (2011) 131, 1735–1744; doi:10.1038/jid.2011.48; published online 24 March 2011.
33. Petrikovsky BM, Bialer MG, McLaughlin JA, Bale AE. *Sonographic and DNA-based prenatal detection of Gorlin syndrome*. J Ultrasound Med. 1996 Jun;15(6):493-5.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență:

Mircea Tampa
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
Dionisie Lupu 37, 020022 București, România
telefon: +40758040752
e-mail: tampa_mircea@yahoo.com

Correspondance address:

Mircea Tampa
“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy Bucharest
Dionisie Lupu 37, 020022 București, România
telefon: +40758040752
e-mail: tampa_mircea@yahoo.com