

# SÍNDROME DE CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES NEVOIDES (SÍNDROME GORLIN): REPORTE DE DOS CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

María del Carmen Castro-Mujica<sup>1a</sup>, Claudia Barletta-Carrillo<sup>2,3b</sup>, Julio A. Poterico<sup>3,4c</sup>, Marisa Acosta<sup>3,4c</sup>, Jesús Valer<sup>1d</sup>, Miguel De La Cruz<sup>1e</sup>

## RESUMEN

El síndrome Gorlin (SG) es una condición genética, con patrón de herencia autosómico dominante, con penetrancia completa y expresividad variable, debida a mutaciones germinales en los genes *PTCH1* o *SUFU*, los cuales son componentes de la vía molecular Sonic hedgehog. El SG se caracteriza por la presencia de múltiples carcinomas de células basales nevoides, quistes odontogénicos, calcificación de la hoz del cerebro y lesiones en sacabocado en palmas y plantas. Este es el primer reporte de casos en el Perú sobre pacientes con SG, que cuentan con evaluación y asesoría genética. Presentamos dos casos de SG que cumplen criterios clínicos del síndrome y una revisión de la literatura.

*Palabras clave:* Síndrome del nevo basocelular; Carcinoma basocelular; Quistes odontogénicos; Proteínas hedgehog (fuente: DeCS BIREME).

## NEVOID BASAL-CELL CARCINOMA SYNDROME (GORLIN SYNDROME): REPORT OF TWO CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE

### ABSTRACT

Gorlin syndrome (GS) is a genetic disorder with an autosomal dominant inheritance pattern, with complete penetrance and variable expressivity. GS is caused by germline mutations in the genes *PTCH1* or *SUFU*, which are components of the Sonic hedgehog molecular pathway. GS is characterized by the presence of multiple nevoid basal cell carcinomas, odontogenic cysts, calcification of the brain sickle, and lesions in the palms and soles. This study is the first to report cases in Peru of patients with GS who underwent genetic evaluation and counseling. We present two GS cases that meet the clinical criteria for the syndrome and review the literature

*Keywords:* Basal cell nevus syndrome, Basal cell carcinoma, Odontogenic cysts, Hedgehog proteins (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de carcinoma de células basales nevoides o síndrome Gorlin (SG), es una condición genética con patrón de herencia autosómica dominante, clasificado en el compendio de genes y fenotipos genéticos humanos OMIM #109400<sup>(1)</sup>. El SG posee una penetrancia completa y expresividad variable, debida a mutaciones germinales en los genes *PTCH1* (locus 9q22.32) o *SUFU* (locus 10q24.32) involucrados en la vía molecular Sonic Hedgehog (SHH) relacionada con funciones como la embriogénesis, carcinogénesis y reparación de tejidos<sup>(1)</sup>. La alteración de esta

vía explicaría las características clínicas del SG, siendo las anomalías congénitas consecuencia de la mutación germinal del gen *PTCH1*, mientras que el desarrollo de los carcinomas basocelulares y otros tumores se deben a la segunda mutación que se produce en el otro alelo. Los pacientes que porten estas mutaciones, tienen una probabilidad del 50% de heredarla a su descendencia. El 70-80% de los casos de SG, se debe a que el paciente heredó la mutación de alguno de sus padres, mientras que el 20-30% restante corresponden a casos “de novo” o aislados en la familia<sup>(1)</sup>.

<sup>1</sup> Facultad de Medicina Humana. Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú

<sup>2</sup> Laboratorio Clínico Roe. Lima, Perú

<sup>3</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú

<sup>4</sup> Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú

<sup>a</sup> Médico genetista; <sup>b</sup> bióloga, magister en Biología Molecular; <sup>c</sup> médico, residente de Genética Médica; <sup>d</sup> médico, fellow de Cirugía Oncológica; <sup>e</sup> cirujano oncólogo mastólogo

Recibido: 25/07/2017 Aprobado: 22/11/2017 En línea: 07/12/2017

**Citar como:** Castro-Mujica MC, Barletta-Carrillo C, Poterico JA, Acosta M, Valer J, De La Cruz M. Síndrome de Carcinoma de células basales nevoides (Síndrome Gorlin): reporte de dos casos y revisión de la literatura. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2017;34(4):744-50. doi: 10.17843/rpmesp.2017.344.3014

EISG se caracteriza por la presencia de múltiples carcinomas basocelulares, usualmente de aparición temprana, queratoquistes maxilares y lesiones en sacabocado o pits palmoplantares, así como malformaciones costales y vertebrales, calcificación de la hoz del cerebro, fascie característica, quistes epidermoides, entre otras características <sup>(1,2)</sup>. El diagnóstico del SG se establece mediante el cumplimiento de criterios clínicos, dos criterios mayores y un criterio menor o un criterio mayor y tres menores, los cuales fueron establecidos en el año 1993 por Evans *et al.* <sup>(1,2)</sup> (Tabla 1).

Presentamos dos pacientes con características clínicas del SG, un varón con SG de inicio tardío, sin antecedentes familiares similares y una mujer con antecedentes familiares de SG. Ambos pacientes firmaron un consentimiento informado para la publicación de sus casos. Este es el primer reporte en el Perú sobre pacientes que cumplen criterios clínicos de SG, que cuentan con evaluación y asesoría genética.

## REPORTE DE CASO

### CASO 1

Paciente varón de 64 años de edad (Figura 1), natural de Junín y procedente de Lima, referido al consultorio de genética por poseer carcinomas basocelulares múltiples y recurrentes, que se presentaron por primera vez a los 61 años de edad. Al examen físico se evidenció un perímetro

cefálico (PC) de 61 cm (>P97), cara tosca, prominencia frontal y parietal, prognatismo, hipertelorismo, puente nasal ancho, cicatriz en labio superior por antecedente de fisura labial y cifoscoliosis. En palmas de ambas manos se identificaron pits, braquidactilia, hipoplasia de ambos pulgares que limitaban su flexión, además de dos lesiones nodulares duras y poco móviles con bordes definidos, probable quiste epidermoide en primer dedo y palma de mano izquierda. A nivel facial se evidenció una úlcera en región posterior de hélix derecho, mientras que en tórax anterior y posterior se encontraron múltiples úlceras de bordes irregulares y otras exofíticas, así como en axila izquierda, antebrazos y miembros inferiores.

El paciente refirió dedicarse al manejo de autobuses, tener un grado de instrucción de primaria incompleta y que había estado expuesto a la radiación solar prolongada y sin protección a lo largo de su vida. Como antecedentes patológicos refirió haber presentado tuberculosis pulmonar a los 45 años de edad, para lo cual recibió tratamiento completo, además de hipertensión arterial en tratamiento actual. Como antecedentes quirúrgicos, refirió haber sido sometido previamente a resecciones quirúrgicas de piel de región infraorbitaria izquierda, región dorsal, región infraclavicular, las cuales tuvieron un resultado anatomopatológico de carcinoma basocelular, además de haber recibido radioterapia. También refirió haber sido sometido a una intervención quirúrgica por una “lesión interna” en el maxilar izquierdo del cual desconocía el resultado anatomopatológico.

**Tabla 1.** Criterios mayores y menores del Síndrome Gorlin, establecidos por Evans *et al.* <sup>(1)</sup> aplicados a los casos reportados.

Criterios clínicos para sospecha del diagnóstico de síndrome Gorlin *	Caso 1	Caso 2
<b>Criterios mayores</b>		
Calcificación bilamelar de la hoz del cerebro.	+	+
Queratoquistes maxilares confirmados por patología.	ND	ND
Dos o más lesiones en sacabocado (pits) palmares y/o plantares.	+	+
Múltiples carcinomas basocelulares (más de cinco) a lo largo de la vida, o un carcinoma basocelular antes de los 30 años.	+	+
Un familiar de primer grado con síndrome Gorlin.	-	+
<b>Criterios menores</b>		
Meduloblastoma en la infancia.	-	-
Quistes linfomesentéricos pleurales.	-	-
Macrocefalia (perímetro cefálico >97 percentil).	+	+
Fisura labial o palatina.	+	-
Anomalías vertebrales o costales (costillas bífidas o fusionadas) observadas por radiografía.	-	-
Polidactilia preaxial o postaxial.	-	-
Fibroma ovárico o cardíaco.	-	-
Anomalías oculares (catarata, cambios pigmentarios en el epitelio de la retina).	-	-

(+): presente; (-): ausente; (ND): no determinado

\* El diagnóstico del síndrome Gorlin se establece de forma clínica mediante el cumplimiento dos criterios mayores y un criterio menor o un criterio mayor y tres menores.



A. Hipertelorismo, cara tosca, frente y arcos superciliares prominentes, prognatismo, estrabismo, puente nasal ancho, cicatriz quirúrgica por carcinoma basocelular a nivel infraorbitario izquierdo y ectropión cicatrizal en párpado inferior izquierdo. B. Cicatriz quirúrgica por antecedente de fisura labial. C. Múltiples carcinomas basocelulares en tronco. D. Quiste, probablemente epidermoide, en palma y primer dedo de mano izquierda. E. Múltiples pits en palma de mano derecha. F. Braquidactilia y pulgares hipoplásicos (fotos publicadas con consentimiento del paciente)

**Figura 1.** Paciente caso 1 con características clínicas del síndrome Gorlin

Tras la elaboración del heredograma (Figura 2), el paciente negó antecedentes familiares similares. Con los datos obtenidos se estableció el diagnóstico de SG tras cumplir con tres criterios mayores y dos menores (Tabla 1). Se planteó la posibilidad de realizar el estudio genético de los genes *PTCH1* y *SUFU* en el extranjero debido a que el estudio no se realiza en nuestro país, sin embargo, el paciente no contaba con los recursos económicos suficientes para cubrir el gasto. Como parte del seguimiento, se evaluó el caso de forma multidisciplinaria y el paciente fue sometido a la resección quirúrgica de lesiones en región dorsal, lumbar e infraclavicular derecha, con resultado anatomopatológico de carcinoma basocelular.

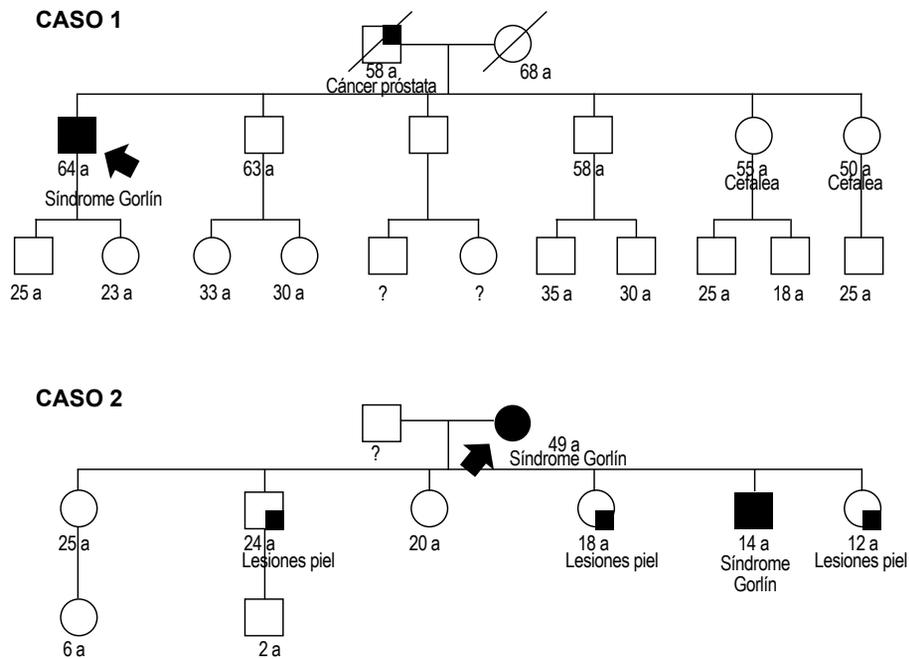
Se planteó, además, la posibilidad de iniciar tratamiento con vismodegib, sin embargo, este fármaco no cuenta con los permisos correspondientes en el país. Se le solicitaron estudios de seguimiento, como la radiografía de columna total que mostró una escoliosis de concavidad derecha y una cifosis, en la radiografía de cráneo se evidenció calcificación de la hoz de cerebro, la radiografía de tórax mostró signos de atelectasia en base y ápice de hemitórax izquierdo; la radiografía de manos reveló ser de arquitectura y morfología normal. El odontograma no mostró quistes odontogénicos. La evaluación por el

servicio de oftalmología informó sobre la presencia de ectropión cicatrizal de párpado inferior derecho. El paciente continuó asistiendo a las consultas de seguimiento en tres oportunidades y luego se perdió el seguimiento.

## CASO 2

Paciente mujer de 49 años de edad (Figura 3), natural y procedente de Ayacucho, quechua hablante, referida al consultorio de genética por presentar "cáncer de piel múltiple" desde los 26 años de edad. Al examen físico se evidenció un PC de 59 cm (>P97), cara tosca, hipertelorismo, prominencia frontal, puente nasal ancho y leve prognatismo, así como múltiples tumores faciales en la región frontal, malar, y surco nasogeniano izquierdo, hiperpigmentadas, de bordes irregulares, algunas ulceradas y otras con áreas costrosas. A nivel cervical derecho se evidenció una lesión exofítica, ulcerada, y a nivel del tórax posterior, una úlcera de bordes irregulares, sobre elevada e hiperpigmentada, además de *pits* en ambas palmas de las manos e hipoplasia del primer dedo de la mano izquierda que limitaba su flexión.

La paciente refirió dedicarse a la agricultura y haber estado expuesta a la radiación solar sin protección. Negó



Genealogía de los casos 1 y 2. La flecha indica al probando de cada caso.  
 Caso 1. No presenta antecedentes familiares (caso aislado en la familia).  
 Caso 2. Posee antecedentes familiares de SG: hijo de 14 años con diagnóstico de SG y tres hijas con "lesiones en piel" similares a la probando.

**Figura 2.** Heredograma de ambos pacientes con SG



A. Hipertelorismo, cara tosca, frente y arcos superciliares prominentes, leve prognatismo, puente nasal ancho, cicatriz quirúrgica por carcinoma basocelular a nivel infraorbitario izquierdo y ectropión cicatrizal en párpado inferior izquierdo. B. Múltiples nevos basocelulares en región cervical y cicatrices quirúrgicas por carcinoma basocelular. C. Múltiples nevos basocelulares en dorso del tórax. D. Braquidactilia y pulgares hipoplásicos. E. Múltiples pits en palmas de ambas manos (fotos con consentimiento de la paciente)

**Figura 3.** Paciente caso 2 con características clínicas del síndrome Gorlin.

otros antecedentes patológicos, pero como antecedentes quirúrgicos mencionó que fue intervenida desde los 26 años por “lesiones” en piel a nivel facial, cervical, tórax anterior, posterior y extremidades, con diagnóstico anatomopatológico de carcinomas basocelulares en todas las piezas, además de una intervención a nivel maxilar del cual desconocía el diagnóstico de patología, además de una cesárea a los 35 años de edad. Tras la elaboración del heredograma (Figura 2), la paciente refirió que tres de sus seis hijos habían desarrollado múltiples “lesiones en piel” similares y uno de sus hijos fue diagnosticado de SG a los 11 años de edad en un instituto pediátrico del país.

Se estableció el diagnóstico de SG tras cumplir cuatro criterios mayores y uno menor (Tabla 1). Así como el caso anterior, se planteó la posibilidad de solicitar el estudio genético, sin embargo, la paciente carecía de los recursos económicos para realizarlo. Como parte del seguimiento se le solicitó una tomografía de cerebro con contraste que reveló calcificación patológica extensa a nivel de la hoz del cerebro. La radiografía de tórax y columna fueron negativas para alguna patología y la radiografía de ambas manos fue descrita dentro de los límites normales. La paciente fue perdida en el seguimiento, no concluyó con la evaluación por oftalmología ni la realización del odontograma.

## DISCUSIÓN

La prevalencia del SG se estima globalmente en 1 caso en 50 000 habitantes, pero varía según algunos reportes en 1 en 31 000 en Reino Unido (3), 1 en 256 000 en Italia (4) y 1 en 164 000 en Australia (5). En América del Sur, se han publicado reportes de casos en Argentina (6), Brasil (7), Chile (8), Colombia (9) y Venezuela (10). Sin embargo, su prevalencia aún no se ha determinado en los países latinoamericanos. Nuestro reporte constituiría el primero en el país con un enfoque desde la genética médica.

El SG se diagnostica principalmente a temprana edad, en la segunda y tercera década de la vida, siendo pocos los casos reportados por encima de los 50 años, como nuestro caso 1. Las características fenotípicas del SG incluyen las anomalías del desarrollo como la macrocefalia (>P97), hipertelorismo y prognatismo, las cuales pueden estar presentes en el 60% de los casos de SG (1,2), y las neoplasias posnatales como los carcinomas basocelulares y meduloblastomas (1,2). Los carcinomas basocelulares pueden iniciar su presentación entre la pubertad y los 35 años de edad, principalmente en zonas fotoexpuestas, alcanzando una incidencia del 80% a los 40 años de edad (11,12). Es necesario tener en cuenta que tanto la radiación ultravioleta como la radioterapia aumenta de forma exponencial la aparición de nuevas lesiones en las zonas expuestas (1,2).

Otras alteraciones características del SG son el estrabismo, cataratas y glaucoma congénito, que se presentan en aproximadamente 10-15% de pacientes, mientras que la calcificación de la hoz del cerebro se presenta en el 90% de los pacientes con SG (1). Los *pits* palmoplantares se presentan en el 87% de casos y los queratoquistes maxilares en alrededor del 90% de casos en la primera o segunda década de la vida, generalmente antes de los 20 años (13). Las alteraciones en costillas, pueden ser de tipo bífidas, hipoplásicas, fusionadas y se encuentran en aproximadamente el 40% de pacientes con SG (1).

En los dos casos que comunicamos, ambos presentaron macrocefalia, hipertelorismo, lesiones en sacabocado palmoplantares, carcinomas basocelulares múltiples y recurrentes, así como la calcificación de la hoz del cerebro (Tabla 1). Ambos pacientes refirieron que fueron sometidos a resecciones quirúrgicas de lesiones maxilares y, si bien desconocían el resultado anatomopatológico, probablemente se debieron a quistes. Solo uno de los casos presentaba antecedentes familiares de SG.

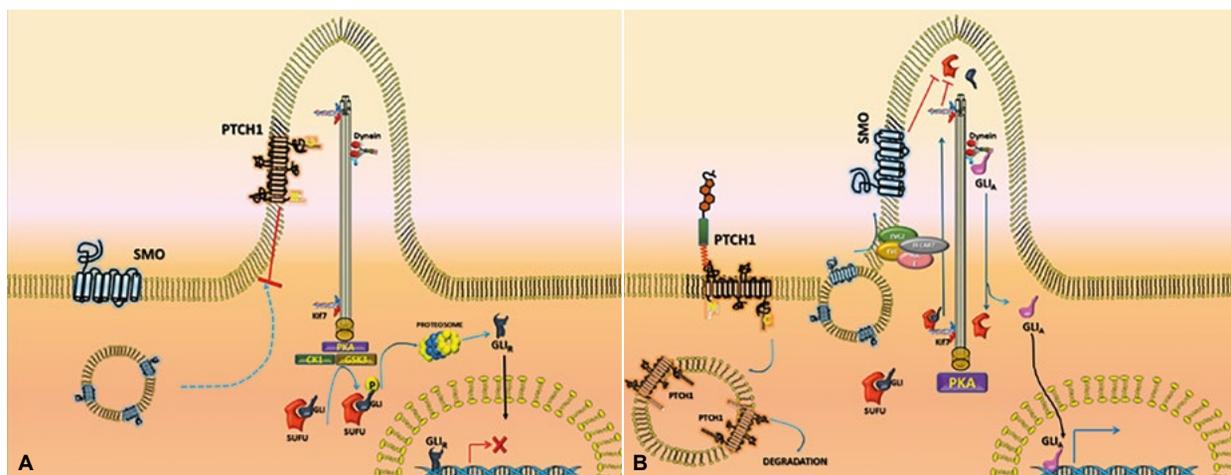


Figura 4. Vía de señalización SHH involucrada en el síndrome Gorlin (elaborado por autores)

## CONTEXTO GENÉTICO DEL REPORTE

En ausencia del ligando SHH (Figura 4A), el receptor Ptch1 ejerce su función como supresor de tumor evitando la translocación de Smo (*Smoothened*) a la zona apical del cilio, así el factor de transcripción derivado de Glioma (Gli) se encuentra secuestrado en el citoplasma por un complejo proteico conformado por Fused y el Supresor de Fused (Sufu) <sup>(14)</sup>. Sufu actúa como un regulador negativo de la vía SHH. Adicionalmente, la kinesina KIF7 localizada también en la base del cilio previene el enriquecimiento de Gli dentro del cilio. Gli es fosforilado por la proteína quinasa A (PKA), la quinasa glicógeno sintasa 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) y la caseína quinasa  $\alpha$  (CK1) conduciendo al clivaje de Gli mediado por el proteosoma en una forma trunca que actúa como un represor de la expresión de genes diana de la vía SHH <sup>(14)</sup>.

Cuando el ligando SHH se une a su receptor (Figura 4B), Ptch1 se traslada fuera del cilio primario, permitiendo la translocación de Smo hacia la zona apical del cilio, paso esencial para la señalización río abajo mediada por SHH <sup>(14)</sup>. Esta translocación suprime la fosforilación de factores de transcripción Gli mediada por la PKA e induce la disociación de proteínas Gli del inhibidor Sufu <sup>(14)</sup>. Las proteínas Gli 1 y 2 activas se translocan al núcleo mediante el movimiento en dirección retrograda mediado por dineínas, gatillando de esta forma la transcripción de los genes diana de la vía SHH resultando en un efecto oncogénico sobre la célula <sup>(14)</sup>.

Las mutaciones germinales en el gen *PTCH1* conllevan a la pérdida de la función represora de la proteína Ptch1, pudiendo así Smo señalizar en la vía SHH de forma constitutiva, sin necesidad del ligando, causando el desarrollo de tumores por la transcripción continua de genes diana involucrados en la vía molecular <sup>(14)</sup>. Las mutaciones germinales en el gen *SUFU*, generan una proteína Sufu no funcional que conlleva al escape de la represión del factor de transcripción Gli, traslocándose al núcleo y generando la transcripción continua de los genes diana <sup>(14)</sup>.

El diagnóstico molecular definitivo se establece mediante el estudio de los genes *PTCH1* o *SUFU*, lo que permite identificar la alteración genética para su posterior búsqueda entre los familiares de primer grado <sup>(1)</sup>. Se inicia con la búsqueda de variantes patogénicas en el gen *PTCH1*,

las cuales son detectadas en el 50-85% de casos. Si este resultado es negativo, se debe proceder con el análisis de delección/duplicación para evaluar grandes rearrreglos que pueden identificarse en el 6-21% de casos <sup>(1)</sup>. Si las dos estrategias diagnósticas previas son negativas, se puede proceder al análisis molecular del gen *SUFU*, para identificar variantes patogénicas puntuales (5%) o grandes rearrreglos germinales (~1%) <sup>(1)</sup>. Existe un 15-27% de casos con sospecha clínica que no son explicados por variantes patogénicas en los genes *PTCH1* o *SUFU* <sup>(1)</sup>, lo que sugeriría la posibilidad de que la alteración se deba encontrar en otro gen relacionado a la vía molecular SHH <sup>(14)</sup> o en otra vía molecular. Una limitación del presente reporte fue no contar con el estudio molecular de los genes *PTCH1* ni *SUFU* debido a que no se realizan en ningún laboratorio del país y el costo para su realización en el extranjero no podía ser cubierto por los pacientes.

A pesar del buen pronóstico de los pacientes con SG, existen casos que presentan desfiguración debido a las múltiples intervenciones quirúrgicas a las que son sometidos por los carcinomas basocelulares recurrentes, tal como sucedió con los casos presentados. La exéresis de los carcinomas basocelulares con márgenes amplios es el tratamiento de elección <sup>(15)</sup>. Sin embargo, en los casos múltiples o recurrentes, debe tenerse en cuenta la terapia con vismolegib, un antagonista sintético de Smo diseñado para inhibir la vía molecular SHH, aprobado por la FDA desde el año 2012 <sup>(15)</sup>.

En conclusión, el manejo de estos casos debe ser multidisciplinario, acompañado de una asesoría genética adecuada, donde se refuerce la importancia del seguimiento del paciente y sus familiares de primer grado, incluyendo un examen físico periódico, así como odontogramas y radiografías de tórax de control de forma anual.

**Contribuciones de autoría:** MCM, CBC, JAP, MA, JV y MdLC participaron en la concepción del artículo, la recolección de datos, redacción y aprobación de la versión final del artículo. MCM, CBC y JAP realizaron revisión bibliográfica.

**Fuentes de financiamiento:** autofinanciado.

**Conflicto de interés:** los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Evans DG, Farndon PA. Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJ, et al., editores. GeneReviews<sup>(\*)</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 26 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1151/>
- Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome. Genet Med. 2004;6(6):530-9.
- Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. Am J Med Genet A. 2010;152A(2):327-32. doi: 10.1002/ajmg.a.33139.
- Muzio LL, Pastorino L, Levanat S, Musani V, Situm M, Scarra GB. Clinical utility gene card for: Gorlin syndrome. Eur J Hum Genet. 2011;19(8). doi: 10.1038/ejhg.2011.9.
- Shanley S, Ratcliffe J, Hockey A, Haan E, Oley C, Ravine D, et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: review of 118

- affected individuals. Am J Med Genet. 1994;50(3):282-90.
6. Samela PC, Tosi V, Cervini AB, Bocian M, Buján MM, Pierini AM. **Síndrome del nevo basocelular: experiencia en un hospital pediátrico.** Actas Dermosifiliogr. 2013;104(5):426-33. doi: 10.1016/j.adengl.2013.04.006.
  7. Braga de Oliveira LN, Tolstoy F, Lobão D. **Síndrome de Gorlin Goltz: relato de um caso exuberante.** Surg Cosmet Dermatol. 2014;6(3):289-92.
  8. Leiva Villagra NL, Véliz Méndez S, González Escobar L, Salazar Ponce CA. **Síndrome Gorlin-Goltz asociado a fisura labiopalatina bilateral.** Rev Cubana Estomatol. 2015;52(2):188-95.
  9. Arango-Salgado A, Arroyabe-Sierra JEA, Ruiz-Suarez AC. **Síndrome de Gorlin. A propósito de un caso.** Rev CES Med. 2013;27(1):77-82.
  10. Negrín Díaz ML, Arza H, Trujillo B. **Síndrome Basocelular Nevoide o Síndrome de Gorlin. Reporte de 5 casos y revisión de la literatura.** Dermatol Venez. 2008;46(3):5-11.
  11. Gilabert-Rodríguez R, Infante Cossio P, Redondo Parejo P, Torres Carranza E, García-Perla A, Sicilia Castro D. **Síndrome de Gorlin-Goltz: manejo del carcinoma basocelular facial.** Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac. 2012;35(1):23-30.
  12. Ortega García de Amezaga A, García Arregui O, Zepeda Nuño S, Acha Sagredo A, Aguirre Urizar JM. **Gorlin-Goltz syndrome: clinicopathologic aspects.** Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008;13(6):E338-43.
  13. Gu XM, Zhao HS, Sun LS, Li TJ. **PTCH mutations in sporadic and Gorlin-syndrome-related odontogenic keratocysts.** J Dent Res. 2006;85(9):859-63.
  14. Goetz SC, Anderson KV. **The primary cilium: a signalling centre during vertebrate development.** Nat Rev Genet. 2010;11(5):331-44. doi: 10.1038/nrg2774.
  15. Aditya S, Rattan A. **Vismodegib: A smoothed inhibitor for the treatment of advanced basal cell carcinoma.** Indian Dermatol Online J. 2013;4(4):365-8. doi: 10.4103/2229-5178.120685.

*Correspondencia:* María del Carmen Castro Mujica  
 Dirección: Av. Benavides 5440 Surco, Perú.  
 Correo electrónico: mc.castro.mujica@gmail.com



PERÚ

Ministerio  
de SaludInstituto Nacional  
de Salud

## Inclusión social en salud: acercando el diagnóstico de dengue a las poblaciones afectadas



## KIT PARA EL DIAGNÓSTICO DE DENGUE "TARIKI - DENGUE IgM"



*Investigar para proteger la salud*