

Oncogenes en el síndrome de nevo basocelular (síndrome de Gorlin). Presentación de un caso y discusión del tema

Gabriel González Almaraz¹, Ma. A. Araceli Pineda Cárdenas¹, Enrique Garza Ruiz²

RESUMEN

Paciente del sexo femenino de 44 años de edad, originaria de México DF, quien acudió a la consulta externa de Dermatología del Hospital Dr. Manuel Gea González por presentar múltiples carcinomas basocelulares de morfología y dimensiones variables, placas eritematosas, múltiples nódulos de color de la piel en cara, tronco y extremidades superiores e inferiores. Los múltiples carcinomas basocelulares se localizaron en párpados y las placas asalmonadas en la conjuntiva bulbar engrosada; hay además discreto prognatismo, metacarpianos cortos, fusión de arcos costales, escoliosis y fusión de cuerpos vertebrales. Estas alteraciones corresponden a la manifestación del síndrome de Gorlin o del nevo basocelular, entidad producida por oncogenes, que forma parte del extenso grupo de las neoplasias hereditarias en la oftalmología.

Palabras clave: Genodermatosis, oncogenes, genética, oftalmología, carcinoma.

SUMMARY

A 44-years-old Mexican woman attended to consultation to the Dermatology Service of the Dr. Manuel Gea González General Hospital because multiple coetaneous tumors on the face, trunk and extremities, associated to brachymetacarpalism, ribs, vertebral deformities and cyst in the jaws. The case was considered as a Gorlin's syndrome and the genesis is attributed to the action of oncogenes, and is part of the group of hereditary tumors in Ophthalmology.

Key words: Genodermatosis, oncogenes, genetics, ophthalmology, carcinoma.

INTRODUCCIÓN

En el último año, grandes avances han enriquecido a la genética. La clonación de mamíferos, incluyendo al ser humano, es producto del alarde de la tecnología lograda, entre muchas otras razones, con la culminación del conocimiento del genoma humano. El mejor entendimiento de los oncogenes ha facilitado la comprensión de los cánceres y su relación con los proto-oncogenes y anti-oncogenes, la acción de los virus oncógenos latentes y los mecanismos supresores de las células cancerosas como son el P53. Pero, además, muchos síndromes pueden entenderse mejor, reconocerse y manejarse adecuadamente. En la oftalmología existen ejemplos muy importantes de cánceres hereditarios, como

el retinoblastoma en sus variantes graves como la asociación de retinoblastoma-sarcoma osteogénico o la asociación con otras neoplasias (1-4) como el tumor de Wilms, tumores de difícil clasificación, incluyendo el pinealoblastoma descrito por Zimmerman (5) como retinoblastoma triocular, el xeroderma pigmentoso (6), las neurofibromatosis tipo I y II (7, 8), el síndrome de Von Hippel Lindau, la esclerosis tuberosa, el síndrome de Sturge Weber Dimitri Krabbe y el síndrome de Gorlin, entre otros.

El motivo de esta publicación es analizar los mecanismos básicos de acción de los oncogenes, puesto que los mejores ejemplos se encuentran en la oftalmología y consideramos indispensable el conocimiento de estos cuadros. Para ilustrar los conceptos y la importancia de estos conceptos, se ilustrará con un caso representativo y al parecer poco común del síndrome de Gorlin, aunque bien conocido en la dermatología lo es poco en la oftalmología.

¹Consultorio de Patología. Av. Chapultepec # 236 Col. Roma. 06700. México DF. E-mail: conspat@prodigy.net.mx

²Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron los conceptos corrientes sobre los sistemas de oncogenes disponibles en la literatura actual y, de nuestros archivos (casos estudiados en los hospitales General de México, General del Sur Dr. Manuel Gea González, Juárez de la SSA, de Nuestra Señora de la Luz y de nuestra práctica privada), los casos representativos de estas entidades. De 7,442 biopsias y piezas quirúrgicas estudiadas entre el 1° de agosto de 1979 y el 31 de diciembre de 1982, en el Hospital Dr. Manuel Gea González, seleccionamos 150 casos de carcinoma basocelular, y uno de ellos correspondió al síndrome que nos ocupa. En nuestros archivos encontramos otro caso enviado del Hospital ABC a consulta. Se seleccionó el síndrome de Gorlin como ejemplo de la actividad de los c-protooncogenes, por ser éste, probablemente, el menos conocido. Se trató, hasta donde fue posible, de ilustrar todas las alteraciones que constituyen este síndrome y relacionarlo con los mecanismos de reparación del ADN, sus fallas y las repercusiones tisulares.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente del sexo femenino de 44 años de edad, originaria y residente de la ciudad de México. Acudió al Servicio de

Dermatología del Hospital General del Sur, "Dr. Manuel Gea González", por presentar múltiples tumoraciones en la piel. Refiere el inicio del padecimiento actual hace aproximadamente 8 años o más, con la aparición de pequeñas pero numerosas neoformaciones cutáneas, de morfología variable, en cara (fig. 1), tronco (fig. 2) y extremidades superiores e inferiores. No refiere antecedentes familiares ni hereditarios, no obstante el interrogatorio dirigido.

Exploración clínica. Las lesiones cutáneas son polimorfas y pueden resumirse en los siguientes tipos: 1. Pequeñas tumoraciones blanquecinas, duras y de dimensiones variables que van desde puntiformes hasta las mayores que miden 3 mm de diámetro (fig. 1A); 2. Neoformaciones pigmentadas de superficie lisa, de 3 a 5 mm de diámetro (fig. 1B); 3. Otras de color de la piel, con telangiectasias superficiales y de 3 a 5 mm de diámetro máximo (fig. 1B). En el ala izquierda de la nariz se identificó una úlcera, con fondo eritematoso y bordes perlados, cubierta por costras serohemáticas; 4. Se observaron, especialmente en el dorso, placas eritematoescamosas, irregulares y con diámetro aproximado de 1 a 1.5 cm (fig. 2). Las tres primeras variedades de neoformaciones cutáneas afectaban la cara, mientras que el cuarto tipo se observó en tronco y extremidades superiores e inferiores. Mostró además una dermatosis en la totalidad de la punta y ala de la nariz izquierda (fig. 2), en forma de úlcera extensa cubierta de costras serohemáticas, con bor-



Fig. 1. Síndrome de nevo basocelular. A la izquierda (A), la fotografía corresponde al lado derecho de la paciente, se observan los nódulos perlados (nevos basocelulares). A la derecha (B, hemicara izquierda de la paciente) se observa la lesión del ala de la nariz (ver texto).



Fig. 2. Síndrome de nevo basocelular. Placas eritemato-escamosas en línea media y múltiples carcinomas basocelulares nodulares y pigmentados. Nótese la escoliosis.



Fig. 3. Síndrome de nevo basocelular. Carcinoma basocelular de ángulo interno de OD (ver texto). Obsérvese la ausencia de pestañas en amplios sectores (madarosis).

des perlados, eritematosos y abundantes telangiectasias. En el borde libre los párpados de ambos ojos, con predominio de los inferiores, se encontraron nódulos perlados, destructivos, que afectaban las pestañas. En el borde libre palpebral inferior del OD (fig. 3) se observó una úlcera que destruía los folículos pilosos de las pestañas y que involucraba el tercio interno y parte del medio. La conjuntiva bulbar estaba engrosada, con vasos telangiectásicos de predominio nasal y de aspecto asalmonado. Había múltiples comedones en la porción temporal de la región periorbitaria. Se observó otro nódulo entre el ángulo interno del ojo y la raíz de la nariz, umbilicado y con bordes perlados. En la conjuntiva bulbar se observó una displasia perilímbica, más importante del lado temporal. Se observó discreto prognatismo que se acentuaba más por el aplanamiento del dorso de la nariz.

Se realizó exploración clínica completa encontrando únicamente, como patología agregada, presencia de múltiples quistes alveolares infectados secundariamente de las arcadas dentales inferior y superior y ausencia de piezas dentarias.

Radiológicamente se demostraron los quistes intra-alveolares, la fusión de arcos costales (fig. 4), escoliosis y fusión de cuerpos verticales cervicodorsales (fig 5) y huesos metacarpianos cortos (braquimetacarpialismo (fig. 6). En amplias zonas se observaron los “pits” o poroqueratosis o pozos hiperqueratósicos (fig. 7).

El diagnóstico presuncional fue de síndrome de nevo basocelular (síndrome de Gorlin-Goltz). Se procedió a extirpar todos aquellos que, por sus dimensiones, lo requerían, enviándolos al servicio de Patología para su estudio en varias sesiones. Los más pequeños se fulguraron. Se estableció tratamiento con corticosteroides y antibióticos. Se siguió su control en la consulta externa del servicio de Dermatología, realizándose extirpaciones subsecuentes.

Histológicamente se trata de neoplasias epiteliales derivadas de las células basales de la epidermis o de los anexos. Forman macizos celulares con bordes en guirnalda y empalizadas nucleares periféricas características, hay discreta fibrosis de la dermis y, en ocasiones, infiltrados linfoplasmáticos. Algunos de los carcinomas basocelulares fueron sólidos profundos (fig. 8A), superficiales (fig. 8B) o sólidos tipo comedón (fig. 8C). No existen variantes morfológicas con otros tipos de carcinoma basocelular.

DISCUSIÓN

El carcinoma basocelular (CBC) es una neoplasia maligna de la piel que crece con lentitud pero invade a los tejidos de la vecindad (9), rara vez da metástasis (10) y se origina de las células basales de la epidermis o de los anexos (11). Existe una forma multicéntrica que no tiene determinismo genético y otra que constituye parte de una entidad muy peculiar que es el síndrome de nevo basocelular (12-14). El CBC predomina en la cabeza, especialmente en la cara y la variedad histológica más frecuente es la sólida (11). Exis-

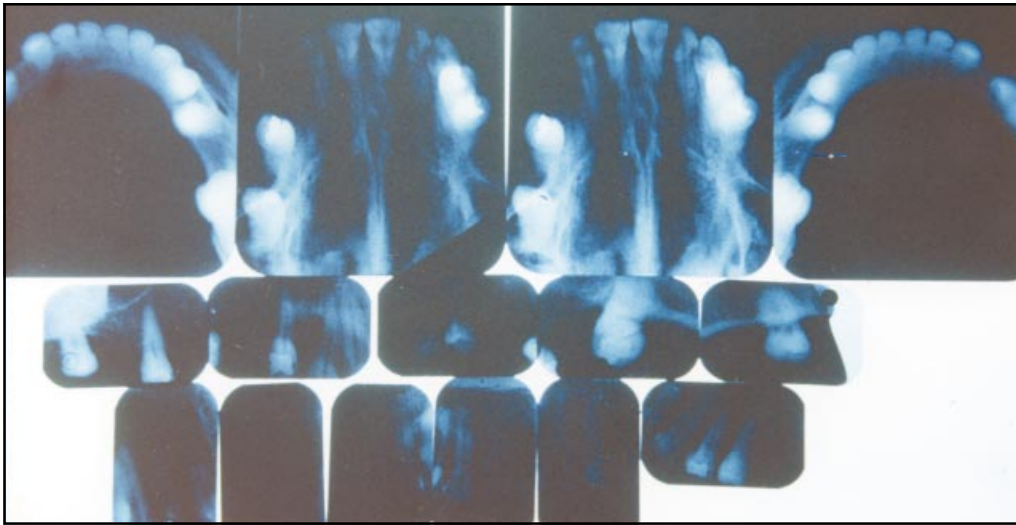


Fig. 4. Síndrome de nevo basocelular. Se ilustran los quistes apicales y alveolares, además de la ausencia de piezas dentarias.

ten formas raras gigantes que afectan fundamentalmente el tronco (11). Una coexistencia descrita, aunque muy poco frecuente, es la de carcinoma basocelular sobre histiocitoma fibroso maligno, que parece representar la contrapartida maligna de la hiperplasia epidérmica sobre el histiocitoma fibroso maligno (15).

El síndrome del nevo basocelular (Síndrome de Gorlin o

de Gorlin-Goltz) (12-14) es un síndrome complejo, que afecta principalmente la piel, el esqueleto óseo, los sistemas endocrino y nervioso, aunque pueden estar afectados otros órganos. El cuadro 1 resume los hallazgos más importantes señalados en la literatura. Este síndrome no es una adquisición reciente, los primeros antecedentes datan de 1894, cuando Jarish, al parecer, fue el primero en describirlo. Straith, en

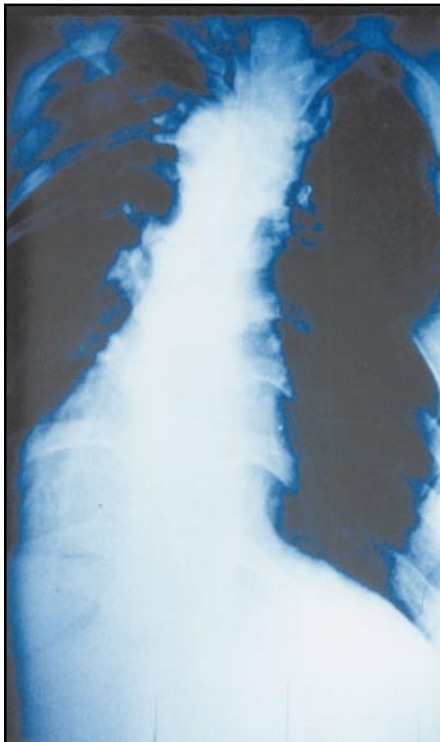


Fig. 5. Síndrome de nevo basocelular. Placa oblicua que muestra la fusión de los cuerpos vertebrales dorsales y cervicales.

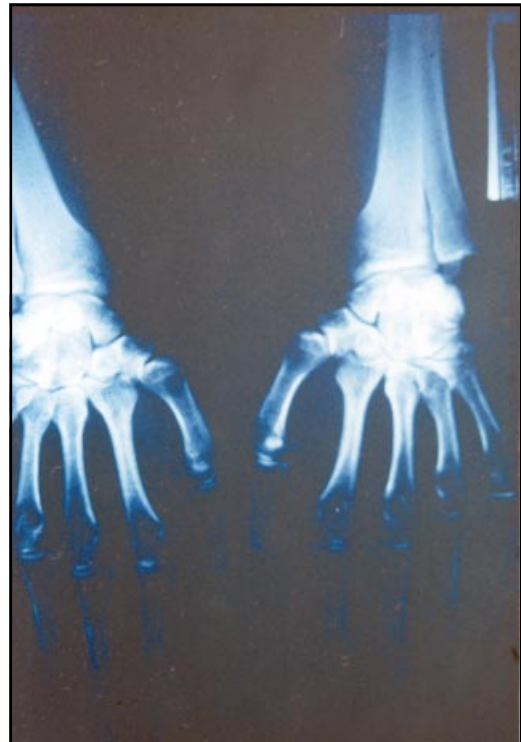


Fig. 6. Síndrome de nevo basocelular. Se ilustra radiológicamente el braquimetacarpialismo.



Fig. 7. Síndrome de nevo basocelular. Carcinomas basocelulares nodulares pequeños en mi embros inferiores y "pits" o poros hiperqueratósicos.

1939, hace una notable y cuidadosa descripción de la coexistencia de quistes en mandíbula con asociación de tumores cutáneos múltiples hereditarios. En 1951, Binkley y Jonson (16), reconocen a este padecimiento como síndrome de malformaciones congénitas múltiples. Gross, en 1953 (17), publica un caso de esta enfermedad. Howell y col. (18), cinco años después, hacen la revisión del tema y reportan cuatro casos con este síndrome asociado con anomalías del desarrollo. Gorlin y Goltz (1960) publican dos casos con múltiples nevos basocelulares, quistes en mandíbula y costilla bífida. No obstante, Berlin, Van Scott, Clendenning y col. (19) consideran que la primera descripción fue la de Binkley (16) en 1951 y, desde entonces, se han descrito aproximadamente 100 pacientes hasta 1966. Los factores genéticos están implicados en una gran variedad de neoplasia cutáneas y otras alteraciones no neoplásicas (genodermatosis). Estos factores pueden ser poligénicos, como el aumento de la susceptibilidad de las personas ex-

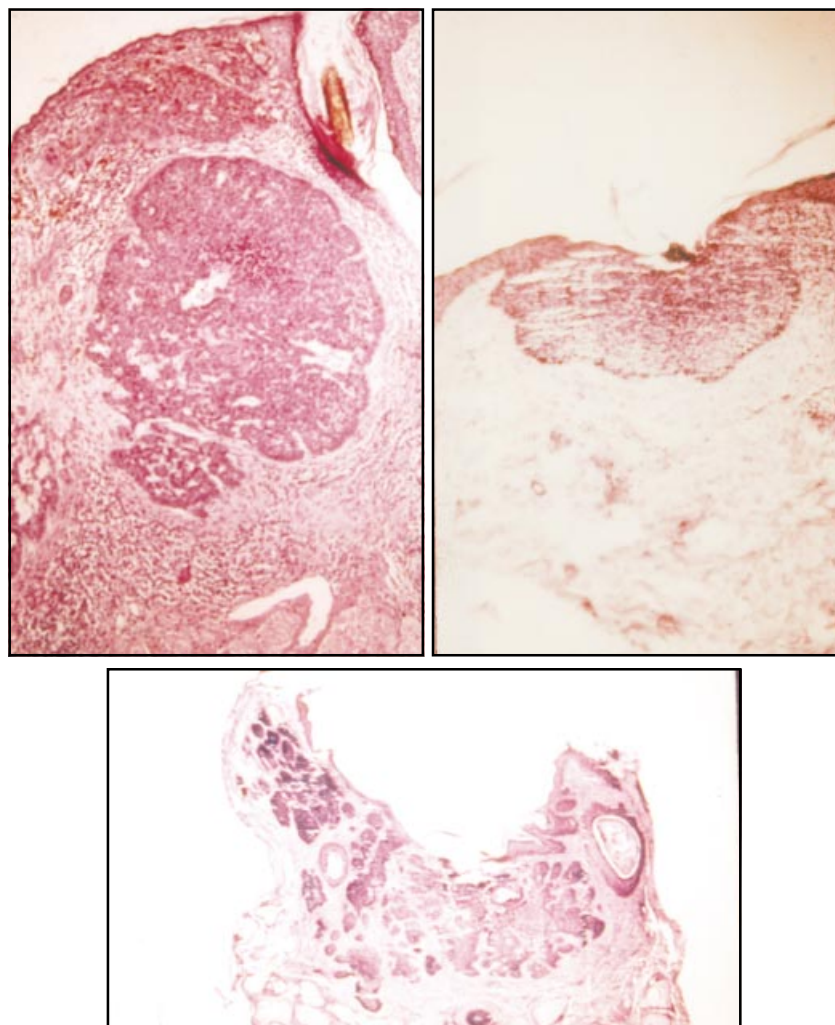


Fig. 8. Síndrome de nevo basocelular. En el cuadro superior izquierdo (A), se observa una forma sólida nodular en la vecindad de un folículo piloso (pestaña). Carcinoma basocelular superficial, en el cuadro superior derecho (B) y, en la parte inferior, un carcinoma basocelular que remeda un comedón (Lesión de la nariz de la ilustración 3).

Cuadro 1
Síndrome de nevo basocelular
Signos y síntomas

<i>Órgano</i>	<i>Lesión</i>	<i>Frecuencia</i>
Piel	Carcinomas basocelulares múltiples	+++
	Disqueratosis palmar*	++
	Milia**	++
	Fibromas o neurofibromas en extremidades	+
Oral	Quistes múltiples en mandíbula	+++
	Prognatismo mandibular mínimo	++
	Fibrosarcoma en mandíbula	+
	Ameloblastoma	+
Esquelético	Costillas bífidas, sinostosis, agenesia parcial o cervical rudimentaria	+++
	Escoliosis, fusión cervical o torácica	++
	Protuberancia frontal y biparietal	++
	Metacarpianos acortados	++
	Tórax deformado	+
SNC	Retrazo mental	++
	Hidrocefalia congénita	++
	Calcificación meníngea (Hoz del cerebro)	++
	Agenesia del cuerpo calloso	+
	Meduloblastoma	+

* Poroqueratosis de Mantoux

** Quistes en extremidades.

puestas a la exposición prolongada a la luz solar. Tanto las neoplasias benignas como los epitelomas adenoideos quísticos y las neoplasias malignas pueden ser condicionadas genéticamente. La distinción entre benignos y malignos es artificial, como en el síndrome de Gardner, en el que hay pólipos intestinales del colon y del recto, aparece en la segunda década de la vida pero puede originar un cáncer invasor y metastásico en la edad tardía. Este cambio no aparece en el principio de la vida sino que se instala lenta y progresivamente. Esta abiotrofia se demuestra en la queratosis palmo-plantar de Clarke. Otras neoplasias cutáneas aparecen en las facomatosis con anomalías menores que aparecen al nacimiento y otras que se manifiestan tardíamente (fibroangioqueratomas, la “*peau de shagrin*” del Bourneville, las manchas “*café au lait*” del Von Recklinghausen, etc.). El síndrome se hereda como rasgo polimorfo autosómico dominante con alta penetración pero con variable expresividad y se presenta casi igualmente en hombre y mujeres.

En la actualidad existen muchas expectativas sobre el papel de los oncogenes, por lo que se les denomina “factor clave en el desarrollo del cáncer”. Bajo condiciones normales, el ADN en un gen, instruye a la célula donde el gen reside para la producción de proteínas específicas y en determinadas cantidades que dependen de la función propia de la célula. Pero si la célula se modifica por exposición a radiaciones, a sustancias químicas o aun a medicamentos, el ADN puede fragmentarse, por lo que puede recombinarse incorrectamente, lo que resulta en la formación de oncogenes. Una vez que el oncogen ha sido creado, la célula puede producir en grandes cantidades una de esas proteínas anormales. Esta proteína anormal (aberrante) causa la transformación en una célula cancerosa que es muy diferen-

te a la que le dio origen. Cuando la célula cancerosa replica su ADN y se divide, cada célula hija posee un oncogen idéntico y, a medida que la replicación continua, se produce una clona o familia que lleva a la diseminación del cáncer.

Las alteraciones identificadas en este complejo síndrome son (19, 20):

A. Cutáneas

1. Nevos (carcinomas o epitelomas basocelulares). Los marcadores principales de este síndrome son los carcinomas basocelulares. En la clínica dermatológica, las neoformaciones superficiales cutáneas se describen como nevus, por ello la designación de síndrome de nevo basocelular. Las neoplasias predominan en sus variedades sólidas y clínicamente con aspecto perlado. Estas neoplasias tienen un determinismo genético que depende de los c-proto oncogenes al que se le agregan los efectos de las radiaciones solares, convirtiéndolos en c-oncogenes y, de esta forma, producir tumores en edades más tempranas. Pueden aparecer aun en niños, aunque generalmente lo hacen en la adolescencia o en la segunda y tercera décadas de la vida. Hay historia familiar de estas neoplasias, las cuales son múltiples, no siendo raro encontrar varios cientos de tumores en un mismo individuo. La biología es diferente y tienden a ser superficiales, poco extensos y lentamente progresivos.

2. Disqueratosis palmoplantar. Es una lesión cutánea muy común que sigue en frecuencia al carcinoma basocelular, formada pequeñas áreas, de 1 a 2 mm, en las que la queratina está disminuida, formando pequeños pocitos.

3. Placas eritematosas. La mayoría de los capilares de la dermis superficial o papilar se encuentran dilatados, confiriéndole a la epidermis el color rojizo.

4. Quistes y tumores. Los quistes pueden ser de tipo de

inclusión epidérmica (quistes epidérmicos con láminas concéntricas de queratina), quistes dermoides (quistes con queratina laminada y cuya pared está constituida por epidermis con anexos rudimentarios, y quistes derivados de las glándulas sudoríparas (milia). Los tumores son generalmente lipomas y fibromas.

B. Óseas y dentarias

Quistes mandibulares, anomalías en costillas y vértebras, braquimetacarpialismo y defectos en la dentición. Tal listado omite numerosas de anomalías óseas. Los quistes mandibulares y maxilares son casi siempre un defecto constante como lo son los carcinomas basocelulares y pueden anteceder al desarrollo de los tumores cutáneos por varios años. Los quistes están revestidos por un epitelio escamoso con queratinización de tipo odontogénico. Los estudios radiológicos los muestran como zonas de radiolucidez en la vecindad de los dientes. Estos quistes pueden provocar síntomas debido a la presión, desplazar los dientes e infectarse secundariamente. Las anomalías menores de costillas son también defectos constantes. Sin embargo, la duplicación de costillas no es muy común. La sinostosis y aplanamiento anterior, agenesia parcial y costillas cervicales rudimentarias son otras anomalías que se han descrito. Las anomalías vertebrales, escoliosis y fusión de vértebras cervicales y torácicas, no son muy frecuentes. La espina bífida oculta se encuentra en aproximadamente 20% de los pacientes y a menudo pasa inadvertida. El braquimetacarpialismo ocasionalmente es pronunciado y el acortamiento del cuarto metacarpiano puede ser suficientemente importante como para producir cambios clínicos en el puño, pero a menudo es necesario el estudio radiológico para su identificación. Los defectos en la dentición se caracterizan por caries marcadas y pérdida de estabilidad de los dientes permanentes que deben ser extraídos.

C. Neurológicas

Se han referido: Retrazo mental, cambios electroencefalográficos, calcificación de la duramadre, agenesia de cuerpo calloso y coexistencia de meduloblastoma. Por esto, se ha sugerido denominarla la quinta facomatosis, condición que es indebida pues no cursa con los marcadores distintivos como son los gliomas (facomas) retinianos. La agenesia del cuerpo calloso es casi siempre un hallazgo de autopsia. La asociación con meduloblastoma sólo se ha visto en cuatro pacientes, pudiera ser una asociación fortuita o formar parte de un síndrome neoplásico múltiple por la presencia de los c-oncogenes.

D. Oftalmológicas

Las anomalías oftalmológicas que se han descrito son hipertelorismo, *distopia cantorum* (desplazamiento del canto interno), estrabismo interno y ceguera congénita. El significado del estrabismo interno, la ceguera congénita debida a catarata, coloboma o glaucoma todavía se encuentra en discusión. El hipertelorismo y la *distopia*

cantorum son comunes.

E. Sexuales

Son la regla en estos pacientes aunque son adquisiciones recientes. Son menos frecuentes en el hombre que en la mujer. En el hombre, hay hipogonadismo con criptorquidia, infantilismo sexual de órganos externos, patrón femenino del pelo púbico y escaso pelo facial. En la mujer se describen fibromas ováricos, que no interfieren con la capacidad reproductora. No obstante, se ha descrito asociación a cistoadenomas mucinosos y cistoadenomas pseudomucinosos y fibromas de ovario.

F. Misceláneas

Estas son: Respuesta disminuida a la parato-hormona, quistes linfáticos mesentéricos (sólo se han encontrado en cuatro pacientes, lo que sugiere algún significado). Puede haber relación con otros síndromes de pseudo hipoparatiroidismo. Puede asociarse a los síndromes de Turner, Marfan, Weil-Marchesani y neurofibromatosis. No existen anomalías cromosómicas no obstante los estudios realizados.

Este síndrome es un buen ejemplo de los síndromes plurineoplásicos que afectan al globo ocular y sus anexos. Su conocimiento permite el mejor entendimiento de los oncogenes y su significado repercute en el pronóstico y en el tratamiento.

REFERENCIAS

1. Chauveinc L, Mosseri V, Quintana E, Desjardins L, Schlienger P, Doz F, Dutrillaux B: Osteosarcoma following retinoblastoma: age at onset and latency period. *Ophthalmic Genet*, 2001; 22:77-88.
2. Matsunaga E: Hereditary retinoblastoma: host resistance and second primary tumors. *J Nat Cancer Inst*, 1980; 65:47-51.
3. Moll AC, Imhof SM, Schouten-Van Meeteren AYN, Kuik DJ, Hofman P, Boers M: Second primary tumors in hereditary retinoblastoma: a register-based study, 1945-1997. Is there an age effect on radiation-related risk? *Ophthalmology*, 2001; 108:1109-1114.
4. Orye E, Benoit Y, Coppieters R, Jeannin P, Vercruysse C, Delaey J, Delbeke MJ: A case of retinoblastoma, associated with histiocytosis-X and mosaicism of a deleted D-group chromosome (13q14-q31). *Clin Genet*, 1982; 22:37-39.
5. Bader J. L., Meadows AT, Zimmerman L E, Rorke LB, Voute PA, Champion LAA, Miller RW: Bilateral retinoblastoma with ectopic intracranial retinoblastoma: trilateral retinoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet*, 1982; 5:203-213.
6. Gaasterland-Rodrigues MM, Moshell AN: Ocular involvement in Xeroderma Pigmentosum. *Ophthalmol*, 1982; 89(8):980-986.
7. González-Almaraz G, Pineda-Cárdenas MaAA: El sistema APUD en la Oftalmología. I. Introducción. Conceptos generales. *Rev Mex Oftalmol*, 1999; 73(4):153-162.
8. González-Almaraz G, Pineda-Cárdenas MaAA: El sistema APUD en la Oftalmología. IV. Tumores del sistema nervioso periférico. *Rev Mex Oftalmol*, 2000; 74(4):139-156.

9. Salazar-Escamilla MA, González-Almaraz G, Pineda-Cárdenas MaAA: Carcinoma basocelular de localización palpebral. An Soc Mex Oftalmol. 1986; 60(4):135-44.
10. Cotran RS: Metastasizing Basal Cell Carcinomas. Cancer, 1961; 14:1036-1040.
11. García-González E, Enkerlin.Pauwells H, González-Almaraz G: Carcinoma Basocelular. (Evaluación clínico-patológica de 150 casos). An Soc Mex Oftalmol, 1986; 60(1):20-28.
12. Gorlin RJ, Vickers RA, Kellin E, Williamson JJ: The multiple basal-cell nevi syndrome. An analysis of a syndrome consisting of multiple nevoide basal-cell carcinoma, jaw cysts, skeletal anomalies, medulloblastoma, and hyporesponsiveness to parathormone. Cancer, 1965; 18:89.
13. Gorlin RJ, Yunis JJ, Tuna N: Multiple nevoid basal cell carcinoma, odontogenic keratocytes, and skeletal anomalies: a syndrome. Acta Dermatovener (Stockolm), 1963; 43:39.
14. Gorlin RJ, Meskin LH, Brodey R: Odontogenic tumors in a man and animals: pathologic classification and clinical behavior- a review. Ann NY Acad Sci. 1963; 108:722.
15. González-Almaraz G, De Buen S, Costero BC: Histiocitoma Fibroso Maligno del Párpado coexistente con Carcinoma Basocelular. An Soc Mex Oftal, 1979; 53:189-200.
16. Binkley GW, Johnson HH: Epithelioma adenoids cysticum: basal cell nevi, agenesis of the corpus callosum and dental cysts- a clinical and autopsy study. Arch. Derm Syph, 1951; 63:73.
17. Gross PP: Epithelioma adenoides cysticum with follicular cysts of the maxilla and mandible. J Oral Surg. 1953; 11:160.
18. Howell-Evans W, McConell RB, Clarke CA, Sheppard PM: Carcinoma of the esophagus with tylosis. Quart J Med, 1958; 27:413.
19. Berlin NI, Van Scott JV, Clendenning WE y col.: Basal Cell Nevus Syndrome. Combined Clinical staff Conference at the National Institutes of Health. Int Med, 1966; 64(29): 403-421.
20. Rogers PA: The ophthalmological significance of the basal cell syndrome. Aust J Ophthalmol, 1983; 11:275-279.

Cita histórica:

El patólogo alemán Julius Friedrich Cohnheim (1839-1884), discípulo de Virchow, fue el autor de la teoría de que la migración de leucocitos por los capilares dilatados es el rasgo esencial de la inflamación (contradiendo a su maestro). En 1860 produjo uveítis experimentales inoculando material tuberculoso en conejos y cobayos.