

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE CHIRURGICHE
Ciclo XXX**

Settore Concorsuale: 06/D4

Settore Scientifico disciplinare: MED/35

**CORRELAZIONI FENOTIPICHE NELLA SINDROME DEL NEVO
BASOCELLULARE: LA NOSTRA ESPERIENZA**

Presentata da: Carlotta Gurioli

Coordinatore Dottorato

Prof.ssa Annalisa Patrizi

Supervisore

Prof.ssa Annalisa Patrizi

Esame finale anno 2018

SOMMARIO

Introduzione	3
Eziopatogenesi.....	3
Diagnosi e management.....	5
Manifestazioni cliniche.....	7
Prognosi.....	10
Trattamento.....	11
Materiali e metodi	12
Risultati.....	12
Discussione.....	14
Conclusioni.....	18
Figure.....	20
Tabelle.....	25
Bibliografia.....	32
Ringraziamenti.....	35

Introduzione

La sindrome del nevo basocellulare (BCNS, OMIM#109400) è un disordine ereditario autosomico dominante ad alta penetranza (97-100%) ed espressività variabile, come dimostrato dall'ampio spettro fenotipico ed è stata di recente riconosciuta come malattia rara (1-3). Descritta per la prima volta nel 1960 da Gorlin e Goltz in una famiglia affetta da epiteliomi basocellulari multipli (BCC), cheratocisti odontogene e costole bifide (4), ad oggi tale sindrome è conosciuta anche con altri sinonimi, quali sindrome di Gorlin, sindrome di Gorlin Goltz o sindrome del carcinoma a cellule a basali nevoide (2,5). In letteratura sono riportati dati epidemiologici della BCNS variabili con un'incidenza pari a 1 su 15.000-19.000 nascite (6,7) ed una prevalenza compresa tra 1/50.000 e 1/256.000 (3,8,9), in media 1/60.000 (10). BCNS colpisce ugualmente maschi e femmine, senza predilezione di razza, anche se è stata maggiormente descritta nei bianchi (3,7,10). Si tratta di una patologia che predispone allo sviluppo di anomalie congenite e tumori che colpiscono la cute, lo scheletro, il sistema nervoso centrale, il cuore, il tratto genito-urinario.

Eziopatogenesi

Nel 50-90% dei casi, la BCNS è causata da mutazioni del gene *PITCH1* (protein patched homolog 1), situato nel cromosoma 9q22.3, costituito da 23 esoni, altri geni implicati sono *SUFU* e *PITCH2* (11). Inoltre il 15-27% degli individui con BCNS non presenta una mutazione nota (11) ed più del 35-60% dei casi si riscontrano mutazioni de novo, in pazienti nati da familiari non affetti (8,10,12).

La sindrome deriva da mutazioni germinali con perdita di funzione che portano ad un'attivazione costitutiva della via di segnale di Hedgehog, via regolatoria cruciale per il corretto sviluppo embriogenetico. Mutazioni germinali del gene *PTCH1*, uno dei componenti principali di questo pathway nonché gene oncosoppressore, sono state identificate come la causa principale di BCNS mentre mutazioni somatiche dello stesso gene sono state reperite in campioni tumorali di BCC sporadici (13). Pertanto l'alterazione di tale gene è alla base anche dei BCC non sindromici (8).

PITCH1, *SUFU* e *PITCH2* codificano per proteine coinvolte nella via del segnale della Sonic Hedgehog (SHh) che regola la crescita cellulare e lo sviluppo (10). Il gene *PTCH1* codifica per una glicoproteina transmembrana integrale di 1447 amminoacidi, Patched 1 (*PATCH1*) con 12 regioni transmembrana, 2 loop extracellulari e un dominio sterol-sensing, che agisce come recettore di membrana per il ligando della via SHh. In condizioni normali, la proteina *PATCH1* regola il ciclo cellulare, attraverso il legame ad una seconda proteina transmembrana (smoothed, *SMO*) che viene inibita, bloccando eventi cellulari a cascata

responsabili dell'attivazione trascrizionale di geni bersaglio (Figura 1). Il complesso PATCH1/SMO (inibizione patch - mediata di SMO) risiede inattivo all'interno della membrana cellulare fino a che un ligando del pathway SHh viene riconosciuto dal recettore di PATCH1 e ne causa l'attivazione, con conseguente trascrizione incontrollata di geni per la crescita e la differenziazione (11). Nel dettaglio quando SHh si lega a PATCH1, la sua funzione inibitoria si perde e SMO è attivato, e ciò causa l'innescamento di un segnale intracellulare a catena che arriva fino al nucleo ed è responsabile dell'attivazione di fattori di trascrizione per geni bersaglio: GLI-1, GLI-2, (GLI: glioma-associated oncogene) FUSED, COSTAL2 (i quali controllano molte funzioni, tra cui la crescita cellulare). Pertanto lo sviluppo e la crescita dei cloni neoplastici è imputata a 2 fenomeni: il primo è una mutazione inattivante di PATCH1 oppure un'inattivazione attraverso legame al SHh, il secondo è una mutazione attivante di SMO. Tali fenomeni, in entrambi i casi, determinano un'attivazione permanente del segnale SMO, a cui segue la replicazione incontrollata di fattori di trascrizione nucleari che promuovono la crescita cellulare e la proliferazione neoplastica (13).

La BCNS è una sindrome ad alta penetranza ed espressività estremamente variabile e fino a pochi anni fa non erano note correlazioni tra le alterazioni genotipiche e fenotipiche. Tale fenomeno, unitamente alla rarità di tale condizione, portava spesso ad un importante ritardo diagnostico (5). Nel 2017 Evans et al hanno pubblicato le prime evidenze scientifiche dell'esistenza di una correlazione PATCH1 genotipo-fenotipo clinico (7). Essi hanno dimostrato su una casistica di 182 pazienti con BCNS di età compresa tra 6 mesi e 90 anni (mediana 47.1 anni) provenienti da 72 famiglie, mutazioni del PATCH1 nel 60% delle famiglie, di SUFU nel 4% delle famiglie e nessuna variante nota come causativa della sindrome nel 36% delle famiglie. Dall'analisi dei dati emerge che le caratteristiche cliniche che depongono per una mutazione del PATCH1 sono: deformità dello scheletro (es. costole bifide) e le cheratocisti odontogene mandibolari, relativamente rare nei pazienti con mutazioni SUFU. Per quanto riguarda i BCC pare non sia un segno specifico dei pazienti con mutazioni del PATCH1 che, comunque, ne presentano in numero maggiore rispetto ai pazienti con mutazioni di SUFU (7). Gli autori hanno inoltre riportato che un'alta percentuale di pazienti senza mutazioni del gene PATCH1 erano casi sporadici con storia familiare negativa.

Relativamente al medulloblastoma si è trovata un'associazione importante con le mutazioni germline del gene SUFU (confrontato con i pazienti con mutazione PATCH1) (7,14). Se invece consideriamo le mutazioni somatiche e non germline, allora quelle del gene PATCH1 sono causa più frequente di medulloblastoma rispetto a quelle del gene SUFU (7). Tale diagnosi genetica ha un'importante risvolto terapeutico poiché i pazienti con mutazioni di SUFU sono resistenti agli inibitori di

SMO. In ultimo, gli autori descrivono come, anche all'interno delle diverse mutazione germline di PITCH, si realizzi una variabilità fenotipica di malattia importante, essendo le mutazioni missense, rispetto alle truncating, responsabili di una forma minore di malattia, ovvero con meno BCC e poche anomalie scheletriche che condizionano una diagnosi tardiva (7). Nel 35-50% dei casi si tratta di mutazioni germline de novo (1).

Diagnosi e management

I criteri diagnostici si suddividono in criteri maggiori e criteri minori e ad oggi quelli maggiormente usati sono quelli di Evans del 1993 (15), modificati successivamente da Kimonis nel 1997 e nel 2004 (16,17) ed infine rielaborati come Consensus Statement emersa dal First International Colloquium on Basal Cell Nevus Syndrome (BCNS) tenutosi negli USA nel 2005 (5). In occasione di tale incontro si è deliberato che non era possibile raggiungere un consenso unanime riguardo le raccomandazioni formali relative ai criteri diagnostici. Facendo riferimento all'ultima classificazione la diagnosi di BCNS può essere posta in presenza di:

- un criterio diagnostico maggiore e la conferma molecolare genetica;
- due criteri maggiori;
- un criterio maggiore e due criteri minori.

Tra i criteri maggiori troviamo:

- BCC prima dei 20 anni o comparsa di BCC multipli non altrimenti giustificati da eccessive pregresse esposizioni solari e/o dal fototipo del paziente;
- cheratocisti odontogene mandibolari confermate istologicamente entro i 20 anni di età;
- pits palmari o plantari (più di 3);
- calcificazione lamellare della falce cerebrale (o calcificazione radiologica riscontrata prima dei 20 anni di età);
- medulloblastoma, tipicamente desmoplastico
- parente di primo grado con BCNS .

I criteri minori includono:

- anomalie costali (coste bifide, con alterazioni del raggio di curvatura verso l'esterno, mancanti o accessorie);
- altre malformazioni scheletriche documentate radiologicamente (cioè anomalie vertebrali, cifoscoliosi, brachidattilia del IV metacarpo , polidattilia pre e post-assiale);
- macrocefalia;
- labio palatoschisi;

- fibroma ovarico o cardiaco ;
- cisti linfomesenteriche o pleuriche;
- anomalie oculari (strabismo, ipertelorismo, cataratta congenita, glaucoma, coloboma, microftalmia).

Tale classificazione differisce dalle precedenti per via dell'inserimento tra i criteri primari, del medulloblastoma desmoplastico, detto anche tumore neuroectodermico primitivo che tipicamente colpisce i bambini prima dei 2 anni di età. Tale scelta è stata posta in quanto, se riconosciuto come possibile manifestazione iniziale della sindrome, consentirebbe una diagnosi precoce (5).

In tale Consensus gli autori hanno concluso che il gold standard diagnostico per la BCNS è costituito da criteri clinici e radiologici poiché l'esame genetico non riesce a identificare tutte le mutazioni poiché parte di esse non sono note (3). Pertanto la conferma molecolare e genetica mirata ad identificare mutazioni del gene *PITCH1* (il più frequentemente coinvolto) è giustificata solo in casi selezionati. Tali eventi sono:

- diagnosi prenatale, nelle famiglie in cui la mutazione è nota;
- conferma della diagnosi in pazienti con alcuni segni clinici che non soddisfano i criteri;
- test predittivi per i pazienti a rischio poiché nati in famiglie con almeno un familiare affetto, ma senza i criteri clinici per diagnosi di BCNS.

Il protocollo diagnostico nei pazienti con sospetta BCNS e di management nei casi accertati è riassunto in Tabella 1.

Considerazioni relative alla popolazione pediatrica

Si è ritenuto che tutti i pazienti pediatrici con BCNS dovrebbero essere sottoposti a valutazione dermatologica annualmente o ogni 6 mesi dopo lo sviluppo del primo BCC. È stata aggiunta la valutazione per la scoliosi che, se positiva, va ripetuta ogni 6 mesi o più spesso, per via della caratteristica ingravescente dell'anomalia. Le raccomandazioni per lo screening di routine includono: esame oftalmologico, ORL e cardiologico. Inoltre essendo bambini occorrerà valutare anche l'accrescimento, eventuali problemi di inserimento scolastici, di apprendimento e cognitivi (Tabella 2) (5).

Considerazioni relative alla popolazione adulta

L'esame TAC cerebrale è stato sostituito dalla RMN, che va eseguita almeno una volta. Una visita dermatologia completa è raccomandata ogni 4 mesi o più frequentemente, a discrezione del dermatologo ed in base al trattamento posto in essere. La panoramica delle arcate dentarie va eseguita ogni anno, o più

frequentemente in caso di presenza di cisti. Attenzione in tali casi ai pazienti con BCC facciali multipli o con storia clinica di elevata esposizione alle radiazioni (Tabella 3) (5).

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cutanee della BCNS comprendono i BCC multipli, i pits palmo-plantari, entrambi criteri maggiori di malattia, i milia, le cisti epidermoidi (9). Tra le manifestazioni extra-cutanee vi sono le cheratocisti odontogene, le anomalie costali e scheletriche, oculari, genitourinarie e cardiache.

BCC

I BCC ad esordio precoce e multipli, sono un sintomo cardine della BCNS. Il ruolo dell'esposizione ai raggi UV è discusso, nella maggior parte dei lavori si parla di una influenza importante nello sviluppo dei BCC (1,2,8) mentre altri sostengono che i BCC della BCNS siano meno condizionati dal sole (18). In ogni caso la maggior parte degli studi descrive casi con BCC multipli localizzati a volto, collo e tronco, ovvero aree tipicamente foto-esposte (1,2,8,10). Pare infatti che il numero dei BCC sia correlato al fototipo del paziente ed all'esposizione solare (18, 19). Tale dato è confermato da casistiche australiane che vedono apparire BCC multipli ad esordio più precoce rispetto a popolazioni di altre latitudini (8). Il sole, quindi, gioca un ruolo nello sviluppo di questi tumori cutanei e di conseguenza misure preventive di protezione solare diventano mandatarie (2). Tuttavia essi possono comparire anche in aree non foto-esposte o comunque inusuali come il labbro superiore e le palpebre, il palmo delle mani ed i genitali (20-22). Al contrario l'età di esordio e la molteplicità dei BCC non sembra essere correlata con mutazioni gene PITCH1 (7).

I BCC possono esordire a qualsiasi età dai 3 ai 53 anni (10), ma sono più frequenti tra la pubertà ed i 35 anni, con un'età media d'insorgenza attorno ai 25 anni (8,12,18). Se si considerano i pazienti di età superiore a 20 anni, i BCC sono presenti in circa il 91% negli USA e nel 51.4% in Giappone, dato che rimarca l'influenza della pigmentazione cutanea e dei fattori ambientali sull'incidenza di tali epitelomi (3). L'incidenza e il numero di BCC sono simili in entrambi i sessi. A 20 anni l'incidenza cumulativa di BCC è del 14% nei maschi e del 12% nelle femmine e a 50 anni il 77% di femmine e l'80% dei maschi ha sviluppato BCC (6).

Essi inoltre sono meno frequenti e compaiono più tardivamente nella razza nera piuttosto che in quella caucasica (8).

L'aspetto clinico dei BCC nella BCNS, è molto variabile: possono infatti apparire come papule a capocchia di spillo e superficie liscia di colorito della cute o iperpigmentate di diametro variabile tra 1 e 10 mm, talora di consistenza molliccia;

inoltre possono presentarsi come noduli e placche ulcerate (3,20,23). Le aree più colpite sono il volto, il tronco e le sedi acrali (3). Esistono anche varianti atipiche di BCC nella BCNS, non frequenti e descritte in età pediatrica, che sono i BCC a tipo skin tag o acrochordon e i BCC a distribuzione acrale.

Alla dermoscopia i BCC hanno le medesime caratteristiche dei BCC sporadici, anche se certe caratteristiche emergono in maniera diversa a seconda dello stadio della lesione. Infatti gli studi suggeriscono che nelle lesioni più recenti e di diametro < 3mm i punti e/o i globuli multipli grigio-blu sono predominanti (23), mentre le lesioni più vecchie presentano nidi ovoidali blu, strutture a foglia d'acero, fini teleangectasie e vasi arborizzanti (20,23,24). Le strutture grigio-blu (punti, globuli e strutture ovoidali) sono il corrispettivo di cellule tumorali basaloidi localizzate nel derma superficiale, pertanto espressione di un processo infiltrativo quindi si tratta verosimilmente di BCC non superficiali (20,25). Altri criteri dermoscopici orientativi verso i BCC non superficiali sono: i vasi arborizzati e la presenza di ulcerazione (19,25). Al contrario le strutture a foglia d'acero, le fini teleangectasie, le erosioni multiple e le aree bianco brillante rosso sono altamente predittive di BCC superficiali (25).

Istologicamente sono indistinguibili dai BCC sporadici e le varianti più comuni sono i nodulari ed i superficiali, anche se talora è presente la variante infundibulo-cistica (1,20,23,26). Quest'ultima si distingue per la differenziazione follicolare ed è costituita da cellule basaloidi in nidi e corde a pattern polipoide con cisti infundibolari ed e scarso stroma. Talora è presente la caratteristica disposizione cellulare a palizzata in periferia (23). È stato suggerito che i BCC originano da cellule staminali epiteliali localizzate nel bulge del follicolo pilifero. Tale teoria si basa non solo sulla continua proliferazione e resistenza alla differenziazione delle cellule neoplastiche ma anche nella frequente espressione di antigeni simili a quelli espressi dal bulge del follicolo pilifero, come la cheratina 15 e 19 e a2 e a3 e la b1 integrina (8). Il comportamento biologico dei BCC nella BCNS non si differenzia rispetto ai BCC sporadici. Questo è vero per le forme superficiali non infiltranti e le forme invasive nodulari (10). Al contrario i BCC infundibulo-cistici tendono ad essere meno aggressivi degli altri BCC e la maggior parte delle lesioni rimane di piccole dimensioni per lunghi periodi e presenta una scarsa tendenza all'ulcerazione (26). Il tasso di metastatizzazione dei BCC nella BCNS è sconosciuto (3).

I pits palmo plantari sono piccole depressioni superficiali asimmetriche presenti nel 65-87% dei pz e diagnostici se presenti in numero maggiore di 3 (8,27). I pazienti affetti possono sviluppare da alcuni pits fino anche a centinaia di lesioni. Di solito esordiscono entro la prima e seconda decade di vita e sono già presenti nell'80% dei casi di età inferiore a 10 anni (8,10). Sono causati dalla mancanza parziale o completa dello strato corneo in aree ben delimitate di diametro da 2 a 3 mm e di 1 -3 mm in

profondità (8,18). In dermoscopia i pits appaiono come aree di pochi mm di colorito roseo a margini irregolari con punti e globuli rossi distribuiti in linee parallele, spesso lungo i solchi, che corrispondono alla dilatazione dei capillari del derma papillare (19,20,24). Istologicamente corrispondono a zone con assenza dello strato corneo, iperplasia epidermica, perdita dello strato granuloso e vacuolizzazione di alcuni cheratinociti con infiltrato prevalentemente linfocitario nel derma papillare e vasodilatazione (20).

Nel 30% dei pazienti, milia appaiono sul volto in regione perioculare e, meno frequentemente, sulla fronte (3). Nel 50% dei pazienti cisti epidermoidi di 1-2 mm di diametro compaiono al tronco ed arti (3).

Manifestazioni extra-cutanee

Le cheratocisti odontogene sono riscontrate nel 74-80% dei pazienti (8) ed in alcuni studi fino al 90% (3,9). Tali lesioni esordiscono nella prima e seconda decade di vita (2,3,8,10). All'età di 10 anni il 13% dei pazienti con BCNS ha sviluppato cheratocisti odontogene, che continuano a comparire fino circa alla terza decade di vita (3). Pertanto sono spesso il sintomo di esordio della sindrome e in media arrivano ad essere fino a 6, a differenza di quelle sporadiche che sono generalmente singole (1, 3). Si localizzano con maggiore frequenza nella mandibola, in particolar modo nel ramo mandibolare (1,8). Istologicamente sono costituite da una capsula fibrosa sottile avvolta all'interno da epitelio squamoso cheratinizzato e piene di materiali cheratinici e un secreto sieroso (3). Sono lesioni benigne ed asintomatiche ed il riscontro è spesso occasionale radiologico. All'imaging appaiono come lesioni litiche ossee uniloculari e ben delimitate con una rima osteo-sclerotica ben definita (3). Nonostante crescano lentamente, presentano un'aggressività locale dovuta alla tendenza all'invasione dei tessuti limitrofi dando luogo a lesioni erosive. Pertanto sono responsabili di edema, e fratture ossee, sanguinamenti, o perdita e dislocazione dei denti (3,8). Presentano inoltre un alto tasso di recidiva pari al 60% poiché hanno una capsula molto sottile e spesso vi sono lesioni satelliti (6). Rari i casi riportati di trasformazione maligna di tali lesioni: ameloblastoma e carcinoma squamocellulare (16, 28,29). Altre anomalie stomatologiche includono: malocclusione dentaria, prognatismo mandibolare, ectopia dentale e agenesia dentale. Labio e palatoschisi sono stati segnalati raramente, solo nel 5% dei casi (3). L'iperplasia bilaterale dei processi coronoidei mandibolari è stata recentemente descritta come reperto radiografico per la diagnosi nei bambini.

Il sistema nervoso centrale può presentare calcificazione della falce cerebrale (fino al 70-85% dei pazienti), ma anche del tentorio del cervelletto della sella turcica (1). Pertanto tale segno è annoverato tra i criteri maggiori di malattia, unitamente al

medulloblastoma desmoplastico. Tale tumore cerebrale si presenta nel 5% dei pazienti con BCNS, ha una predilezione per il sesso maschile ed insorge entro i 2 anni, mentre nella forma sporadica entro i 7-8 anni (3,7,10). In tali casi il paziente va sottoposto a screening per escludere una BCNS ed eventualmente sottoposto a chemioterapia piuttosto che a radioterapia (8). Più raramente si ha la comparsa di cisti del plesso coroide, agenesia del corpo calloso, sindrome della sella vuota, idrocefalo, meningioma, craniofaringioma, astrocitoma (9).

Le anomalie scheletriche includono un'aumentata crescita in altezza degli individui affetti e macrocefalia nel 50% dei casi con facies tipica: bozze frontali prominenti nel 70% dei casi), ipertelorismo, sinofria, radice nasale larga (1,3,7). Nel 30-60% dei casi di riscontrano deformità delle costole, che possono essere mancanti, fuse, bifide e delle scapole (3). Nel 40% dei pazienti è presente scoliosi, polidattilia e sindattilia, mentre la spina bifida occulta è ritrovata nel 20-60% dei casi (17).

Dal 20 al 50% delle donne con BCNS hanno fibromi ovarici, spesso bilaterali ad esordio in epoca adolescenziale fino ai 45 anni (3,7,10). I fibromi cardiaci colpiscono il 3-5% dei pazienti, sono masse di 3-4 cm di diametro e prediligono il ventricolo sinistro (3). Sono riportati anche in età pediatrica ed in tali casi hanno un esordio precoce, talora nei primi mesi di vita (7,10).

Altri reperti includono anomalie renali, nel 5% dei casi come rene a ferro di cavallo, agenesia monolaterale, policistosi renale (3,9). Nell'uomo possiamo avere criptorchidismo, ipogonadismo ipogonadotropo nel 5-10% dei casi e ginecomastia (3,9).

Problematiche oftalmologiche sono rilevate nel 10-15% dei pazienti ed includono: esoftalmo, strabismo, cataratta congenita, glaucoma congenito, coloboma e microftalmia (3,9).

Prognosi

La BCNS non presenta un alto tasso di mortalità. Fanno eccezione i pazienti affetti da medulloblastoma e BCC metastatici, che sono comunque una piccola parte (3). Infatti la maggior parte dei BCC si comportano in modo relativamente benigno con una crescita lenta. Tuttavia, come accade nei BCC sporadici, alcuni pazienti con BCNS sviluppano tumori più aggressivi. Infatti si può realizzare una distruzione dei tessuti limitrofi o una metastatizzazione, di solito, per via linfatica, molto difficili da trattare. Non è nota la percentuale di tali casi e non sono noti i fattori di rischio, tuttavia pare che le sedi maggiormente coinvolte siano le palpebre, il naso, e che i più compliti siano i pazienti che si sono sottoposti a radioterapia (30).

Trattamento

Il trattamento delle singole lesioni dovrebbe essere guidato dalla sede anatomica coinvolta, dalla clinica del tumore (dimensioni, ulcerazione, numerosità delle lesioni etc.), dall'istotipo, e dalle patologie concomitanti del paziente. Secondo le più recenti linee guida, l'obiettivo del trattamento dei BCC è l'eradicazione del tumore, con l'intento di una massima conservazione della funzione e dell'estetica.

I BCC possono essere trattati con terapia medica locale o sistemica, fotodinamica e chirurgica. La terapia locale prevede l'uso di agenti chemioterapici e immunomodulanti, come il 5-fluorouracile topico e l'imiquimod, di cui la FDA autorizza l'uso per BCC di piccole dimensioni e superficiali. Tali farmaci inducono spesso regressione istologica con tassi di guarigione buoni e risultati estetici accettabili (30-31).

Nel gennaio 2012 e a luglio 2013, rispettivamente la FDA e l'EMA hanno approvato il vismodegib (Erivedge, Genentech, San Francisco, CA), un inibitore di SMO che inibisce la via Hh e sopprime la crescita di BCC. Tale trattamento è autorizzato per i BCC localmente avanzati o metastatici non trattabili chirurgicamente ad un regime posologico è di 150 mg per via orale al giorno. Purtroppo si tratta di una terapia gravata da effetti avversi legati all'inibizione diretta del bersaglio molecolare, che sono: crampi muscolari notturni ad insorgenza precoce, disgeusia e sapore metallico responsabile di significativo calo di peso, alopecia ad insorgenza tardiva, ed astenia (32-33). Inoltre sono riportati fenomeni di resistenza primaria e secondaria alla terapia (32). Nonostante le premesse, il vismodegib ha rivoluzionato la terapia dermato-oncologica fornendo una cura, efficace e sicura nella maggior parte dei casi, per pazienti che un tempo erano considerati inoperabili (34).

La terapia fotodinamica con metilaminolevulinato è stata giudicata sicura ed efficace nei pazienti con BCNS soprattutto nei portatori di BCC superficiali (35).

La terapia chirurgica è il trattamento di prima scelta per le cheratocisti e per i BCC non superficiali o su aree critiche. In tali casi si può ricorrere alle tecniche convenzionali o alla chirurgia microscopicamente assistita di Mohs, di prima scelta per lesioni perioculari, periorali, nasali e per i BCC ricorrenti. Altri trattamenti come il curettage, la cauterizzazione e la crioterapia sono più indicati per i BCC superficiali del tronco multipli, anche se sono gravati da un alto tasso di recidive (30, 31).

Materiali e metodi

Sono stati inclusi nello studio pazienti afferenti all'Ambulatorio delle Malattie Rare e il Centro Tumori Cutanei della Dermatologia, all'Ambulatorio di Genetica Medica e all'Ambulatorio di Chirurgica Maxillo-Facciale del Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna tra gennaio 2010 e novembre 2017.

I criteri di inclusione hanno previsto la diagnosi di BCNS secondo le linee guida, senza predilezione di sesso o limite di età. Abbiamo escluso i soggetti con diagnosi sospetta di malattia, che ad oggi continuiamo a seguire in follow-up (es. BCC multipli senza altri criteri diagnostici). I soggetti arruolati sono stati sottoposti ad un'accurata valutazione dermatologica, che comprende: raccolta della storia familiare, numero di BCC riferiti fino al momento della visita e trattamenti corrispondenti, presa visione dei pregressi esami istologici ed infine un attento esame obiettivo dermatologico eventualmente corredato da biopsia cutanea nei casi dubbie analisi dermoscopica delle lesioni. Per comodità abbiamo suddiviso la numerosità dei BCC in 4 fasce: < di 20, da 20 a 50, da 50 a 100 e > di 100. È stata inclusa anche una casistica pediatrica (da 0 a 18 anni) con lo scopo di far emergere eventuali differenze di presentazione ed evoluzione di alcune manifestazioni cliniche cutanee tipiche della BCNS.

Tali pazienti sono stati inoltre valutati presso la Chirurgia Maxillo-Facciale per la presenza di cheratocisti odontogene e sottoposti a visita genetica al fine di eseguire una valutazione morfologica e rilevare la mutazione del gene PTCH1.

Risultati

Sono stati arruolati in totale 16 pazienti, di cui 12 adulti (3M e 9F) di età media pari a 48,7 anni (range 35 a 64) e 4 bambini (2M e 2F) di età media pari a 10,7 anni (range 7-15). Una familiarità positiva è stata riscontrata in 4 casi su 16. Tutti i pazienti erano di razza caucasica. Il riassunto delle caratteristiche dei pazienti è illustrato in Tabella nr 4. Tutti i pazienti avevano una diagnosi di BCNS basata su almeno un criterio maggiore e il test genetico positivo, eccetto uno. Infatti il paziente nr 8 adulto presentava 2 criteri maggiori e 3 minori, che hanno consentito di fare diagnosi, in quanto la mutazione di PITCH1 riscontrata era una variante a significato sconosciuto/neutra e non è stato possibile confermarne la presenza nei familiari. Tale casistica ha compreso 2 casi familiari con padre e figlio affetti.

Tutti i pazienti presentavano BCC, mediamente in numero < di 20 in 1 su 12 adulti (8%) e in 3 su 4 bambini (75%), tra 20-50 in 4 su 12 adulti (33%) e in 1 su 4 bambini (25%), tra 50-100 in 5 su 12 adulti (42%) e > di 100 in 2 su 12 adulti (17%). L'epoca di esordio dei BCC nel gruppo degli adulti era in media di 23 anni (range 10-40) con

3 su 12 pazienti con esordio in età pediatrica, a 11 anni in media (range 10-14). In 2 casi adulti non è stato possibile risalire all'epoca di esordio della patologia per scarsa collaborazione da parte dei pazienti. Nel gruppo pediatrico invece l'età media di esordio dei BCC corrispondeva a 7 anni (range 6-10).

I BCC negli adulti erano prevalentemente di tipo superficiale e nodulare e diffusi su tutto l'ambito corporeo con una leggera predilezione del distretto testa collo. Tali dati sono stati confermati anche nel gruppo pediatrico che, tuttavia, ha presentato anche BCC con aspetto atipico. Infatti i BCC a tipo skin tag o acrochordon sono stati riscontrati in 3 su 4 pazienti (75%) localizzati prevalentemente al collo, ascelle e tronco. La dermatoscopia rivelava la presenza di globuli grigio-blu nelle lesioni più recenti e fini teleagectasie in quelle presenti da più tempo (Fig 2a-b). L'esame istologico effettuato ha rivelato BCC nodulari con aggregazioni di cellule con nuclei ipercromatici e scarso citoplasma disposte a palizzata nel derma (Fig.3).

La pz 13 ha asportato 7 BCC acrochordon-like del collo e della spalla destra a tipo fibroepitelioma di Pinkus con il seguente esito istologico: proliferazione cordiforme di cellule basaloidi disposte in pattern reticolato con abbondante stroma fibrotico.

Abbiamo inoltre trovato BCC con distribuzione acrale, ovvero nel dorso delle mani e dei piedi in 3 dei 4 pazienti pediatrici (75%) ed in nessun adulto. L'aspetto dermoscopico confermava la diagnosi di BCC nodulari e l'esame istologico mostrava una proliferazione di cellule epiteliali basaloidi nodulari con piccole cisti a contenuto di mucina (Fig. 4,5)

Inoltre in 1 dei 12 dei pazienti adulti (8%) e in 3 dei 4 pazienti pediatrici (75%) abbiamo fatto diagnosi di tricoblastomi multipli localizzati al tronco (es. spalle etc..) ed in sede acrale (es. polso, dorso piedi) (Fig 6). Istologicamente erano neoplasmi, simmetrici ben circoscritti, composti prevalentemente da strutture follicolari germinative e cistiche talora con focale differenziazione sebacea in stroma fibroso (Fig. 7,8).

In Tabella 5 sono riassunte tali peculiarità cliniche.

I pazienti della nostra casistica sia adulti che bambini si sono sottoposti a molteplici trattamenti per i BCC, chirurgici nella maggior parte dei casi, tramite tecniche convenzionali, laser CO2 e Mohs surgery, ma anche con immunomodulanti topici, sistemici e PDT negli adulti.

I pits erano presenti in 5 su 12 pazienti del gruppo degli adulti (42%) ed in 3 su 4 pazienti del gruppo pediatrico (75%). Abbiamo riscontrato 2 varianti di pits, i più frequenti di colorito rosso che alla dermatoscopia presentavano punti rossi disposti in linee parallele (Fig 9a-b) e i più rari descritti di recente, di colorito bruno costituiti in diascopea da punti marroni in assenza di una componente vascolare (Fig 10a-b).

L'esame istologico dei pits marroni ha documentato la presenza di un assottigliamento dell'epidermide con una neoformazione costituita da cellule basaloidi prevalentemente da strutture follicolari germinative in stroma fibroso nel derma (Fig. 11).

Per quanto riguarda le manifestazioni extra-cutanee, le cheratocisti odontogene erano presenti in 10 tra i 12 adulti (83%, 4 dei quali ad esordio entro i 20 anni di vita) e in 3 dei 4 bambini (75%). Tra gli altri criteri maggiori di malattia abbiamo trovato un solo caso adulto di calcificazione del tentorio del cervelletto ed un caso pediatrico di medulloblastoma esordito come primo segno di malattia a un anno di vita. La familiarità era così distribuita: nel gruppo degli adulti, positiva in 1 su 12 (8%), negativa in 7 su 12 (58%) e non nota in 4 su 12 (33%), mentre nel gruppo pediatrico, era positiva in 2 dei 4 casi (50%) e negativa nei restanti. Tra i criteri minori di diagnosi abbiamo riscontrato macrocefalia in 9 dei 12 adulti (75%) e in 3 dei 4 bambini (75%), alterazioni scheletriche come facies tipica in 4 dei 12 adulti (33%) ed in 1 bambino (25%), mentre scoliosi, pectus excavatum ed alterazioni costali, ovvero coste soprannumerarie, in 1 dei 12 adulti (8%) e in 1 bambino (25%). Molto rappresentati nella nostra casistica erano i fibromi ovarici, spesso richiedenti annessiectomia, riscontrati in 6 su 9 donne adulte (66%) e in 1 su 2 bambine (50%).

Le alterazioni oculari erano presenti in 3 adulti (25%) ed in 1 bambino (25%). Altri dati emersi dalla nostra casistica sono stati: ritardo dello sviluppo psicomotorio in 1 adulto (8%) ed in 2 bambini (50%), associato in un caso a ritardo del linguaggio. Negli adulti abbiamo avuto casi isolati di diabete mellito tipo 2, eteroplasia mammaria ed uterina in paziente con familiarità positiva, ritardo cognitivo, idrocefalo congenito, ipoplasia cerebellare dx e cisti aracnoidea, dita a racchetta, ginocchio valgo bilaterale e piattismo ed endometriosi. Nessun caso di labio o palatoschisi nè di cisti mesenteriche.

Discussione

I BCC multipli in numero > di 20 e talora fino a più di 100, erano presenti nel 100% dei pazienti della nostra casistica, sia negli adulti che nei bambini, in disaccordo con il 91% di prevalenza di BCC negli USA ed il 51% in Giappone, verosimilmente dovuto al fatto che i nostri pazienti erano soprattutto dermatologici e questo ha sicuramente portato ad una maggiore attenzione alla valutazione delle lesioni cutanee.

L'analisi delle caratteristiche cliniche tra il gruppo dei pazienti adulti ed il gruppo pediatrico, ci ha consentito di evidenziare delle sostanziali differenze in termini di: epoca d'esordio dei BCC, varianti cliniche atipiche di BCC, che spesso sono la prima manifestazione di patologia, la presenza di tricoblastomi multipli e di 2 varianti differenti di pits palmo-plantari.

L'epoca di esordio dei BCC nei 2 gruppi era molto diversa. Infatti solo il 30% dei nostri adulti ha avuto un esordio in età pediatrica, entrambi attorno agli 11 anni (range 10-14), il 50% ha esordito in media attorno ai 29 anni (range 19-40) e del 20% non abbiamo notizie. Nel gruppo pediatrico invece l'età media di esordio dei BCC corrispondeva a 7 anni (range 6-10).

Relativamente all'aspetto clinico delle lesioni, tra i 2 gruppi ci sono delle somiglianze sui BCC classici e delle sostanziali differenze per quanto riguarda le presentazioni atipiche (skin tag e BCC acrali), nettamente prevalenti in età pediatrica, pertanto da considerare un segno precoce di malattia.

Infatti i BCC classici sia negli adulti che nei bambini erano diffusi su tutto l'ambito corporeo con una leggera predilezione del distretto testa e collo ed il tipo di BCC prevalente era quello nodulare e superficiale. Ovviamente erano più numerosi nel gruppo degli adulti.

Gli skin tag o acrochordon sono neoformazioni esofitiche di pochi mm di diametro e soffici alla palpazione, peduncolati e localizzati preferenzialmente nelle aree di frizione(2,23,36). Tali lesioni sono istologicamente proliferazioni epiteliali benigne con vasi neoformati, stroma e fibrociti. In letteratura nella BCNS sono riportati casi di BCC in età pediatrica con aspetto a tipo skin tag o acrochordon-like. Si tratta di una variante rara di BCC con una base peduncolata detto BCC polipoide, descritta per la prima volta da Megahed nel 1999 (37), del tutto simile ad uno skin tag e va posto in diagnosi differenziale con tumori annessiali benigni e nevi intradermici (18). In letteratura (non nella BCNS) sono stati segnalati pochi casi di tumori maligni acrochordon-like, pari al 0.4% secondo uno studio del 1996 su 1335 lesioni ed oltre ai BCC, gli autori hanno trovato un caso di carcinoma squamocellulare in situ (38). Altri case reports isolati di lesioni che mimavano gli acrochordon erano il tumore a cellule granulari (di incerto significato) (39) e il fibroepitelioma di Pinkus (40). La dermoscopia mostra nelle lesioni più piccole solo multipli globuli grigio-blu e, nelle lesioni più grandi, strutture ovoidali grigio-blu e vasi arborizzati sulla la superficie della lesione. Al contrario gli acrochordon mostrano fini vasi attorno al peduncolo senza una distribuzione del pattern vascolare su tutta la lesione (23).

Istologicamente i BCC acrochordon-like si manifestano con aggregati di cellule tumorali basaloidi al centro dell'area polipoide (22). Tali lesioni prediligono l'età pediatrica, pertanto possono costituire un segno d'esordio della BCNS (2,36).

Nel 2001 Chiritescu et al hanno descritto 7 casi pediatrici di BCC acrochordon like alcuni esorditi prima dei 2 anni di vita, nessuno con pattern infiltrante aggressivo (2). Nel 2007 Wang et al hanno descritto un caso di 56 anni con BCC a tipo acrochordon in sede genitale (22) e Lortscher et al hanno descritto BCC acrochordon like in un paziente adulto, nel collo e nella piega antecubitale, ed un caso di 12 anni nei cavi

ascellari (36). Nel 2009 Feito Rodriguez et al hanno pubblicato uno studio con 11 acrochordon like BCC in un paziente di 7 anni, tutti istologicamente BCC infundibolo-cistici eccetto uno rivelatosi un fibroepitelioma di Pinkus (23).

Nella nostra casistica i BCC a tipo skin tag erano presenti in 3 dei 4 dei casi pediatrici (75%) ed in nessun caso adulto; l'aspetto clinico e dermoscopico erano sovrapponibili a quanto già descritto. Nella paziente nr 13 abbiamo riscontrato 7 BCC acrochordon-like che istologicamente erano BCC a tipo fibroepitelioma di Pinkus (nel collo e spalla destra). Si confermano pertanto i dati della letteratura e si rimarca come occorra fare attenzione a queste lesioni esofitiche a tipo acrochordon nei bambini, soprattutto se in dermoscopia presentano vasi arborizzati o globuli grigio-blu, perché possono essere dei BCC potendo rappresentare una manifestazione precoce di BCNS (23,36).

I BCC con localizzazione acrale ad oggi sono stati descritti in 2 soli studi in letteratura. Il primo risale al 2014, scritto da Torrelo et al i quali presentano 2 bambini rispettivamente di 2 e 10 anni con papule traslucide di pochi millimetri di diametro al dorso delle mani e dei piedi, al tronco e alle spalle presenti alla nascita o ad esordio nei primi mesi di vita; all'esame istologico risultati BCC (18). Successivamente Mendes-Bastos et al nel 2016 hanno riportato lesioni acrali nel dorso di mani e piedi presenti dalla nascita in un paziente di 8 mesi (12). L'aspetto clinico era sovrapponibile a quello descritto nel 2014, ma in questo caso l'istologia ha mostrato un BCC adenoide. In nessuno dei 2 reports viene fornita una descrizione dermatoscopica delle lesioni. Inoltre, mentre i BCC descritti da Torrelo et al, al follow-up non hanno mostrato alcuna tendenza alla progressione, quelli descritti da Mendes-Bastos hanno registrato un progressivo aumento. In ogni caso si tratta di lesioni importanti da riconoscere per la precocità di sviluppo che consente, addirittura alla nascita, di porre il sospetto diagnostico di BCNS. Inoltre tali lesioni congenite o ad esordio precoce appaiono stabili nel tempo con scarsa o nessuna tendenza all'aumento di numero o dimensione. Nella nostra casistica abbiamo trovato BCC con localizzazione acrale sottoforma di papule traslucide in 1 dei 12 adulti (8%) e in 3 dei 4 casi pediatrici (75%).

Un dato molto interessante emerso nella nostra casistica è stata la presenza di papule traslucide simili ai BCC acrali ma estese a tutto l'ambito cutaneo, su ampie zone, presenti in 1 dei 12 degli adulti (8%) e in 3 dei 4 casi pediatrici (75%). Tali lesioni si presentavano clinicamente come papule di 2-3 mm di diametro di aspetto perlaceo, emisferiche, monomorfe distribuite in numerosi elementi al tronco, alle spalle ed in sede acrale e che si sono rivelati tricoblastomi. Istologicamente il tricoblastoma è una neoformazione di cellule derivanti dall'infundibolo e dall'istmo del follicolo pilifero localizzato in profondità e con aspetto nodulare che va posto in diagnosi differenziale con il BCC infundibolocistico. Tali lesioni costituiscono, anch'esse come i BCC

acrali, un segno precoce di malattia ed al follow-up sembrano tendere alla regressione spontanea, pertanto non necessitano terapia. Verosimilmente si può supporre che parte delle lesioni interpretate come BCC acrali in realtà siano tricoblastomi, data l'impossibilità, vista la numerosità degli elementi, di sottoporre tutte le lesioni ad esame istologico.

I pits sono stati ritrovati in 5 dei 12 pazienti adulti (41%) e in 3 dei 4 bambini (75%), in accordo con i dati della letteratura che descrivono una prevalenza in generale pari al 65-87% con esordio entro i 10 anni nell'80% dei casi (3,8,10). Tuttavia essi, nella maggior parte dei casi, sono descritti come lesioni di colorito rosso che in dermoscopia mostrano punti e globuli rossi, espressione dei vasi del derma papillare. Più di rado sono stati citati i pits nella variante bruna, ovvero costituiti da cellule basaloidi, caratterizzati da una dermoscopia con punti marroni in assenza di una componente vascolare (3, 41). Nella nostra casistica abbiamo trovato pits in entrambe le varianti sia negli adulti che nei bambini, ma occorrono ulteriori studi con casistiche più ampie e follow-up di maggiore durata per poter capire il significato di tali lesioni. L'esame istologico dei pits marroni ha documentato la presenza di un assottigliamento dell'epidermide con una neoformazione costituita da cellule basaloidi prevalentemente da strutture follicolari germinative in stroma fibroso nel derma. Tale lesione, morfologicamente, si iscrive tra un tricoepitelioma ed un BCC infundibolo-cistico, anche se sono necessari studi immunocitochimici per chiarirne la natura. Pertanto il profilo istologico dei pits marroni differisce in maniera assoluta da quello dei pits rossi. I pits nella variante bruna sono citati in pochi lavori, tra cui uno recente del 2017 in cui viene riportata, in un paziente di 21 anni con BCNS, la microscopia confocale che mostra isole di cellule basaloidi con una palizzata in periferia, suggestive di BCC (41). Inoltre anche i lavori più datati avevano avanzato tale ipotesi, pur rimarcando l'assoluta assenza di aggressività di tali lesioni che comunque in nessun caso sono state sottoposte ad esame istologico di conferma (41-43). Tuttavia North et al nel 2012 hanno dichiarato che sono lesioni stabili nel tempo, non tendono all'involuzione spontanea, ma nemmeno alla progressione, pertanto è improbabile che siano BCC (27).

Nella nostra casistica, le cheratocisti odontogene erano presenti in 10 dei 12 adulti (83%) e in 3 dei 4 bambini (75%). Se si analizza invece l'epoca di comparsa di tali lesioni, si evince che nel complesso 7 su 16 pazienti con BCNS hanno avuto un esordio di malattia entro i 20 anni, ovvero il 44% circa. Tali dati sono coerenti con quelli riportati in letteratura, pari a 74-80% e si rimarca la precocità d'esordio delle cheratocisti (8).

In assoluto disaccordo con i dati della letteratura, nella nostra casistica abbiamo trovato calcificazioni cerebellari solo in un caso adulto, contrariamente a quanto ci si

aspettava da un parametro che costituisce un criterio maggiore di malattia proprio perché presente nel 70-85% dei casi (1).

Abbiamo invece avuto solo un caso su 16 pazienti, ovvero il 6%, di medulloblastoma esordito come primo segno di malattia a un anno di vita e tale dato concorda con la letteratura che parla di 5% dei pazienti affetti da BCNS con tale tumore (3).

Relativamente alla presenza di un parente di primo grado affetto dalla sindrome, i dati emersi sono bassi negli adulti, pari solo ad un caso, 8%, verosimilmente a causa dell'elevata percentuale di casi in cui non è stato possibile stabilirla, corrispondenti al 33%. La familiarità positiva nel gruppo dei bambini era pari al 50%. Tali dati si discostano da quelli presenti in letteratura, in cui un parente di primo grado affetto è stato trovato nel 70-80% dei casi (7). Una familiarità negativa si è avuta nel 58% dei pazienti adulti e nel 50% dei bambini.

Tra i criteri minori di malattia, la macrocefalia era presente in 9 su 12 adulti (75%) e in 3 su 4 bambini (75%), dati leggermente superiori alla letteratura che riporta percentuali pari a 50% (3). La facies tipica era presente in 4 su 12 adulti (33%) e in un bambino su 4 (25%), molto meno che nelle casistiche internazionali, pari al 70% (1,3,7). La scoliosi e le anomalie costali, come coste soprannumerarie, erano presenti in 1 su 12 adulti (8%) e 1 su 4 bambini (25%), meno di quanto noto, rispettivamente pari al 40% (17) per la scoliosi ed al 30-60% per le anomalie costali (3). Molto rappresentati nella nostra casistica i fibromi ovarici, spesso richiedenti annessiectomia, riscontrati in 6 su 9 adulte (66%) e in 1 su 2 bambine (50%), leggermente superiore ai dati della letteratura, corrispondenti ad una prevalenza di tali lesioni nei pazienti affetti da BCNS pari al 20-50% (3, 10,7). Le alterazioni oculari erano presenti in 3 su 12 adulti (25%) e in 1 dei 4 bambini (25%), dati leggermente superiori rispetto a quelli noti, in cui problemi oftalmologici sono descritti essere pari al 10-15% nei pazienti affetti da BCNS (3). Non è stato registrato alcun caso di labio o palatoschisi nè di cisti mesenteriche.

Conclusioni

Lo scopo di tale studio è stato quello di confrontare le manifestazioni dermatologiche osservate nei 2 gruppi di pazienti affetti da BCNS, adulti e bambini. Trattandosi di una patologia rara, soprattutto in età pediatrica, la casistica è esigua, tuttavia ci è sembrato interessante riportare le differenze osservate quando i pazienti sono accuratamente studiati presso un centro di dermatologia ad alta specializzazione per le malattie rare del bambino e dell'adulto. I dati più salienti emersi nel gruppo pediatrico rispetto a quello adulto sono: un esordio precoce dei BCC, la frequenza di BCC atipici, come i BCC a tipo acrochordon ed i BCC acrali, che possono essere un segno diagnostico precoce di BCNS, la presenza di tricoblastomi diffusi su ampie

aree, mai riportati nella BCNS e che pare tendano alla regressione spontanea, e la presenza di pits bruni, frequenti nella nostra casistica pediatrica, raramente riportati in letteratura e pertanto a significato e comportamento evolutivo ancora da definire. L'esiguità del nostro campione pediatrico porta a 2 possibili conclusioni: o noi abbiamo visto casualmente, nei pochi pazienti esaminati, tali caratteristiche ed una casistica più ampia potrebbe smentirli, oppure i pazienti nelle prime epoche di vita sono stati meno spesso studiati. Ciò sottolinea l'importanza di un invio precoce ad un Centro di Riferimento con Alta Specializzazione sulla malattia dove sia possibile sospettare o diagnosticare la malattia, eseguire videodermatoscopie (che relativamente ai BCC a diposizione acrale, non erano in passato mai state descritte nei 3 soli casi pediatrici noti della letteratura in lingua inglese) istologie, e le valutazioni specialistiche che si rendono necessarie. Questo è uno dei pochi lavori di confronto tra le differenti espressioni della malattia nelle diverse epoche di vita; ovviamente la numerosità del campione è ridotta pertanto sono necessari studi su casistiche più ampie per valutare se le nostre ipotesi sono corrette e per capire meglio i meccanismi che sottendono a tali differenze. Poniamo l'attenzione inoltre sull'impatto sulla qualità di vita del paziente delle lesioni cutanee tumorali come dimostrato da un recente studio australiano (44).

Si conferma, inoltre, come la multidisciplinarietà di tale progetto che ha coinvolto l'Ambulatorio delle Malattie Rare e il Centro Tumori Cutanei della Dermatologia, la Genetica Medica del Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale (DIMES) e la Chirurgia Orale e Maxillo-Facciale del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuro-Motorie (DIBINEM) dell'Università di Bologna abbia permesso questo studio, per cui ringrazio tutti i Colleghi coinvolti per la collaborazione continua.

Figure

Figura 1. La via del segnale SHh

I principali componenti della via del segnale Sonic Hedgehog (SHh) che includono il suo ligando e le proteine trans membrana PTCH1 e SMO. In assenza di SHh, PTCH1 interagisce con SMO in senso inibitorio e ne sopprime l'attività. Il legame della via SHh a PTCH1, attiva SMO o inattiva funzione inibitoria di PTCH1 su SMO, causando l'innescò di un segnale intracellulare a catena che arriva fino al nucleo ed è responsabile dell'attivazione di fattori di trascrizione per geni bersaglio: GLI-1, GLI-2, (GLI : glioma-associated oncogene) che promuovono la crescita cellulare e la proliferazione (45).

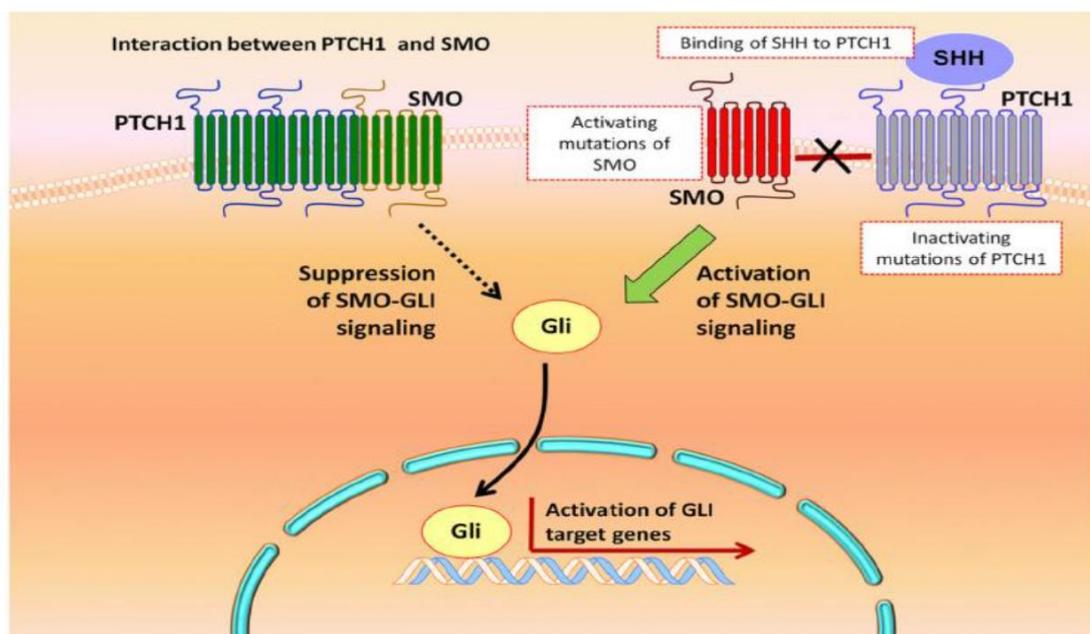


Fig 2a. BCC acrochordon-like della regione ascellare Fig 2b. dermoscopia di BCC acrochordon-like



Fig. 3. BCC a tipo acrochordon del cavo ascellare destro. Neoplasma costituito da strutture basaloidi a differenziazione follicolare compatibile con BCC nodulare (ematossilina eosina ingrandimento 4x)

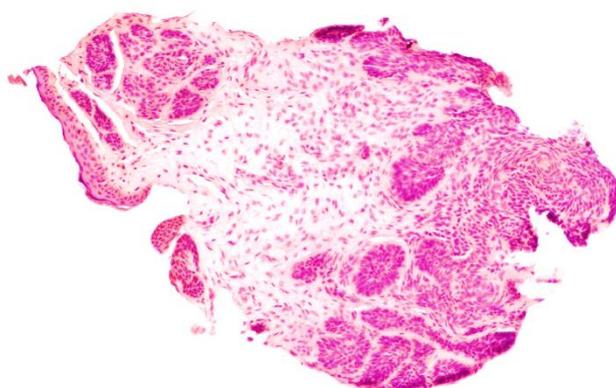


Fig 4. BCC acrale disposto sul dorso della II falange



Fig. 5 BCC acroposto, del dorso del piede destro. Proliferazione di cellule epiteliali basaloidi nodulari con piccole cisti a contenuto di mucina (ematossilina eosina A ingrandimento 4X, B ingrandimento 20X)

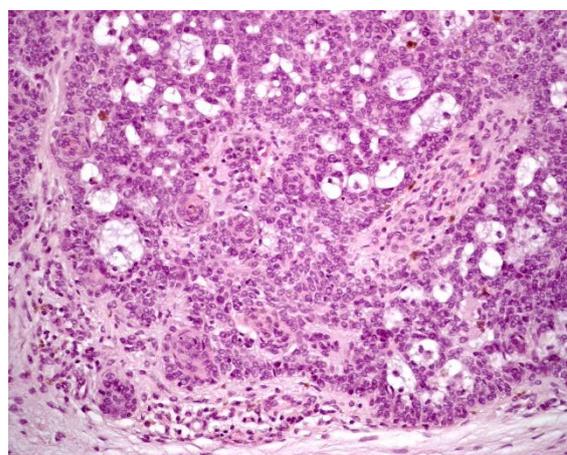
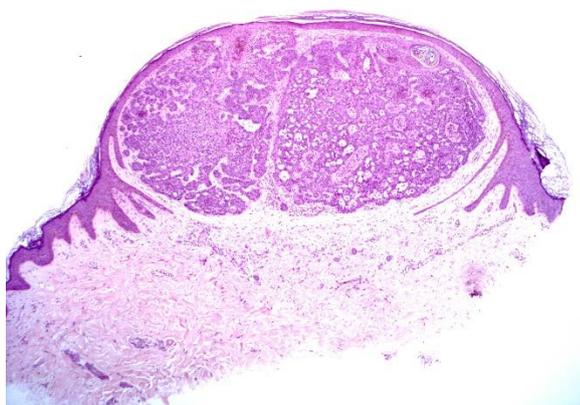


Fig 6. tricoblastomi del dorso dei piedi



Fig. 7 Tricoblastoma del dorso del piede sx. Neoplasma nodulare costituito da strutture basaloidi e cordiformi con cellule germinative a differenziazione follicolare in abbondante stroma (ematossilina eosina ingrandimento 4X)



Fig. 8 Tricoblastoma della regione tibiale destra. Neoplasma nodulare costituito da strutture basaloidi e cordiformi con cellule germinative a differenziazione follicolare e cisti infundibolari in abbondante stroma (ematossilina eosina ingrandimento 4X)

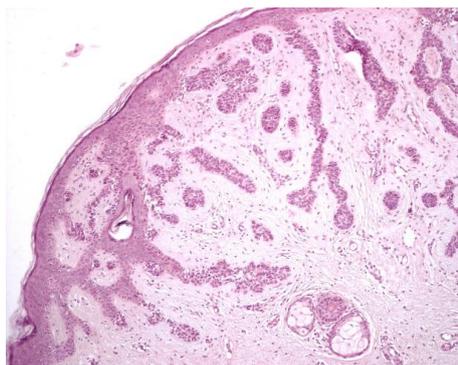


Fig. 9a pits rossi in sede plantare



Fig 9b. dermatoscopia pits rossi

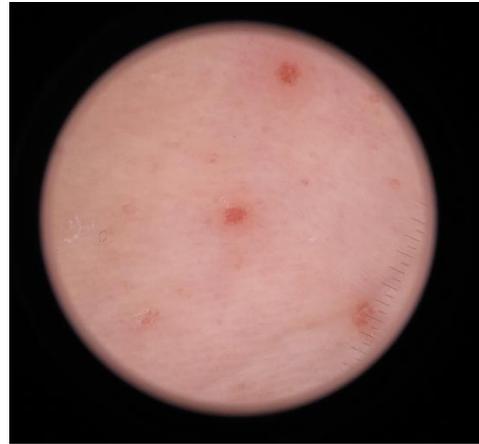


Fig. 10a pits bruni palmari



Fig. 10b dermatoscopia pits bruni



Fig. 11 Pits del palmo della mano sinistra. Neoplasma nodulare costituito da proliferazioni epiteliali di cellule germinative a differenziazione follicolare immerse in abbondante stroma (ematossilina eosina A ingrandimento 4X, B ingrandimento 10X)

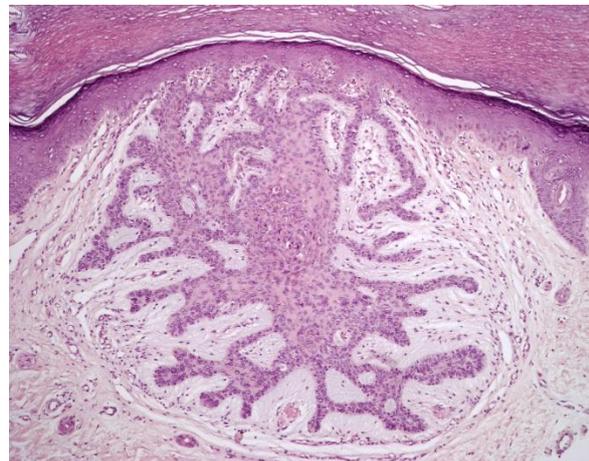
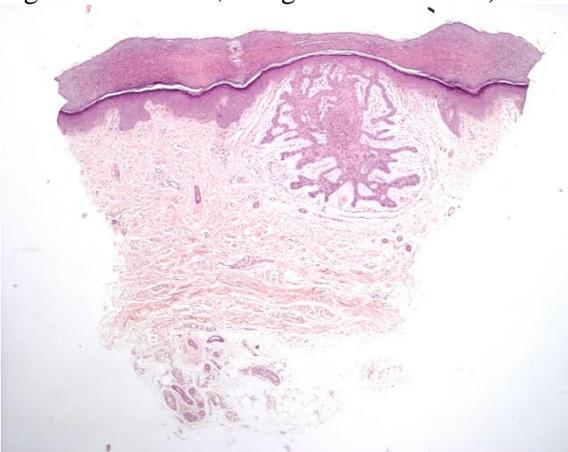


TABELLA 1. Protocollo diagnostico per la valutazione dei pazienti con sospetto BCNS e management nei pazienti con BCNS accertata. Adattato da ref nr 5,7.

- Anamnesi patologica personale riferita da paziente e/o frutto di consulenze mediche:
 - patologie pregresse: macrocefalia, idrocefalo, testicoli ritenuti, ernia, presenza ed eventuale trattamento di tumori cerebrali, strabismo, palatoschisi, estrazioni dentarie o chirurgia orale, trattamento chirurgico delle lesioni cutanee, problemi cardiaci, infertilità, fratture ossee ricorrenti
 - patologie dello sviluppo: raggiungimento delle tappe dello sviluppo, rendimento scolastico, accrescimento statuo-ponderale regolare
 - storia di esposizione ambientale ai raggi ultravioletti o di radioterapia
- Esame da parte di un genetista medico-clinico da ripetere annualmente per valutare:
 - dismorfologia facciale: macrocefalia, sporgenza biparietale / frontale, radice del naso larga, prognatismo mandibolare, asimmetria facciale, palatoschisi, malocclusione dentale, ipertelorismo, sinofria, coloboma, pieghe epicantali
 - esame scheletrico per anomalie sternali, deformità di Sprengel, scoliosi
 - esame della cute
 - ernia inguinale
- Indagine molecolare con test genetico, in casi selezionati
- Esame radiologico (vanno minimizzate le radiazioni ionizzanti e preferita l'imaging digitale, se possibile):
 - ortopantomografia mandibolare (digitale se possibile) da ripetere ogni anno prima della comparsa della prima cisti, poi ogni 6 mesi per 2 anni o fino a 21 anni
 - risonanza magnetica cerebrale con contrasto, da ripetere annualmente fino agli 8 anni poi solo se il paziente è sintomatico
 - ulteriori esami da eseguire solo una volta e da ripetere solo se pazienti sintomatici e se giustificati: radiografia cranio postero-anteriore (PA) e laterale per escludere calcificazione ectopica, radiografia torace per la valutazione delle costole bifide, radiografia PA e laterale della colonna per la scoliosi e le anomalie vertebrali, radiografia delle ossa lunghe per escludere cisti ossee, radiografia della mani
- Esame dermatologico da ripetere ogni 4-6 mesi per valutare:
 - pits palmo/plantari
 - carcinomi a cellule basali
 - papule di tipo milia nell'area periorbitale e perinasale
 - cisti dermoidi soprattutto nello spazio tra il 1° e 2° dito delle mani
- Esame dentistico
- Esame neurologico in casi di sintomatologia riferita:
 - protocollo epilessia, da ripetere se non fatto prima
- Esame cardiologico con ecocardiografia, da ripetere se sintomatico
- Esame oftalmologico da fare una volta e ripetere se sintomatico
- Esame ginecologico annuale
- Ecografia pelvica annuale
- Counseling psicologico nei casi accertati da ripetere secondo la necessità del paziente
- Counseling pre-natale e valutazione materno-fetale per le coppie a rischio
- Assetto nutrizionale: dosaggio di vitamina A, B, C, D, annuali

TABELLA 2. Protocollo di gestione per la sorveglianza dei pazienti pediatrici con BCNS (5)

- RMN cerebrale con contrasto unitamente al protocollo epilessia. Da ripetere ogni anno fino a 8 anni, poi sospendere o ripetere prima se il paziente è sintomatico
- Ecografia cardiaca baseline, da ripetere se paziente sintomatico
- Esame dermatologico baseline, da ripetere ogni anno fino alla comparsa del primo BCC e dopo il primo BCC, ripetere ogni 6 mesi o più frequentemente, se necessario
- Panoramica baseline digitale delle ossa facciali da ripetere ogni anno fino alla comparsa della prima cisti mascellare e, dopo la prima cisti mascellare, ripetere ogni 6 mesi fino a quando le cisti mascellari sono stabili per due anni o fino a 21 anni, o ripetere più frequentemente, se necessario, per comparsa di sintomi
- Esame radiografico del rachide al basale ad 1 anno di età o al momento della diagnosi, da ripetere se il paziente è sintomatico o, se anomala, ripetere protocollo scoliosi ogni 6 mesi
- Ecografia pelvica in ragazze al menarca o 18 anni o da eseguire prima, se la paziente è sintomatica e ripetere, se alterata o se si sviluppano sintomi
- Screening per anomalie dello sviluppo attraverso visite pediatriche di routine e test di funzionalità in età scolare e cognitivi, se si osservano difficoltà di apprendimento.
- Esami otorino annuali e del linguaggio da proseguire per tutta l'età scolare
- Valutazione oculistica basale, da ripetere se sintomatica
- Valutazione psicologica iniziale per stabilire un rapporto di sostegno e consulenza di follow-up successivo basato su singole raccomandazioni della valutazione iniziale
- Valutazione genetica e clinica baseline, da ripetere ogni anno al fine di garantire una gestione multidisciplinare
- Diagnosi molecolare solo se necessaria per confermare la diagnosi
- Ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni ionizzanti e massimizzare la protezione dai raggi UV, quindi le radiografie devono essere del tutto appropriate e fondate su sospetti clinici, ma sarebbe meglio utilizzare modalità di imaging con radiazioni non ionizzanti/digitali se possibile

TABELLA 3. Protocollo di gestione per la sorveglianza dei pazienti adulti con BCNS (5)

- RMN encefalo con contrasto e protocollo epilessia, se non fatto in precedenza per confronto, se i sintomi si sviluppano in futuro e ripetuta se paziente sintomatico
- Esame completo dermatologico ogni 4 mesi o più frequentemente se compaiono nuove lesioni
- Panoramica digitale della mandibola annuale da ripetere, se necessario per presenza di sintomi
- Valutazione genetica annuale con diagnosi molecolare, se indicata
- Consulenza genetica al basale e counseling prenatale per le coppie a rischio
- Valutazione psicologica per supporto e consulenza da ripetere, se necessario, dopo valutazione dei singoli casi
- Valutazione neurologica annuale se pregresso medulloblastoma, da ripetere se paziente sintomatico
- Valutazione ostetrica - ginecologia annuale per le pazienti di sesso femminile, da ripetere se necessario in presenza di sintomi ed ecografia pelvica al basale e se paziente sintomatico.
- Eventuale counseling prenatale per le coppie a rischio con valutazione materno-fetale per gravidanze a rischio e valutazione del feto per fibromi cardiaci, idrocefalo e macrocefalia
- Valutazione nutrizionale relativa ai livelli di vitamina A, B, C e D su base annua
- Ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni ionizzanti e massimizzare la protezione dai raggi UV per cui le radiografie devono essere del tutto appropriate e fondate su sospetti clinici, meglio utilizzare modalità di imaging con radiazioni non ionizzanti/digitali se possibile

Tabella 4. Riassunto delle caratteristiche dei pazienti

Pz, nr, Sesso età	CRITERI DIAGNOSTICI MAGGIORI						CRITERI DIAGNOSTICI MINORI						MUTAZIONI PITHCI
	BCC esordio entro i 20 anni e nr	KOT* esordio entro i 20 anni	PI TS	Calcificazioni lamellare falce cerebrale	Medulloblastoma stomacale	Parente di primo grado affetto	Anomalie Costali	Malformazioni scheletriche	Macrocefalia	Palatoschisi	Fibromatosi ovarico cardiaca	Cisti linfomate nutriche	
1. M 57aa	Esordio 28 aa, nr > 100	Si				No							c.2453del 6
2. M 48 aa	Esordio 31 aa, nr 50- 100	Esordio 16 aa			No Mutazione ex novo	Si		Si					c.886delT esone 6 trasmessa pz nr 13
3. F 40 aa	Esordio 14 aa, nr 50- 100	Si			Si					Si		Nistagmo, strabismo	c.2778G> T
4. F 63aa	Esordio 40 aa, nr 20-50	Si			No			Si					c.2307C> T (p.R770X) esone 15
5. F 52aa	Esordio 26 aa, nr 50- 100		Si		No		costa soprannumeraria	Si		Si, ovarico			c.994A>T (p.R332X)
6. F 64 aa	Esordio 40 aa, nr 50- 100	Si			No			Si					c.3364_3 365delL

Tabella 4. Riassunto delle caratteristiche dei pazienti (segue)

Pz	CRITERI DIAGNOSTICI MAGGIORI							CRITERI DIAGNOSTICI MINORI							MUTAZIONI PITTCI
	BCC < 20 ANNI e NR	KOT < 20 ANNI	PI TS	Calcificazioni lamellare falce cerebrale	Medulloblastoma desmoplastico	Parente di primo grado affetto	Anomalie Costali	Malformazioni scheletriche	Macrocefalia	Palatoschisi	Fibroma ovarico cardiaco	Cisti linfomateriche	Anomalie oculari		
7. F 39 aa	Esordio 10 aa, nr > 100	Si esordio 9 aa	Si			No		Facies tipica	Si	Si ovarico bilaterale			2582delG		
8. F 53 aa	Esordio 21 aa, nr 20-50	Si esordio 24 anni	Si			No		Facies tipica, pectus escavatum	Si	Si ovarico bilaterali			c.704_706 variante significativa sconosciuta/neutra		
9. F 57aa	Nr 20-50	Si esordio 12 aa	Si			No			Si				c.1553T>C (p.L518P)		
10. F 25aa	Esordio 19 aa, nr 20-50	Si esordio 12 aa	Si			No		Scogliosi	Si	Si		Cataratta congenita TC	c.2197_2198 del TC		
11. F 35 aa	Nr < 20	Si				No		Facies tipica	Si	Si ovarico bilaterali			c.1067_1067+3>TT		
12.M 52aa	Esordio 10 aa, nr 50-100		Si			Si							c.1652 del C		

Tabella 4. Riassunto delle caratteristiche dei pazienti (segue)

Pz	CRITERI DIAGNOSTICI MAGGIORI						CRITERI DIAGNOSTICI MINORI						MUTAZIONI PITHC1
	BCC < 20 ANNI e NR	KOT < 20 ANNI	PI TS	Calcificazioni lamellare falce cerebrale	Medulloblastoma desmoplastico	Parente di primo grado affetto	Anomalie Costali	Malformazioni scheletriche	Macrocefalia	Palatoschisi	Fibroma ovarico cardiaco	Cisti linfomateriche	
13.F 11aa	Esordio 6 aa, nr 20-50	Si	Si		Si a 1 anno	Si		Facies tipica	Si	Si	Si ovarico		c.886delT esone 6
14.F 15aa	Esordio 10 aa, nr <20	Si	Si			No			Si				c.878_904delinsTT A
15.M 10aa	Esordio 9 aa, nr < 20	Si	Si			Si	Costa soprannumerarie	pectus excavatum, scapola dx alta, scoliosi	Si			Strabismo	c.1652 del C
16.M 7 aa	Esordio a 6 aa, nr > di 20												c.2795 T esone 17

*KOT= cheratocisti odontogene

Tabella 5. BCC a tipo acrochordon e acrali e tricoblastomi.

Pz nr	BCC skin tag/acrocordon	BCC acrali	Tricoblastomi
10, 25 aa			Si, al dorso
13. F 11aa	Si, collo, cavo ascellare	Si	Si, dorso piede sx
14, F 15aa	Si, collo, cavo ascellare	Si	Si, palpebra dx, spalla dx, polso dx
15. M 10 aa	Si, clavicola dx e lombare		
16. M 7aa		Si	Si

Bibliografia

1. Crawford KM, Kobayashi T. Nevoid basal cell carcinoma syndrome or multiple hereditary infundibulocystic basal cell carcinoma syndrome? *J Am Acad Dermatol*. 2004 Dec; 51 (6):989-95.
2. Chiritescu E, Maloney ME. Acrochordons as a presenting sign of nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2001 May;44 (5):789-94.
3. Lam C, Ou JC, Billingsley EM. "PTCH"-ing it together: a basal cell nevus syndrome review. *Dermatol Surg*. 2013 Nov; 39 (11):1557-72.
4. Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple basal-cell epithelioma, jaw cysts, and bifid ribs: A syndrome. *New Eng J Med* 1960. 262:908–912.
5. Bree AF, Shah MR; BCNS Colloquium Group. Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). *Am J Med Genet A*. 2011 Sep;155A(9):2091-7.
6. Jones EA, Sajid MI, Shenton A, Evans DG. Basal cell carcinomas in Gorlin syndrome: A review of 202 patients. *J Skin Cancer* 2011;217378.
7. Evans DG, Oudit D, Smith MJ, Rutkowski D, Allan E, Newman WG, Lear JT. First evidence of genotype-phenotype correlations in Gorlin syndrome. *J Med Genet*. 2017 Aug;54(8):530-536.
8. Pino LC, Balassiano LK, Sessim M, de Almeida AP, Empinotti VD, Semenovitch I, Treu C, Lupi O. Basal cell nevus syndrome: clinical and molecular review and case report. *Int J Dermatol*. 2016 Apr;55(4):367-75.
9. Samela PC, Tosi V, Cervini AB, Bocian M, Buján MM, Pierini AM. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: our experience in a pediatric hospital. *Actas Dermosifiliogr*. 2013 Jun;104 (5):426-33.
10. Witmanowski H, Szychta P, Błochowiak K, Jundziłł A, Czajkowski R. Basal cell nevus syndrome (Gorlin-Goltz syndrome): genetic predisposition, clinical picture and treatment. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017 Aug; 34(4):381-387.
11. Smith MJ, Beetz C, Williams SG, Bhaskar SS, O'Sullivan J, Anderson B et al. Germline mutations in *SUFU* cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with *PTCH1* mutations. *J Clin Oncol* 2014; 32: 4155–61
12. Mendes-Bastos P, Vale-Fernandes P, Brás S, Carvalho R, João A, Amaro C. Acral basal cell carcinomas in an infant with Gorlin syndrome: expanding the phenotype? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017 Jan;15(1):89-90.
13. Parren LJ, Frank J. Hereditary tumour syndromes featuring basal cell carcinomas. *Br J Dermatol*. 2011;165(1):30-4.
14. Guerrini-Rousseau L, Dufour C, Varlet P, Masliah-Planchon J, Bourdeaut F, Guillaud-Bataille M, Abbas R, Bertozzi AI, Fouyssac F, Huybrechts S, Puget S, Bressac-De Paillerets B, Caron O, Sevenet N, Dimaria M, Villebasse S, Delattre O, Valteau-Couanet D, Grill J, Brugières L. Germline *SUFU* mutation carriers and medulloblastoma: clinical characteristics, cancer risk and prognosis. *Neuro Oncol*. 2017 Nov 24
15. Evans DG, Ladusans EJ, Rimmer S, Burnell LD, Thakker N, Farndon PA. Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. *J Med Genet* 1993; 30: 460–4.

16. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, Yang ML, Kase R, DiGiovanna JJ et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997; 69: 299–308.
17. 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):495-50
18. Torrelo A, Vicente A, Navarro L, Planaguma M, Bueno E, González-Sarmiento R, Hernández-Martín A, Noguera-Morel L, Requena L, Colmenero I, Parareda A, González-Enseñat MA, Happle R. Early-onset acral basal cell carcinomas in Gorlin syndrome. *Br J Dermatol*. 2014 Nov;171(5):1227-9
19. Yasar B, Byers HJ, Smith MJ, Lear J, Oudit D, Bholah Z, Roberts SA, Newman WG, Evans DG. Common variants modify the age of onset for basal cell carcinomas in Gorlin syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2015 May;23(5):708-10.
20. Kolm I, Puig S, Iranzo P, Malveyh J. Dermoscopy in Gorlin-Goltz syndrome. *Dermatol Surg*. 2006 Jun;32(6):847-51.
21. Cabo H, Kolm I, Puig S, Malveyh J. Palmar basal cell carcinoma in a patient with Gorlin-Goltz syndrome. *Arch Dermatol*. 2007 Jun;143(6):813-4.
22. Wang SQ, Goldberg LH. Multiple polypoid basal cell carcinomas on the perineum of a patient with basal cell nevus syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Aug;57(2 Suppl):S36-7
23. Feito-Rodríguez M, Sendagorta-Cudós E, Moratinos-Martínez M, González-Beato MJ, de Lucas-Laguna R, Pizarro A. Dermoscopic characteristics of acrochordon-like basal cell carcinomas in Gorlin-Goltz syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2009 May;60(5):857-61
24. Tiodorovic-Zivkovic D, Zalaudek I, Ferrara G, Giorgio CM, Di Nola K, Procaccini EM, Argenziano G. Clinical and dermoscopic findings in Bazex-Dupré-Christol and Gorlin-Goltz syndromes. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Oct;63(4):722-4.
25. Lallas A, Tzellos T, Kyrgidis A, Apalla Z, Zalaudek I, Karatolias A, Ferrara G, Piana S, Longo C, Moscarella E, Stratigos A, Argenziano G. Accuracy of dermoscopic criteria for discriminating superficial from other subtypes of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Feb;70(2):303-11.
26. Requena L, Fariña MC, Robledo M, Sanguenza OP, Sanchez E, Villanueva A, Marquina A, Tamarit R. Multiple hereditary infundibulocystic basal cell carcinomas: a genodermatosis different from nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Arch Dermatol*. 1999 Oct;135(10):1227-35. Review.
27. North JP, McCalmont TH, LeBoit P. Palmar pits associated with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Cutan Pathol*. 2012 Aug;39(8):735-8.
28. Schultz SM, Twickler DM, Wheeler DE, Hogan TD, et al. Ameloblastoma associated with basal cell nevus (Gorlin) syndrome: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11:901–4.
29. Hasegawa K, Amagasa T, Shioda S, Kayano T. Basal cell nevus syndrome with squamous cell carcinoma of the maxilla: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47:629–33.
30. Tony Burns, Stephen Breathnach, Neil Cox, Christopher Griffiths. *Rook's Textbook of Dermatology*. Eighth Edition. 2010 Blackwell Publishing Ltd
31. Parren LJ, Frank J. Hereditary tumour syndromes featuring basal cell carcinomas. *Br J Dermatol*. 2011 ;165(1):30-4.
32. Ali FR, Lear JT. Systemic treatments for basal cell carcinoma (BCC): the advent of dermatology in BCC. *Br J Dermatol*. 2013 ;169(1):53-7.

33. Lear JT. Oral hedgehog-pathway inhibitors for basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366:2225–6
34. Kasper M, Jaks V, Hohl D, Toftgård R. Basal cell carcinoma—molecular biology and potential new therapies. *Journal of Clinical Investigation* 2012;122:455–63.
35. Basset-Seguín N, Bissonnette R, Girard C, Haedersdal M, Lear JT, Paul C, Piaserico S. Consensus recommendations for the treatment of basal cell carcinomas in Gorlin syndrome with topical methylaminolaevulinate-photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 May;28(5):626-32.
36. Lortscher DN, Sengelmann RD, Allen SB. Acrochordon-like basal cell carcinomas in patients with basal cell nevus syndrome. *Dermatol Online J*. 2007 May 1;13(2):21.
37. Megahed M. Polypoid basal cell carcinoma: a new clinicopathological variant. *Br J Dermatol*. 1999 Apr;140(4):701-3.
38. Eads TJ, Chuang TY, Fabre VC, Farmer ER, Hood AF. The utility of submitting fibroepithelial polyps for histological examination. *Arch Dermatol*. 1996;132(12):1459-62.
39. Daulatabad D, Grover C, Tanveer N, Bansal D. Granular cell tumor in a child: An uncommon cutaneous presentation. *Indian Dermatol Online J*. 2016 Sep-Oct;7(5):390-392.
40. Zamberk-Majlis P, Velázquez-Tarjuelo D, Avilés-Izquierdo JA, Lázaro-Ochaita P. Dermoscopic characterization of 3 cases of fibroepithelioma of Pinkus. *Actas Dermosifiliogr Actas* 2009 Dec;100(10):899-902.
41. Casari A, Argenziano G, Moscarella E, Lallas A, Longo C. Confocal and dermoscopic features of basal cell carcinoma in Gorlin-Goltz syndrome: A case report. *Australas J Dermatol*. 2017 May;58(2):e48-e50.
42. Holubar K, Matras H, Smalik AV. Multiple palmar basal cell epitheliomas in basal cell nevus syndrome. *Arch. Dermatol*. 1970; 101: 679.
43. Howell JB, Freeman RG. Structure and significance of the pits with their tumors in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1980; 2: 224.
44. Huq AJ, Bogwitz M, Gorelik A, Winship IM, White SM, Trainer AH. Cohort study of Gorlin syndrome with emphasis on standardised phenotyping and quality of life assessment. *Intern Med J*. 2017 Jun;47(6):664-673.
45. Nikolaou V, Stratigos AJ, Tsao H. Hereditary nonmelanoma skin cancer. *Semin Cutan Med Surg*. 2012 Dec;31(4):204-10.

Ringraziamenti

Ringrazio in primo luogo la Prof.ssa Patrizi e la Dott.ssa Neri per aver reso possibile la redazione di questa tesi e la possibilità di intraprendere un Dottorato di Ricerca. In particolare ringrazio entrambe per avermi trasmesso qualcosa che ha più valore della conoscenza, ovvero la passione per questo lavoro, l'attenzione a non dare nulla per scontato e la facoltà di avere una visione d'insieme. Mi hanno insegnato che la pelle è come un quadro e che sta all'abilità di chi lo guarda, passare da una valutazione globale al dettaglio di colore e sfumatura, al fine di arrivare all'interpretazione più corretta. Mi hanno insegnato qualcosa che nessuno mi porterà mai via e che nei libri non è citato: il metodo di lavoro.

Ringrazio inoltre i colleghi della Clinica per avermi aiutata nella realizzazione di questo progetto e nelle correzioni della tesi, in particolar modo, la Dott.ssa Dika, il Dott. Fanti ed il Dott. Misciali.

In ultimo ringrazio la mia famiglia per avermi lasciata libera di seguire le mie passioni, di studiare, di sbagliare, di crescere e di rialzarmi da sola.