

CAPÍTULO
2.10

Asociaciones sistémicas

Óscar Felguera García, Jessica Matas Fassi, Agustí Toll Abelló

La mayoría de tumores palpebrales son casos aislados sin ninguna enfermedad asociada. Sin embargo, existe un porcentaje pequeño de pacientes que no lo son. En algunos casos ya puede haber sido diagnosticado de un síndrome, pero en otros la manifestación palpebral puede ser el primer signo. Es importante estar alerta a esta señal para diagnosticar y tratar de forma precoz estas entidades, las cuales pueden llegar a esconder una neoplasia maligna interna (tabla 1).

NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1

La prevalencia estimada es de 1/3.000 nacidos vivos. Es una enfermedad hereditaria que afecta a múltiples órganos, sobre todo piel y sistema nervioso. La herencia suele ser autosómica dominante. Se produce por mutaciones en el gen supresor de tumores neurofibromina 1 (17q11.2) (1).

En 1987 el Instituto de Salud de Estados Unidos definió los criterios diagnósticos en neurofibromatosis tipo 1 (NF1). Debe reunir al menos 2 de los 7 para hacer el diagnóstico (tabla 2).

Los neurofibromas son tumores benignos de las vainas nerviosas. Están fuertemente asociados a la NF1 (2). Hay varios tipos: cutáneos, subcutáneos y plexiformes. Los cutáneos salen de pequeños nervios y son típicos a partir de la adolescencia tardía (fig. 1A). No se vuelven malignos. En caso de irritación deben ser extirpados, ya que no responden a antihistamínicos. Es de utilidad el láser CO₂ cuando hay numerosas lesiones (3,4). Los subcutáneos pueden dar parestesias en el nervio afecto. Si se plantea exéresis se debe tener especial cuidado para no provocar daño nervioso.

Los neurofibromas plexiformes afectan más extensamente, llegando a varias ramas nerviosas. Infiltran tejido blando y dan hipertrofia ósea circundante. Su diagnóstico es más precoz, en la infancia.

Tabla 1. Asociaciones sistémicas de tumores palpebrales

Entidad clínica	Tumor palpebral	Otros hallazgos
Neurofibromatosis tipo 1	Neurofibroma	Nódulo de Lisch Manchas «café con leche» Glioma del nervio óptico
Síndrome de Gorlin	Carcinoma basocelular	Quiste odontogénico Pits palmoplantares Meduloblastoma
Síndrome de Muir-Torre	Tumor sebáceo	Queratoacantoma Cáncer colorrectal, genitourinario
Síndrome de Cowden	Triquilemoma	Cáncer de mama, tiroides, endometrio y colorrectal
Síndrome de Gardner	Quiste epidérmico	Poliposis intestinal Tumor desmoide Cáncer de tiroides
Síndrome de Carney	Mixoma	Léntigo Mixomas Tumores endocrinos, schwannoma
Síndrome de Birt-Hogg-Dubé	Fibrofoliculoma	Quiste pulmonar Neumotórax Cáncer renal

Tabla 2. Criterios diagnósticos neurofibromatosis tipo 1

Es diagnóstico si reúne 2 o más
- 6 o más manchas «café con leche», ≥ 5 mm en pacientes prepúberes o ≥ 15 mm de diámetro en pacientes postpúberes
- 2 o más neurofibromas de cualquier tipo, o 1 plexiforme
- Pecas en axilas o ingles
- Glioma del nervio óptico
- 2 o más nódulos de Lisch
- Displasia del esfenoides o adelgazamiento de la cortical de los huesos largos
- Un familiar de primer grado afecto

Tienen riesgo de malignizar (5). Su escisión es difícil dado su vascularización e infiltración de tejidos. No obstante, la cirugía es el tratamiento más indicado. El selumetinib, un inhibidor de las quinasas, ha sido aprobado para tratar neurofibromas plexiformes que no pueden ser extirpados quirúrgicamente de forma completa. El estudio SPRINT mostró que no solo reducía los tumores, si no que mejoraba el dolor y la calidad de vida (6). Por otro lado, la radioterapia está contraindicada por el riesgo de malignización. A nivel palpebral producen deformación en «S» itálica, adelgazamiento palpebral y desinserción cantal lateral y medial (fig. 1B). Se puede manejar de forma conservadora cuando no progresan y no invaden el eje visual. En caso contrario, las técnicas más habituales son *debulking*, cirugía de ptosis palpebral y cirugía cantal (7-9).

SÍNDROME DE GORLIN

También es llamado síndrome de carcinoma nevoide basocelular (SCNB). Se calcula que alrededor de 1 de cada 60.000 personas lo padecen (10). Es una genodermatosis cuya herencia suele ser autosómica dominante con penetrancia completa

y fenotipo variable. No obstante, el 30 % de las personas con el SCNB no tienen antecedentes familiares. Está causada por la mutación del gen *patched 1* (PTCH1), un gen supresor de tumores localizado en el cromosoma 9q22.3.

Clínicamente presenta la tríada de carcinomas basocelulares (CBC) múltiples, queratoquistes odontogénicos y costillas bífidas (11). Otras de las muchas manifestaciones son las queratosis palmo-plantares y el meduloblastoma. A nivel oftalmológico son frecuentes CBC perioculares (fig. 2), hipertelorismo, estrabismo, quistes palpebrales y cataratas congénitas. Además, se han descrito nistagmo, colobomas, glaucoma congénito, microftalmía, quiste epidermoide subconjuntival, teratoma orbitario congénito, mielinización de fibras nerviosas, vítreo primario persistente y membrana epirretiniana (12-14). En 2011 se estableció un documento de consenso en el diagnóstico de SCNB (tabla 3). Combina criterios clínicos, radiológicos y análisis de DNA.

Los pacientes con CBC palpebral asociado a SCNB se manifiestan como media a los 30 años de edad y suelen ser estar en estadios avanzados con infiltración orbitaria. No obstante, no evoluciona hacia secuelas potencialmente mortales (15). En una serie de 23 CBC la variante infundibuloquistica



Fig. 2: Síndrome de Gorlin. Fotografía de la cara que muestra varios injertos y colgajos perioculares por intervenciones de carcinoma basocelular (CBC). Marcado de nuevo CBC en canto externo de ojo derecho.

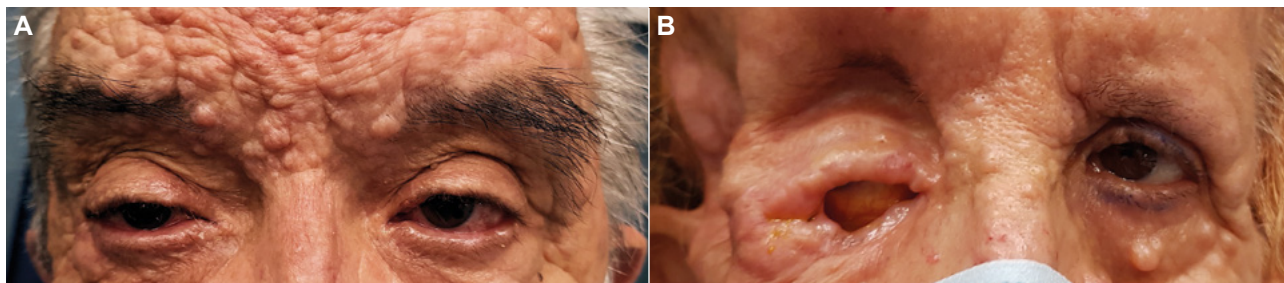


Fig. 1: Neurofibromatosis 1. **A.** Paciente con múltiples neurofibromas cutáneos perioculares. **B.** Paciente con neurofibroma plexiforme derecho que induce desinserción cantal. Ptosis palpebral severa.

Tabla 3. Criterios diagnósticos síndrome de carcinoma nevoide basocelular (SCNB) o síndrome de Gorlin

Es diagnóstico si reúne 2 criterios mayores, 1 criterio mayor y 2 menores, o 1 criterio mayor y la confirmación molecular
<p>Criterios mayores</p> <ul style="list-style-type: none"> - CBC en <20 años o número excesivo de CBC para la exposición solar y fototipo - Queratoquistes mandibulares en <20 años - 3 o más <i>pits</i> palmoplantares - Calcificación bilamelar de la hoz cerebral - Meduloblastoma - Familiar de primer grado - Otras anomalías esqueléticas y cambios radiológicos (anomalías vertebrales, cifosis, escoliosis, metacarpiano corto, polidactilia postaxial)
<p>Criterios menores</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anomalías costales - Macrocefalia - Fibromas ováricos o cardíacos - Anomalías oculares (estrabismo, hipertelorismo, catarata congénita, glaucoma, coloboma) - Labio o paladar hendido - Quistes linfomesentéricos

fue identificada más comúnmente, la cual es menos maligna y raramente causa metástasis (16).

El tratamiento de elección es la cirugía. Dado que es probable encontrar enfermedad avanzada pueden estar indicados los inhibidores de la vía hedgehog. En algunos pacientes llega a evitar la exenteración orbitaria (17). Desafortunadamente los efectos secundarios llegan a hacer suspender el tratamiento en más de la mitad de los pacientes (18).

SÍNDROME DE MUIR-TORRE

El síndrome de Muir-Torre (SMT) se caracteriza por neoplasias viscerales asociadas a tumores sebáceos cutáneos. Fue descrita por los doctores Muir y Torre los años 1967-1968 (19). Se considera un subtipo del síndrome de Lynch o cáncer colorrectal familiar sin poliposis. Tiene herencia autosómica dominante con alta penetrancia y expresión variable.

Afecta dos veces más a hombres que mujeres y la edad media es de 53 años. Las lesiones cutáneas que aparecen son adenoma sebáceo, epiteloma sebáceo, carcinoma sebáceo, queratoacantoma y CBC (fig. 3). Los tumores internos más frecuentes son gastrointestinales, seguidos de los genitourinarios (20). En una revisión bibliográfica los tumores de la piel aparecieron antes de la neoplasia interna

en 45 casos (22%), simultáneamente en 12 (6%) y después de la neoplasia interna en 114 (56%) (21).

Las neoplasias sebáceas son raras y debe hacer sospechar un posible SMT. Los adenomas se muestran como nódulos de pequeño tamaño de color piel o amarillentos que aparecen en la cara o cuello, y que en raras ocasiones pueden sangrar o ulcerarse. El queratoacantoma no es diagnóstico de la enfermedad (22). También se han descrito varios casos de carcinoma sebáceo asociado a SMT. Aun así, esta neoplasia tampoco es marcador del síndrome (23).

El 9% de los pacientes con síndrome de Lynch padece un SMT. El 90% de pacientes con SMT tiene mutaciones en el gen MSH2, gen reparador del ADN, y en raros casos en otros genes reparadores tales, como MSH6, PMS2 o MLH3 (24). El diagnóstico de laboratorio se hace con la inmunohistoquímica de los tumores, que muestran dichas alteraciones. Éstas producen inestabilidad de microsatélites y la pérdida de la expresión de proteínas reparadoras (25). Se debe ofrecer a familiares la secuenciación de los genes principales responsables (26).

El tratamiento es quirúrgico. El adenoma sebáceo también puede ser tratado con éxito con isotretinoína oral, y también hay buena respuesta al interferón alfa-2a (27).

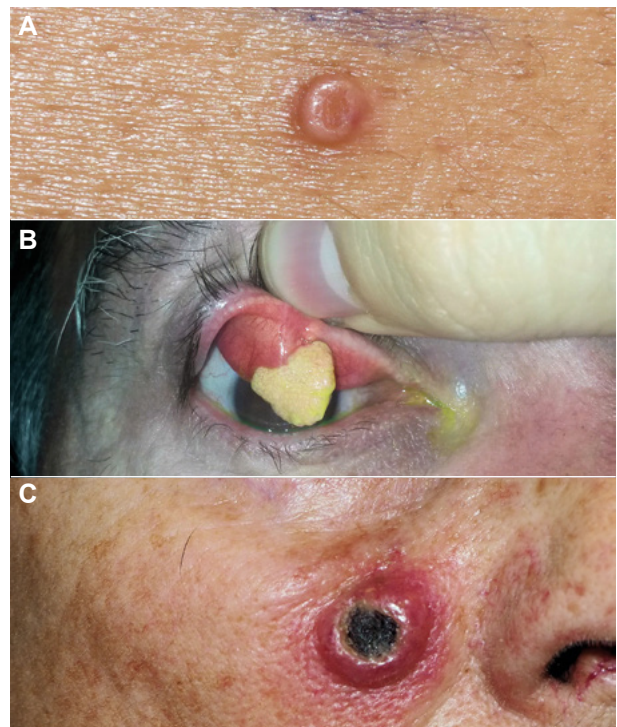


Fig. 3: Lesiones típicas del Síndrome de Muir-Torre. **A.** Adenoma sebáceo cutáneo. **B.** Adenoma sebáceo conjuntival. **C.** Queratoacantoma.

SÍNDROME DE COWDEN

El síndrome de Cowden (SC) fue descrito en 1963 (28). También es llamado síndrome de hamartomas múltiples o síndrome neoplásico. La prevalencia es de alrededor 1/200.000-250.000 personas. Se define por hamartomas en piel y mucosa oral, además de cambios en mamas, tiroides y pólipos en el tracto gastrointestinal. Los pacientes tienen un elevado riesgo de cáncer de mama, tiroides, endometrio y colorrectal (29).

El SC se hereda de forma autosómica dominante. La causa es una mutación en el gen PTEN, un gen supresor de tumores, situado en el cromosoma 10q23.2. Las mutaciones de este gen se han visto en otros desórdenes, por lo que el SC se considera dentro del espectro del síndrome hamartomatoso tumoral del PTEN (30).

Desde el punto de vista del oculoplástico son importantes los triquilemomas palpebrales, tumor benigno del folículo piloso (fig. 4). Son pápulas de color carne localizadas en la cara, especialmente alrededor de boca, nariz y orejas (31). Se ha asociado con numerosas manifestaciones oftalmológicas: angioma retiniano, retinopatía proliferativa, schwannoma coroideo, catarata, cambios corneales y del iris, ganglioneuroma uveal y drusas del nervio óptico (32-38).

El diagnóstico se realiza según los criterios del Consorcio Internacional para el SC. Se dividen en criterios patognomónicos, criterios mayores y criterios menores (tabla 4). De acuerdo con las pautas del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) los pacientes diagnosticados deben seguir revisiones para detectar precozmente cánceres de mama, tiroides y renales. Todas las recomendaciones de imagen son evidencia de clase 2A (39).

SÍNDROME DE GARDNER

El síndrome de Gardner (SG) es un subtipo de poliposis adenomatosa familiar. En 1953 Gardner describe la clásica tríada del síndrome: poliposis intestinal, osteomas y quistes epidermoides (40). La prevalencia se calcula entre 1/8.300-1.025 nacidos vivos, siendo más frecuente en mujeres (41).

Muestra un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia completa y expresividad variable. Se debe a una mutación del gen APC localizado en el cromosoma 5q21 (42).



Fig. 4: Síndrome de Cowden. Triquilemoma en el lateral derecho de la nariz.

La mayoría de los pacientes desarrollan múltiples nódulos subcutáneos (fig. 5), que corresponden a quistes o fibromas. Las manifestaciones cutáneas preceden a la poliposis intestinal (43). Traboulsi encontró que el 90% de los pacientes tenían hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (78% de pacientes SG tenían bilateral en comparación con el 5% de los controles) (44). Los osteomas se desarrollan especialmente en la mandíbula y en el maxilar (45). En cuanto a los tumores desmoides, se desarrollan en el 10% de pacientes, y son una importante causa de morbimortalidad (46). Los pólipos intestinales malignizan en todos los pacientes

Tabla 4. Criterios diagnósticos del Síndrome de Cowden (SC)

Es diagnóstico si lesiones patognomónicas, 2 criterios mayores, 1 criterio mayor y 3 menores, o 4 criterios menores
Criterios patognomónicos <ul style="list-style-type: none"> - Lesiones mucocutáneas - Triquilemomas - Queratosis acra - Pápulas verrucosas o papilomatosas - Enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto
Criterios mayores <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de mama - Cáncer no medular de tiroides - Cáncer de endometrio - Macrocefalia
Criterios menores <ul style="list-style-type: none"> - Lipomas - Fibromas - Mastopatía fibroquística - Lesiones estructurales tiroideas benignas - Malformaciones u otras tumoraciones genitourinarias - Discapacidad intelectual



Fig. 5: Síndrome de Gardner. Quiste epidermoide en zona infraescapular derecha.

si no se tratan. Se pueden desarrollar también el tracto digestivo superior.

La colectomía profiláctica es necesaria para evitar el cáncer de colon. La revisión anual con gastroduodenoscopia, ecografía abdominal y tiroidea se practicará para el diagnóstico precoz de cáncer en

la ampolla de Vater, tumores desmoides y cáncer de tiroides (47).

OTRAS ENTIDADES

El complejo o síndrome de Carney es un proceso hereditario que incluye mixomas (piel, mama, corazón), lentigo, tumores endocrinológicos y schwannomas (48). Las manifestaciones oftalmológicas son lentigos y mixomas palpebrales, además de lesiones pigmentadas en carúncula y pliegue semilunar (49).

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es un raro desorden autosómico dominante cuya lesión característica es el fibrofolliculoma. Los pacientes tienen riesgo de neumotórax por quistes pulmonares y de cáncer renal (50). Igualmente se ha asociado a melanoma coroideo (51).

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Los neurofibromas plexiformes en la neurofibromatosis tipo 1 infiltran tejido blando produciendo deformidad palpebral y desinserción cantal.
- En pacientes jóvenes con carcinoma basocelular se debe indagar sobre otros criterios diagnósticos de síndrome de Gorlin.
- Hay que sospechar un síndrome de Muir-Torre ante un adenoma sebáceo.
- El triquilemoma es patognomónico de la enfermedad de Cowden.
- Es mandatorio realizar un estudio gastrointestinal ante múltiples quistes epidermoides para descartar el síndrome de Gardner.

BIBLIOGRAFÍA

- Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM, et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science*. 1990; 249(4965): 181-6.
- Zhang ML, Suarez MJ, Bosley TM, Rodriguez FJ. Clinicopathological features of peripheral nerve sheath tumors involving the eye and ocular adnexa. *Hum Pathol*. 2017; 63: 70-78.
- Riccardi VM. A controlled multiphase trial of ketotifen to minimize neurofibroma-associated pain and itching. *Arch Dermatol*. 1993; 129(5): 577-81
- Chamseddin BH, Le LQ. Management of cutaneous neurofibroma: current therapy and future directions. *Neurooncol Adv*. 2019; 2: 107-116.
- Evans DG, Baser ME, McGaughan J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2002; 39(5): 311-4.
- Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2020; 382(15): 1430-1442.
- Avery RA, Katowitz JA, Fisher MJ, Heidary G, Dombi E, Packer RJ, et al; OPPN Working Group. Orbital/Periorbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Multidisciplinary Recommendations for Care. *Ophthalmology*. 2017; 124(1): 123-32.
- Avery RA, Dombi E, Hutcheson KA, Acosta MT, Baldwin AM, Madigan WP, et al. Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1 and orbitotemporal plexiform neurofibromas. *Am J Ophthalmol*. 2013; 155(6): 1089-94.
- Singhal D, Chen YC, Chen YR, Chen PK, Tsai YJ. Soft tissue management of orbitotemporal neurofibromatosis. *J Craniofac Surg*. 2013; 24(1): 269-72.
- Visioli F, Martins CA, Heitz C, Rados PV, Sant'Ana Filho M. Is nevoid basal cell carcinoma syndrome really so rare? Proposal for an investigative protocol based on a case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68(4): 903-8.
- Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N Engl J Med*. 1960; 262: 908-12.
- De Craene S, Batteauw A, Van Lint M, et al. Subconjunctival epidermoid cysts in Gorlin-Goltz syndrome. *Orbit*. 2014; 33(4): 280-2.
- Rodrigues AL, Carvalho A, Cabral R, et al. Case Report Multiple nevoid basal cell carcinoma syndrome associated with congenital orbital teratoma, caused by a PTCH1 frameshift mutation. *Genet Mol Res*. 2014; 13(3): 5654-63.
- Farley ND, Sassalos TM, Ober MD. Basal cell nevus syndrome presenting as epiretinal membrane and myelinated nerve fiber layer. *Retin Cases Brief Rep*. 2017; 11: 151-4.

15. Honavar SG, Shields JA, Shields CL, et al. Basal cell carcinoma of the eyelid associated with Gorlin-Goltz syndrome. *Ophthalmology*. 2001; 108(6): 1115-23.
16. Belliveau MJ, Coupal DJ, Brownstein S, Jordan DR, Prokopetz R. Infundibulocystic basal cell carcinoma of the eyelid in basal cell nevus syndrome. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 2010; 26: 147-52.
17. Ozgur OK, Yin V, Chou E, Ball S, Kies M, William WN, et al. Hedgehog Pathway Inhibition for Locally Advanced Periocular Basal Cell Carcinoma and Basal Cell Nevus Syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2015; 160(2): 220-27.
18. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366(23): 2180-8.
19. Muir EG, Bell AJ, Barlow KA. Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum, and larynx associated with kerato-acanthomata of the face. *Br J Surg*. 1967; 54(3): 191-5.
20. Ponti G, de Leon MP. Muir-Torre syndrome. *Lancet Oncol*. 2005; 6(12): 980-7.
21. Akhtar S, Oza KK, Khan SA, Wright J. Muir-Torre syndrome: case report of a patient with concurrent jejunal and ureteral cancer and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41(5): 681-6.
22. Tay E, Schofield JB, Rowell NP, Jones CA. Ophthalmic presentation of the Muir Torre syndrome. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2003 Sep; 19(5): 402-4.
23. Gauthier AS, Campolmi N, Tumahai P, Kantelip B, Delbosco B. Sebaceous carcinoma of the eyelid and Muir-Torre syndrome. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132(8): 1025-8.
24. South CD, Hampel H, Comeras I, Westman JA, Frankel WL, de la Chapelle A. The frequency of Muir-Torre syndrome among Lynch syndrome families. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Feb 20; 100(4): 277-81.
25. Abbas O, Mahalingam M. Cutaneous sebaceous neoplasms as markers of Muir-Torre syndrome: a diagnostic algorithm. *J Cutan Pathol*. 2009; 36(6): 613-9.
26. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013; 62(6): 812-23.
27. Graefe T, Wollina U, Schulz H, Burgdorf W. Muir-Torre syndrome - treatment with isotretinoin and interferon alpha-2a can prevent tumour development. *Dermatology*. 2000; 200(4): 331-3.
28. Lloyd KM 2nd, Dennis M. Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med* 1963; 58(1): 136-42.
29. Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Nov 6; 105(21): 1607-16.
30. Eng C. Genetics of Cowden syndrome: through the looking glass of oncology. *Int J Oncol*. 1998; 12(3): 701-10.
31. Bardenstein DS, McLean IW, Nerney J, Boatwright RS. Cowden's disease. *Ophthalmology*. 1988 Aug; 95(8): 1038-41. Gicquel JJ, Vabres P, Bonneau D, Mercié M, Handiri L, Dighiero P. Retinal angioma in a patient with Cowden disease. *Am J Ophthalmol*. 2003; 135(3): 400-2.
32. Venturini G, Moulin AP, Deprez M, Uffer S, Bottani A, Zografos L, et al. Clinicopathologic and molecular analysis of a choroidal pigmented schwannoma in the context of a PTEN hamartoma tumor syndrome. *Ophthalmology*. 2012; 119(4): 857-64.
33. Mansoor Q, Steel DH. Proliferative retinopathy in Cowden syndrome. *BMJ Case Rep*. 2012; 2012: bcr1120115273.
34. Sellitto C, Li L, Gao J, Robinson ML, Lin RZ, Mathias RT, et al. AKT activation promotes PTEN hamartoma tumor syndrome-associated cataract development. *J Clin Invest*. 2013; 123(12): 5401-9.
35. Sbordone S, Savastano A, Savastano MC, Romano V, Bifani M, Savastano S. Corneal confocal microscopy anomalies associated with cowden syndrome: a case report. *Case Rep Ophthalmol*. 2013; 4(2): 76-80.
36. Suaiti L, Al-Haseni A, Lee H, Sahni D. Iris mammillations in a pair of twins with Cowden syndrome. *JAAD Case Rep*. 2016; 2(4): 323-5.
37. DeParis SW, Bloomer M, Han Y, Vagefi MR, Shieh JTC, Solomon DA, et al. Uveal Ganglioneuroma due to Germline PTEN Mutation (Cowden Syndrome) Presenting as Unilateral Infantile Glaucoma. *Ocul Oncol Pathol*. 2017; 3(2): 122-128.
38. Gama I, Almeida L. Optic Nerve Head Drusen as a Rare Manifestation of Cowden Syndrome: Multimodal Imaging. *Ophthalmology*. 2017; 124(8): 1164.
39. Dragoo DD, Taher A, Wong VK, Elsaiey A, Consul N, Mahmoud HS, et al. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome/Cowden Syndrome: Genomics, Oncogenesis, and Imaging Review for Associated Lesions and Malignancy. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(13): 3120.
40. Gardner EJ, Richards RC. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet*. 1953; 5(2): 139-47.
41. Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat*. 1994; 3(2): 121-5.
42. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science*. 1991; 253(5020): 661-5.
43. Leppard B, Bussey HJ. Epidermoid cysts, polyposis coli and Gardner's syndrome. *Br J Surg*. 1975 May; 62(5): 387-93.
44. Traboulsi EI. Ocular manifestations of familial adenomatous polyposis (Gardner syndrome). *Ophthalmol Clin North Am*. 2005; 18(1): 163-6.
45. Wijn MA, Keller JJ, Giardiello FM, Brand HS. Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis. *Oral Dis*. 2007; 13(4): 360-5.
46. Galletto P, Leoz ML, Castells A, Balaguer F. Intraabdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36(9): 580-6. Spanish.
47. Nandakumar G, Morgan JA, Silverberg D, Steinhagen RM. Familial polyposis coli: clinical manifestations, evaluation, management and treatment. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*. 2004; 71(6): 384-391.
48. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)*. 1985; 64(4): 270-83.
49. Kennedy RH, Waller RR, Carney JA. Ocular pigmented spots and eyelid myxomas. *Am J Ophthalmol*. 1987; 104(5): 533-8.
50. Birt AR, Hogg GR, Dubé WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol*. 1977; 113(12): 1674-7.
51. Marous CL, Marous MR, Welch RJ, Shields JA, Shields CL. Choroidal melanoma, sector melanocytosis, and retinal pigment epithelial microdetachments in Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Retin Cases Brief Rep* 2019; 13: 202-6.