



Gorlin-Goltz sendromu

Gorlin-Goltz syndrome

Betül Şereflican¹, Bengü Tuman¹, Murat Şereflican², Sıddıka Halıçioğlu³, Gülzade Özyalvaçlı⁴, Seval Bayrak⁵

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

³Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

⁴Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

⁵Abant İzzet Baysal Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Cite this article as: Şereflican B, Tuman B, Şereflican M, Halıçioğlu S, Özyalvaçlı G, Bayrak S. Gorlin- Goltz syndrome. Turk Pediatri Ars 2017; 52: 173-7.

Öz

Gorlin-Goltz sendromu oldukça nadir görülen otozomal baskın kalıtmı çoklu sistemik bir hastalıktır. Bazal hücreli karsinom, çene kistleri, frontal belirginleşme, vertebra anomalileri gibi iskelet anomalileri; palmoplantar çukurlanma ve falks serebri kalsifikasyonu ile belirginlerdir. Medulloblastom, fibrom, rabdomyom, leiomyosarkom vb. tümörlere eğilim vardır. Tanı büyük ve küçük klinik ve radyolojik ölçütlere dayanmaktadır. Erken tanı ve tedavi, bu sendromun uzun dönemde sekellerini azaltmada büyük önem taşımaktadır. Bu yazıda saçlı deride çok sayıda kahverengi-siyah papül ve plaklarla kliniğimize başvuran ve Gorlin-Goltz sendromu düşünülen 15 yaşında erkek çocuk hasta sunuldu. Hastanın özgeçmişinde medulloblastom nedeniyle cerrahi rezeksiyon yapıldığı ve sonrasında kraniyal radyoterapi aldığı, ayrıca tek taraflı retinoblastom öyküsü vardı. Olgu, Gorlin-Goltz sendromu ve retinoblastom birlikteliğinin dizinde daha önce tanımlanmaması ve radyoterapi sonrası gelişebilecek bazal hücreli karsinomlara dikkat çekmek amacıyla sunuldu.

Anahtar kelimeler: Bazal hücreli karsinom, Gorlin-Goltz sendromu, medulloblastom, retinoblastom

Abstract

Gorlin-Goltz syndrome is a rare multisystemic disease inherited in an autosomal dominant pattern. It is characterized by numerous basal cell carcinoma of the skin, jaw cysts, and skeletal anomalies such as frontal bossing, vertebral anomalies, palmoplantar pits, and falk cerebri calcification. There is a tendency to tumors including medulloblastoma, fibroma, rhabdomyoma, leiomyosarcoma etc.. The diagnosis is based on major and minor clinical and radiologic criteria. Early diagnosis and treatment are of utmost importance in reducing the severity of long-term sequelae of this syndrome. In this article, we present a 15-year-old boy who was admitted to our clinic with brown-black papules and plaques on his scalp and was thought to have Gorlin-Goltz syndrome. He had a history of medulloblastoma that was treated with surgical resection followed by cranial radiotherapy and unilateral retinoblastoma. We present this case, because association of Gorlin-Goltz syndrome and retinoblastoma has not been described previously in the literature and we aimed to draw attention to radiation-induced basal cell carcinomas.

Keywords: Basal cell carcinoma, Gorlin-Goltz syndrome, medulloblastoma, retinoblastoma

Giriş

Gorlin-Goltz sendromu otozomal baskın geçişli, çoklu organ bozukluğuna yol açan, nadir görülen genetik bir hastalıktır. Sıklığı bölgesel ve ırksal dağılıma bağlı olarak değişmekle birlikte yaklaşık olarak 1/50 000-150 000'dir. İlk defa 1894 yılında Jarish ve White tarafından bildirilen hastalık, daha sonra belirti ve bulguların Gorlin ve Goltz tarafından toplanmasıyla Gorlin-Goltz

sendromu olarak tanımlanmıştır (1). Genellikle yaşamın ilk 30 yılında gelişen çenede odontojenik keratokistler, erken çocukluk çağından itibaren görülen deride bazal hücreli karsinomlar (BHK), palmar ve plantar çukurlanma, falks serebri kalsifikasyonu, frontal çıkıklıkla beraber; makrosefali, geniş burun sırtı, hafif mandibular prognatizm, vertebra anomalileri, yarık damak, yarık dudak, yüksek damak, göz anomalileri, medulloblastom, yumurtalıkta ve kalpte fibromlar vb. tümörler

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Betül Şereflican E-posta / E-mail: ozbetul@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 09.06.2015 **Kabul Tarihi / Accepted:** 28.10.2015

©Telif Hakkı 2017 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.2992

bu sendromda görülebilen klinik bulgulardır (2). Yüksek penetrans ve değişken ekspresivite gösteren hastalıkta, "protein patched homolog" (PTCH) gen mutasyonu etiolojiden sorumlu tutulmaktadır (1). Olguların 1/3'ünde hastalık de novo mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. Kromozom 9q22.3 üzerinde yerleşmiş PTCH geninin mutasyonu, "sonic hedgehog" (SHH) yolağının fazla ekspresyonuna ve sonuç olarak maliniteler ve BHK oluşmasına neden olmaktadır (2). Tanı koymada altı büyük ve altı küçük ölçüt belirlenmiştir, tanı için bu ölçütlerden iki büyük ya da bir büyük ve iki küçük ölçütün varlığı gerekmektedir (Tablo 1). Büyük ölçütler içerisinde ikiden fazla BHK olması ya da 20 yaş altında BHK görülmesi yer almaktadır. Yirmi yaşından büyük hastalarda BHK gelişme sıklığı % 51,4 iken 40 yaşından büyük hastalarda bu oran %71,7'dir, dolayısıyla çocuk yaşta görülen BHK dikkat çekicidir ve eşlik edebilecek sendromlar açısından şüphe uyandırmalıdır (3).

Retinoblastom çocukluk çağının en sık görülen malin göz içi tümörüdür. En sık bir ile üç yaş arasında görülür (4). Olgumuzun özgeçmişinde yer alan retinoblastom ile Gorlin-Goltz sendromu birlikteliği bildiğimiz kadarıyla dizinde daha önce bildirilmemiştir. Bazal hücreli karsinom ile beraber medulloblastom ve retinoblastom öyküsü olan hastamızda çocukluk döneminde üç tümör saptanmıştır. Dizinde yakın zamanda bildirilen erken başlangıçlı Gorlin-Goltz sendromlu olguda 22 aylık kız çocuğunda BHK ile beraber fetal rabdomyom ve adneksiyal tümör benzeri deri tümörü olmak üzere toplam üç tümör saptanmıştır (5).

Bu olgu sunumunda klinik, histopatolojik ve radyolojik bulgular eşliğinde Gorlin-Goltz sendromu tanısı konulan hastamızı, sendromun nadir görülmesi, retinoblastom ile birlikteliği ve radyoterapi sonrası gelişebilecek BHK'lere dikkat çekme amacıyla bildirmekteyiz.

Olgu

On beş yaşında erkek hasta saçlı deride çok sayıda kahverengi kabartılar yakınmasıyla Cildiye Polikliniği'ne başvurdu. Hastanın öyküsünden üç yaşındayken medulloblastom nedeniyle ameliyat olduğu ve radyoterapi aldığı, 10 yaşında retinoblastom nedeniyle sağ göze enükleasyon uygulandığı, yine aynı yaşta sağ göz kapağında yerleşik BHK nedeniyle ameliyat olduğu ve yakın zamanda dişlerde şekil bozukluğu nedeniyle çekilen grafilerde alt ve üst çenede kistler saptandığı öğrenildi. Annesinde tekrarlayan BHK dışında aile öyküsünde özellik yoktu. Hastanın fizik bakışında boyu 151 cm (<3 persantil), kilosu 52 kg (3-10 persantil) idi. Makrosefali, bitemporal basıklık, frontal belirginleşme, yüksek

Tablo 1. Gorlin Goltz sendromu tanı ölçütleri

Büyük Ölçütler

1. İki'den fazla BHK ya da 20 yaş altında bir tane BHK öyküsünün olması
2. Çenenin odontojenik keratokistleri (histolojik olarak kanıtlanmış)
3. Üç ya da daha fazla palmaplantar çukurlanma
4. Fals serebrinin kalsifikasyonu
5. Bifid ya da birleşik kosta
6. Birinci derece akrabada Gorlin-Goltz sendromu tanısının olması

Küçük Ölçütler

1. Makrosefali
2. Doğumsal anomaliler, yarı dudak-damak, frontal belirginleşme, kaba yüz, hipertelorizm
3. İskelet anomalileri; Sprengel deformitesi, pektus deformitesi, sindaktili
4. Radyolojik anomaliler; sella tursika köprüleşmesi, hemivertebra, vertebra korpuslarının birleşmesi vb. vertebra anomalileri el ve ayak grafilerinde alev şeklinde berraklık
5. Yumurtalık fibromu
6. Medulloblastom

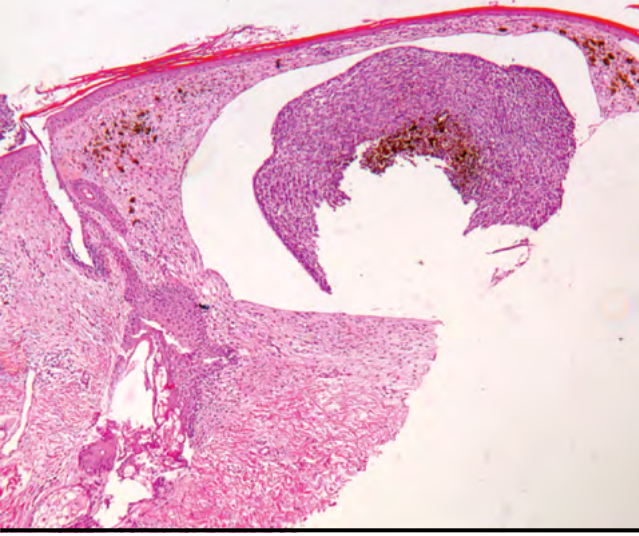
BHK: bazal hücreli karsinom



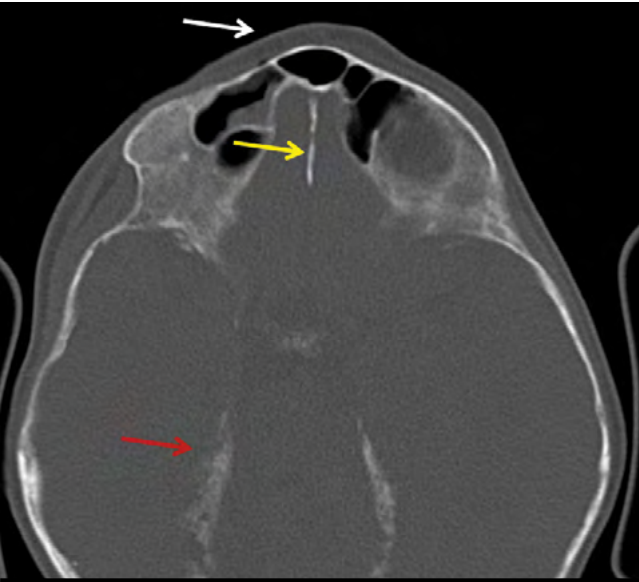
Resim 1. Dişlerde şekil anomalileri



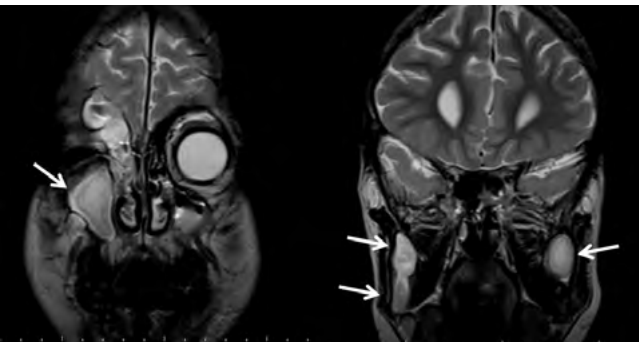
Resim 2. Fronto-temporal alanlarda kahverengi-siyah papül ve plaklar



Resim 3. Bazaloid hücrelerden oluşan tümöral yapı, periferde palizadik dizilim, melanin birikimi ve retraksiyon artefaktı, H&E,x50



Resim 4. Aksiyel bilgisayarlı tomografi kesitinde frontal belirginleşme (beyaz ok), interhemisferik falksta (sarı ok), tentoryum serebellide kalsifikasyonlar (kırmızı ok)



Resim 5. Koronal T2A manyetik rezonans kesitlerinde maksilla ve mandibulada çok sayıda odontojenik keratokistler (beyaz ok)

kavisli kaşlar, hipertelorizm, geniş burun kökü, yüksek damak ve dişlerde şekil anomalileri vardı (Resim 1). Palmoplantar alanlarda patolojik bulguya rastlanılmadı. Dermatolojik bakışında frontal, temporal ve pariyetal alanlarda 4-8 mm çapları arasında, çok sayıda kahverengi-siyah, düzgün sınırlı, kubbemsi papül ve plaklar saptandı (Resim 2). Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Hastanın lezyonundan alınan tam kat biyopsinin histopatolojik incelemesinde dermiste bazaloid hücrelerden oluşan tümöral yapı ve hücrelerin kenarda palizadik dizilim gösterdiği izlendi, melanin birikimi ve retraksiyon artıkları saptandı (Resim 3). Patolojik bulgular BHK ile uyumlu bulundu. Rutin biyokimya, tam kan sayımı, tiroid işlev testleri, parathormon, prolaktin, foliküler stimulan hormon, lüteinize hormon, testosteron, kortizol düzeyleri normal sınırlarda belirlendi. Hastanın kalp muayenesi, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik değerlendirmelerinde patoloji saptanmadı. Hastanın kranial bilgisayarlı tomografisinde (BT) frontal belirginleşme, bazal ganglionlar, falks serebri ve tentorium serebellide kalsifikasyonlar (Resim 4), koronal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kesitlerinde keratodontojenik kistler saptandı (Resim 5). Vertebra grafilerinde kosta anomalileri saptanmadı, T1 spinöz çıkıntıda spina bifida okulta ile uyumlu görünüm vardı. El-ayak grafileri normaldi. Hastaya çok sayıda BHK, falks serebri kalsifikasyonu, maksilla ve mandibulada keratodontojenik kistler, frontal belirginleşme, yüksek damak, geniş burun kökü, hipertelorizm ve öyküde bulunan medulloblastom bulguları eşliğinde Gorlin-Goltz sendromu tanısı konuldu ve çoklu BHK için topikal imikimod tedavisi başlandı. Yazıda hasta ve ailesi ile ilgili kişisel bilgiler paylaşılmamış ve ebeveyn izni alınmıştır.

Tartışma

Hastamıza, büyük ölçütlerden 20 yaşından önce görülmeye başlanan çok sayıda BHK'ler, falks serebri kalsifikasyonu, küçük ölçütlerden makrosefali, frontal belirginleşme, hipertelorizm, medulloblastom bulgularının varlığıyla Gorlin-Goltz sendromu tanısı konuldu. Dişlerin panoramik filminde çok sayıda kistler ve MRG'de odontojenik keratokistler saptandı, ancak onam alınmaması nedeniyle histolojik değerlendirilme yapılmadı.

Gorlin-Goltz sendromunda görülen en belirgin tümör BHK'dir ve bu nedenle sendrom, aynı zamanda nevoid BHK sendromu olarak da adlandırılır. Bazal hücreli karsinomlar yaşla beraber artış gösterir (3). Genelde ergenlik ile 35 yaş arasında oluşur. Çocukluk çağında görülmesi sendromun ağır olabileceğini gösterir. Bazal hücreli karsinomlar ergenlik son-

rası saldırgan seyirli olup yerel yayılım gösterebilir. Boyut ve sayıları hastalarda farklılık gösterir. Klinik olarak deri rengi papüllerden ülsere plaklara kadar değişebilen farklı şekillerde gözlenir ve nevus, akrokordon, hemanjiyom ile karışabilir (1, 2). Göz çevresi, göz kapağı, burun, yanaklar, üst dudak en sık görüldüğü alanlardır (6). Bizim olgumuzda BHK görülme yaşı ergenlik öncesi dönemdeydi, lezyonlar frontal bölge ve göz kapağından başlamıştı, daha sonra pariyetal ve temporal bölgelere yayılmıştı.

Odontojenik keratokistler Gorlin-Goltz sendromlu hastalarda %75'lere varan bir oranda görülebilmektedir. Genellikle tesadüfen radyolojik incelemeler sonucu ortaya çıkar ve sendromun ilk bulgusu olabilir. Tedavi sonrası %60'lara varan yerel yineleme oranları bildirilmektedir (6). Falso kalsifikasyonu hastaların %65'inde gözlenir, erken çocuklukta bu kalsifikasyon saptanmaz (3). Hastaların %5-10'unda medulloblastom görülür, genellikle yaşamın ilk iki yılında ortaya çıkar. Genel toplumda ise yedi-sekiz yaşlarında tepe yapar. Bu nedenle erken başlangıçlı medulloblastom, Gorlin-Goltz sendromu açısından şüphe uyandırıcıdır. Medulloblastomda uygulanan radyoterapi ise bizim olgumuzda olduğu gibi radyasyon alanında BHK'yi uyandırır (2). Palmoplantar çukurlanma hastaların %50-65'inde görülür, 2-3 mm çapında, 1-3 mm derinliğindedir. Yoğun keratinin kısmen ya da tam kaybı sonucu el içi ve ayak tabanlarında gelişir. Genellikle ikinci on yılda oluşur ve sayıları yaşla artar (1, 6). Bizim hastamızda palmoplantar çukurlanma gözlenmedi. Hastalarda iskelet, genital, göz ve kalp anomalileri gözlenebilir (6). Tümör eğilimi (medulloblastom başta olmak üzere beyin tümörleri, yumurtalık ve kalp fibromu, rabdomiyom, leiomyosarkom, ameloblastom, seminoma, böbrek üstü tümörler, Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma) izlenebilmektedir (2). Bizim olgumuzda Gorlin-Goltz sendromunda daha önce beraberliği bildirilmemiş, ameliyat edilmiş retinoblastom öyküsü vardı. Retinoblastom 13q14 bölgesinde yer alan bir tümör baskılayıcı gen olan RB1'deki mutasyonlarla ortaya çıkan retina kökenli embriyonik bir neoplazidir. Yüzde 90'ı beş yaş öncesinde ortaya çıkar. Retinoblastom genetik özelliklerine göre; kalıtsal ya da sporadik şekilde ortaya çıkmaktadır. Kalıtsal retinoblastom olguların üçte birinde görülür. Tümörler %85 iki gözde ortaya çıkar. Kalıtsal retinoblastom klinikte %90 penetrans ile otozomal baskın geçiş gösterir. Sporadik retinoblastomlarda tümör genellikle bir gözde ve tek odak olarak gelişir. Ancak tek taraflı retinoblastomların %15'inde kalıtsal mutasyon bulunabilir (4, 7). Bizim olgumuzda hastada tek taraflı retinoblastom görülmesi sporadik gelişimi düşündür-

mektedir. Kranial radyoterapi sonrası gelişen ikincil tümörler bildirilmiştir (8). Fakat radyoterapi sonrası gelişen retinoblastom olgusu bildiğimiz kadarıyla dizinde bulunmamaktadır. Bu nedenle hastada gelişen retinoblastomun radyasyona ikincil gelişen bir tümör mü, ya da sendromda görülen tümör eğilimine mi bağlı olduğunu ayırt etmek güçtür.

Ayrıncı tanıda Bazex-Dupre-Christol sendromu, Muir-Torre sendromu, Rombo sendromu, çoklu papüller trikoepiteliyoma, ikseroderma pigmentozum akla gelmelidir. Bazex-Dupre-Christol sendromu çoklu BHK'lerin yanısıra foliküler atrofoderma, hipotrikoz ve hipohidroz ile belirgindir. Gorlin-Goltz sendromunda olduğu gibi odontojenik keratokistler, iskelet anomalileri, nörolojik ve radyolojik anomaliler, palmoplantar çukurlanma gözlenmez. Muir-Torre sendromu, çoklu sebace adenom, çoklu keratoakantom ve Gorlin Goltz sendromunda görülmeyen sindirim sistemi malinilerinin birlikte izlendiği bir genodermatozudur. Rombo sendromu yüzde vermikulat atrofoderma, hipotrikozis, el-ayak ve dudakların siyanotik eritemi, çoklu BHK ve trikoepiteliyoma ile kendini gösterir (9).

Gorlin-Goltz sendromlu hastalarda yaşam boyu farklı klinik tutulumlar görülebileceğinden tanı ve tedavide çok merkezli yaklaşım gereklidir. Genetik danışmanlık önemlidir, gen mutasyon tahlili ile kesin tanı konabilir (2). Erken tanı hastaların karmaşık tedaviler yerine konservatif tedavi almasına olanak sağlayabilir, ayrıca ailenin diğer bireylerinin hastalığın olası kalıtsal risklerinden haberdar olmasını sağlar (6). Ultraviyole ışınları, BHK riskini artırdığından bu hastalar mutlak surette güneşten korunmalıdır. Medulloblastom nedeni ile radyoterapi gören hastalarda çoklu BHK gelişebilmektedir, saçlı deride görülen bu tümörler saldırgan seyredebilir ve erken tanı gereklidir. Bu nedenle radyoterapiden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (2). Bazal hücreli karsinomların klasik tedavisi cerrahi olarak çıkarılmasıdır, fakat fazla sayıda lezyon olduğunda ve tekrarlama durumunda CO₂ lazer, elektrokoterizasyon, kriyoterapi, fotodinamik tedavi kullanılabilir. Bunların yanısıra imikimod %5 krem, topikal 5-flourourasil, yerel ilerlemiş ve metastatik şekillerinde vismodegib diğer tedavi seçenekleridir (9, 10). Biz olgumuzda imikimod %5 krem haftada üç gün başladık, bir ay sonraki kontrolde lezyonlarda gerileme gözledik, şu an tedaviye devam etmekteyiz.

Gorlin-Goltz sendromlu olgularda aile bireylerinin hastalık açısından taranması gereklidir. Bizim olgumuzda klinik olarak birinci derece akrabalarda sendromla ilişkili klinik bulgu saptanmaz iken, yalnızca annede BHK

saptandı; fakat klinik ve fenotipik bulgular Gorlin-Goltz sendromu düşündürmüyordu. Sonuç olarak, Gorlin-Goltz sendromlu hastanın ortaya çıkabilecek ve kraniyal radyoterapinin uyurabileceği BHK açısından bilgilendirilmesi, güneşten korunması; cildiye, nöroloji, diş hekimliği bölümlerince düzenli izlemi önemlidir.

Hasta Onamı: Hasta onamı hastanın ebeveynlerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - B.Ş.; Tasarım - B.Ş., B.T., S.H., S.B.; Denetleme - B.Ş., B.T., G.Ö.; Veri Toplanması ya/ya da İşlemesi - B.Ş., S.B., S.H., B.T., M.Ş., G.Ö.; Analiz ya/ya da Yorum - S.B., G.Ö., B.Ş.; Dizin Taraması - B.T., B.Ş.; Yazıyı Yazan - B.Ş., B.T., M.Ş.; Eleştirel İnceleme - B.T., B.Ş., M.Ş., S.H., S.B., G.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Informed Consent: Informed consent was obtained from the patient's parents.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - B.Ş.; Design - B.Ş., B.T., S.H., S.B.; Supervision - B.Ş., B.T., G.Ö.; Data Collection and/or Processing - B.Ş., S.B., S.H., B.T., M.Ş., G.Ö.; Analysis and/or Interpretation - S.B., G.Ö., B.Ş.; Literature Review - B.T., B.Ş.; Writing - B.Ş., B.T., M.Ş.; Critical Review - B.T., B.Ş., M.Ş., S.H., S.B., G.Ö.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Patil K, Mahima VG, Gupta B. Gorlin syndrome: a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2005; 23: 198-203. [\[CrossRef\]](#)
2. Lo Muzio L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 32. [\[CrossRef\]](#)
3. Fujii K, Miyashita T. Gorlin syndrome (nevoid basal cell carcinoma syndrome): update and literature review. *Pediatr Int* 2014; 56: 667-74. [\[CrossRef\]](#)
4. Tuncer S. Retinoblastom. *Klinik Gelişim* 2012; 25: 56-65.
5. Diociaiuti A, Inserra A, De Vega IF. Naevoid basal cell carcinoma syndrome in a 22-month-old child presenting with multiple basal cell carcinomas and a fetal rhabdomyoma. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 243-4. [\[CrossRef\]](#)
6. Manfredi M, Vescovi P, Bonanini M, Porter S. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 117-24. [\[CrossRef\]](#)
7. Utine CA, Utine GE. Oftalmolojide genetik III - arka segment hastalıkları. *Turk J Ophthalmol* 2012; 42: 386-92.
8. Chowdhary A, Spence AM, Sales L, Rostomily RC, Rockhill JK, Silbergeld DL. Radiation associated tumors following therapeutic cranial radiation. *Surg Neurol Int* 2012; 3: 48. [\[CrossRef\]](#)
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; 104: 426-33. [\[CrossRef\]](#)
10. Chang AL, Atwood SX, Tartar DM, Oro AE. Surgical excision after neoadjuvant therapy with vismodegib for a locally advanced basal cell carcinoma and resistant basal carcinomas in Gorlin syndrome. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 639-41. [\[CrossRef\]](#)