

Kerubisme

En 36-års-kontrolundersøgelse af to generationer inden for seks danske slægter

Nina von Wowern

Kerubisme er en familiær, selvfgrænsende fibrøs dysplasi, som angriber kæberne hos børn og unge, uafhængig af race. Den tidligere viden om kerubisme har været baseret på sammenfattende litteraturoversigter over fund i en enkelt familie eller hos en enkelt patient. Vores langtidsundersøgelse af 18 patienter fra flere slægter synes at være den eneste af sin art. Denne analyse bekræfter den tidligere opfattelse af sygdommen og klarlægger bl.a. at drenge gennemsnitlig angribes hårdere end piger, og at det ikke er muligt at forudsige om et småbarn med kerubisme vil udvikle samme sværhedsgrad som sine ældre angrebne slægtninge af samme køn. Desuden vil mindre kirurgiske korrektioner og operationer i angrebne kæberegioner ikke provokere øget vækst af det patologiske væv. Der kan opnås et velfungerende tandsæt anterior for de angrebne kæbepartier med konventionelle orale behandlingsmetoder, og patienter vil opnå normale eller næsten normale ansigtskonturer efter 30-års-alderen som følge af kerubismens selvfgrænsende forløb.

Artiklen er baseret på et arbejde som tidligere er publiceret i *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 2000; 90: 765-72.

Den første som beskrev kerubisme i en familie var Jones i 1933 (1), og han foreslog dette klinisk attraktive navn. Fundene hos hans oprindelige patienter som voksne (2,3) og hos deres børn blev publiceret i henholdsvis 1952 og 1965. Siden da er der kun publiceret få kontrolundersøgelser af enkelte patienter fra børn til 30-års-alderen, mens en langtidsundersøgelse af en større gruppe patienter fra forskellige slægter gennem generationer ikke synes at forekomme.

I Danmark er kerubisme blevet registreret i syv forskellige slægter. Én slægt, som omfattede én angrebet dreng, ønskede ingen yderligere undersøgelser, mens patienter fra de øvrige seks slægter er blevet fulgt kontinuerligt gennem to generationer. Formålet med denne analyse var at klarlægge 1) relationen mellem sygdomsgrad og forløb hos den enkelte patient, inden for den samme slægt og mellem forskellige slægter, 2) kerubismes dentale følger, 3) de kliniske og radiologiske tegn under sygdomsforløbet og 4) resultaterne af konservativ og kirurgisk behandling af disse patienter.

Patienter og metoder

Patientgruppen omfattede 18 børn og unge, som opfyldte følgende objektive kriterier for kerubisme: 1) en bilateral (sjældent unilateral) smertefri ekspansion af den faciale knogleoverflade i den posteriore del af underkæben, kombineret med 2) radiologiske multilokulære opklaringer i underkæbens molarregioner og op i processus coronoideus, og med 3) patologiske knoglekaviteter opfyldt af blødtvæv med den makroskopiske og histologiske struktur som et kæmpecellegranulom (hos patienter <20 år) eller fibrøst væv (hos patienter >20 år gamle). Desuden omfattede materialet yderligere syv voksne (32-60 år gamle), som var mistænkt for at have haft kerubisme som børn, da de enten var mor eller far til en patient og havde en positiv familieanamnese vedr. forekomst af kerubiske kendetegn i tidligere generationer. Disse oplysninger var baseret på anamnese og klinisk-radiologisk undersøgelse af 45 medlemmer fra de seks danske slægter, hvoraf fire slægter havde en positiv og to slægter en negativ familieanamnese mht. kerubisme i tidligere generationer. De kliniske og radiologiske fund hos ni af patienterne og en kort kontrolundersøgelse af otte af disse er tidligere blevet publiceret af forfatteren i 1972 (4) sammen med en analyse af den histologiske opbygning af det patologiske væv, samt stamtavle for tre af slægterne.

Radiologiske undersøgelser af skelettet og bestemmelse af serumcalcium, - fosfor og basisk fosfatase var foretaget i de første ni patienttilfælde (4), uden at der blev konstateret angreb af andre knogler eller anomale serumværdier. Disse analyser blev derfor ikke foretaget hos de følgende ni patienter. Kerubismes sværhedsgrad var bedømt på panoramara-

diogrammer (OP) efter Seward & Hankeys gradering (5), suppleret med en opdeling af 2°; 1°: bilaterale opklaringer kun i underkæbens molarregioner og op i processus coronoideus; 2°: som grad 1° samt opklaringer i tuber maxillae, og 2°+ desuden opklaringer længere anteriort i underkæben; 3°: begge kæber var diffust involveret (Fig. 1).

De kliniske og radiologiske registreringer (på OP, suppleret med tandfilm) omfattede 1) ansigtets udseende) normalt/kerubisk og med/uden blotlæggelse af den nedre del af sclerae, 2) de faciale og linguale knogleoverfladers form bedømt ved generel palpation af begge kæber; i tvivlstilfælde vedr. forandringer af kæbeekspansionen under sygdomsforløbet blev den kliniske palpation suppleret med visuel bedømmelse af kliniske fotografier, 3) tandstatus: normal eller manglende tænder (aplasi eller kirurgisk fjernelse pga. ektopisk retention, malformation eller rodresorption), og 4) den radio-

logiske knoglestruktur: normal/forekomst af multilokulære dannelser omgivet af opklaringer eller normal knoglestruktur og/eller sklerotiske områder.

Konventionelle kirurgiske indgreb var anvendt i alle tilfælde, og alle patienter fik foretaget mindst én biopsi af det patologiske væv. Derimod blev der ikke foretaget større kirurgiske korrektioner med fjernelse af hovedparten af det patologiske væv.

Alle patienter blev fulgt af forfatteren efter en fastlagt plan. Kontrolbesøg for hver enkelt patient fremgår af Fig. 3. De sidste kontroller af to patienter, en far og hans søn, blev foretaget i samarbejde med Mogens Besserman, Afd. for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Næstved Centralsygehus. Relevante statistiske metoder blev anvendt.

Resultater

Kliniske og radiologiske fund

Alle 18 patienter havde bilaterale angreb uden ændringer af de linguale knogleoverfladers konturer. Det ægte keruber-»look« (blottelse af nedre del af sclerae) forekom kun hos to patienter, som var angrebt af 3°.

Kerubismegraden, bestemt på røntgenoptagelser i syvårsalderen, forandrede sig ikke under sygdommens progressive forløb.

Drengene var forholdsvis hårdere angrebet end pigerne (Tabel 1, $P < 0,05$). Relationen mellem sygdomsgrad og køn inden for de fire slægter med familiær forekomst af kerubisme ses i Fig. 2. Der blev ikke fundet en signifikant relation mellem sygdomsgraden hos slægtingepar af samme køn ($P > 0,10$).

Relationen mellem sygdomsgrad og forandringerne af den faciale knogleekspansion under sygdomsforløbet hos de 18 patienter fremgår af Fig. 3. Generelt kan siges at patienterne udviste en klinisk set, relativt øget facial ekspansion fra barndommen til ca. 12-årsalderen. Herefter fulgte en stabil periode på 2-4 år, som blev afløst af en regressionsperiode. Jo mindre sygdomsgrad, desto mindre facial ekspansion og desto hurtigere opnåede patienterne normale faciale knoglekonturer ef-



Fig. 1. Panoramarøntgenbillede af tre otteårige drenge med kerubisme af 2° (øverst), 2+° (i midten) og 3° (nederst).

Fig. 1. Panoramic radiographs of three eight-year-old boys with cherubism of 2° (above), 2+° (middle) and 3° (below).

Tabel 1. Fordelingen af kerubismegraden (Fig. 1) hos de 18 patienter mht. køn.

Grad	Antal piger	Antal drenge
1°	4	2
2°	4	2
2°+	0	4
3°	0	2
I alt	8	10

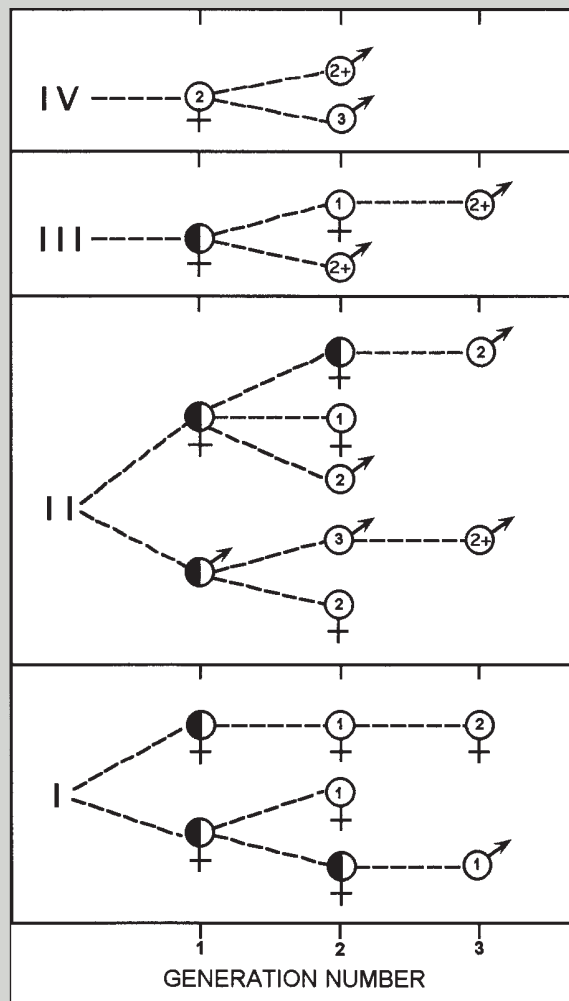


Fig. 2. Fordeling af radiologisk kerubismegrad og køn blandt de 16 patienter fra de fire slægter (I-IV) med positiv familieanamnese vedr. kerubisme i tidligere generationer. De halvtfyldte cirkler er medlemmer som er mistænkt for at have haft kerubisme. De stiplede linier viser familietilknytningen.

Fig. 2. Distribution of radiologic degree of cherubism and gender of 16 patients from the four families (I-IV) with a positive family history of cherubism in earlier generations. Half-filled circles indicate persons (carriers) suspected of having had cherubism. Dotted lines indicate family connection.

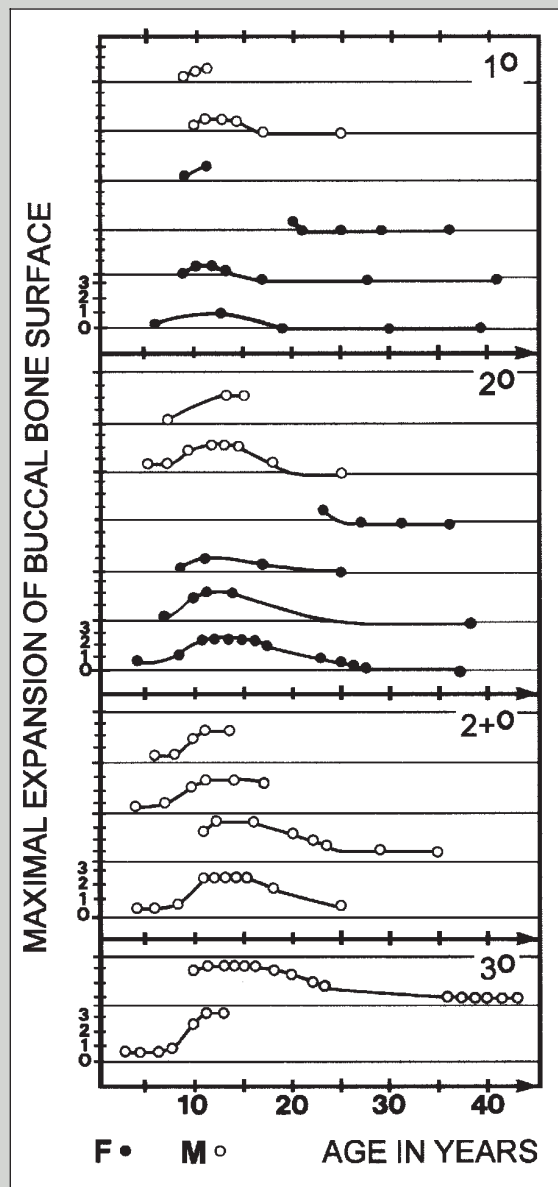


Fig. 3. De enkelte patienters alder (n = 18) på undersøgelsestidspunkterne (F: kvinder; M: mænd) samt den radiologiske gradering (1° til 3°), den faciale knogles ekspansionsgrad (ingen = 0; mild = 1; moderat = 2; udtalt = 3) og forandringerne i denne ekspansion som et klinisk skøn over sygdomsforløbet hos hver patient.

Fig. 3. Age of each patient (n = 18) at follow-up visits (F, female; M, male), as well as the radiologic grade (1° to 3°), the degree of buccal bone expansion (none, 0; mild, 1; moderate, 2; marked, 3) and the changes in this expansion between visits as a clinical estimate of the course of cherubism in each patient.

ter 17-års-alderen. De to patienter med 2°+ og 3°, som var fulgt >35-års-alderen, opnåede ikke helt normale faciale konturer i løbet af kontrolperioden op til 44-års-alderen.

Relationen mellem sygdomsgrad og aplasi eller ektopisk retention af molarerne hos de 18 patienter ses af Tabel 2. Desuden blev der konstateret aplasi eller ektopisk retention af præmolarer hos patienter med 2°+ og 3°. I alt syv patienter havde rodsmisdannelse på 6÷6. Kun to patienter (3°) udviste rodresorptioner af de resterende underkæbetænder, som startede i 11-års-alderen, og som resulterede i totalt mandibulært tandtab inden 24-års-alderen hos den patient, som var fulgt til 44-års-alderen (Fig. 4).

Den røntgenologiske kontrolundersøgelse

På alle patienter <20 år blev der konstateret bilaterale multilokulære opklaringer i de angrebne områder af underkæben, og tilsvarende i de angrebne overkæberegioner (Fig. 3, n = 12). De patienter som blev fulgt >20-års-alderen (Fig. 3, n = 12), udviste radiologiske tegn på knogledannelse i de radiolucente områder i alle tilfælde (Fig. 4 og 5). Røntgenbilleder af patienterne imellem 30- og 40-års-alderen (n = 7) viste fine multilokulære radiopake tegninger sv.t. den tidligere afgrænsning af de radiolucente områder, som nu var udfyldte med normal knoglestruktur (Fig. 4 og 5). Derimod var knoglestrukturen i de tidligere angrebne overkæberegioner normal. Hos den kvindelige patient (1°) og mandlige patient (3°), som blev fulgt efter 40-års-alderen (Fig. 3) blev der konstateret helt normale knoglestrukturer uden tegn på kerubisme.

Hos de syv personer som var mistænkt for at have haft kerubisme tidligere (Fig. 2), konstateredes helt normale radiologiske forhold i kæberne i 32-41-års-alderen uden nogen tegn på kerubisme.

Ortodontisk behandling

Denne behandling blev udført anterior for de angrebne kæberegioner med vellykket resultat hos to patienter af 2° og én patient af 2°+ i alderen 14-16 år.

Tabel 2. Relationen mellem kerubismegrad og aplasi/ektopisk retention af molarer hos de 18 patienter. Antal patienter (n).

Grad	n	Aplasi/ektopisk retention		Ektopisk retention	
		7,6÷6,7	7,6+6,7	6÷6	7+7
1°	6	5	0	0	0
2°	6	6	6	0	0
2°+	4	4	4	2	0
3°	2	2	2	2	1

Kirurgisk behandling

De operative indgreb og deres resultater hos de 18 patienter fremgår af Tabel 3. Ingen af de 22 operationer der blev foretaget i angrebne kæberegioner, provokerede en aktiv vækst af det patologiske væv. Kun én af de 25 operationer medførte postoperative komplikationer. Denne operation omfattede et optimistisk forsøg på at blotlægge en retineret 7+ på en niårig dreng for at provokere et frembrud, men 7+ måtte fjernes et år senere pga. pericoronitis. De autotransplanterede 3+3 med udtalt rodresorption efter en 12-års-funktionsperiode blev ikke betragtet som en fejl i relation til kerubisme. Den sidste patient i Tabel 3 var en syvårig dreng med kerubisme af 2° (dvs. uden kerubisme i overkæbens frontregion) som udviklede et kæmpecelleholdigt granulom efter et traume. Patienten blev fulgt i 11 år efter denne operation uden at vise kliniske/radiologiske tegn på recidiv.

Diskussion

Det er veldokumenteret at kerubisme kan forekomme familiært (1-14) og uden relation til race (6-22). Det er også kendt at kerubisme kan optræde uden familiær baggrund (17,19,23-27), som hos vores to patienter.

Kerubisme anses for at være en kæbesygdom som ikke angriber andre dele af skelettet (2-27) eller ændrer knoglemetabolismen (2,4,9-11,13,17,19,28), hvilket bekræftes af denne undersøgelse. Det kan dog ikke udelukkes at der kan optræde et ekstremt sjældent sammenfald af kerubisme og andre sygdomme, som fx Noonans syndrom (29-31), en radiologisk opklaring i humerus (32), gingival fibromatose (6,33) eller et traumefremkaldt kæmpecelleholdigt granulom i en i øvrigt normal kæberegion (20) i lighed med fundet hos den sidste patient i Tabel 3.

Det står også klart at ved kerubisme hos børn og unge er det normale knoglevæv delvis erstattet af et patologisk væv, hvis makroskopiske og histologiske struktur svarer til et kæmpecelleholdigt granulom (6,7,9,10,13-17,19,20,22,28,34), mens det patologiske væv hos voksne over 20 år består af fibrøst væv (4,5,8).

I enkelte meget svære tilfælde af kerubisme kan der også forekomme en ekspansion af ganen (2,23,28,35), hvilket ikke blev fundet hos de danske patienter. Der kan også ses en blottelse af den nederste del af sclerae, når størstedelen af overkæben er angrebet med involvering af margo orbitalis inferior og orbitas bund, men uden øjenforandringer (2,5,9,11,17,21,23,28,36). I sådanne tilfælde opstår det »ægte keruberudseende«, hvilket netop forekom hos de to danske patienter med kerubisme af 3° (Fig. 3).

Denne gruppeundersøgelse viste at sygdomsgraden (Fig. 1,3) bedømt i syvårsalderen ikke ændrede sig under det vi-

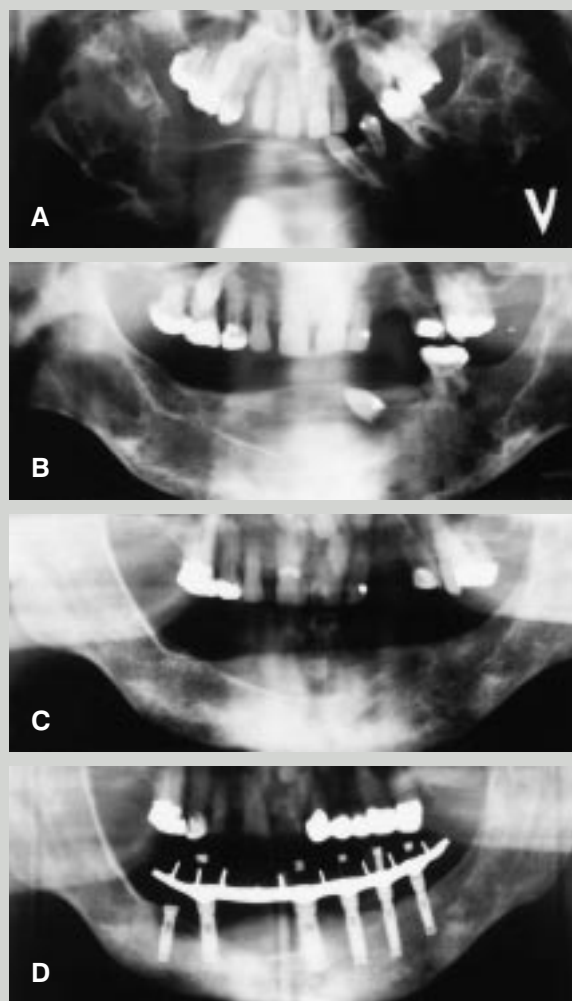


Fig. 4. Panoramarøntgenbilleder af den mandlige patient af 3° henholdsvis 15 (A), 23 (B), 37 (C) og 44 år (D) gammel. Bemærk tegn på knoglenydannelse (b), multilokulære stregtegninger omgivet af normal knoglestruktur (c) og normal knoglestruktur i områderne uden implantat (d) (igangværende implantatbehandling).

Fig. 4. Panoramic radiographs of male patient of 3° at 15 (A), 23 (B), 37 (C), and 44 years (D). Note signs of new bone formation (b), multilocular sketches surrounded by normal bone structure (c), and normal bone structure outside implant regions (d) (implant treatment under preparation).

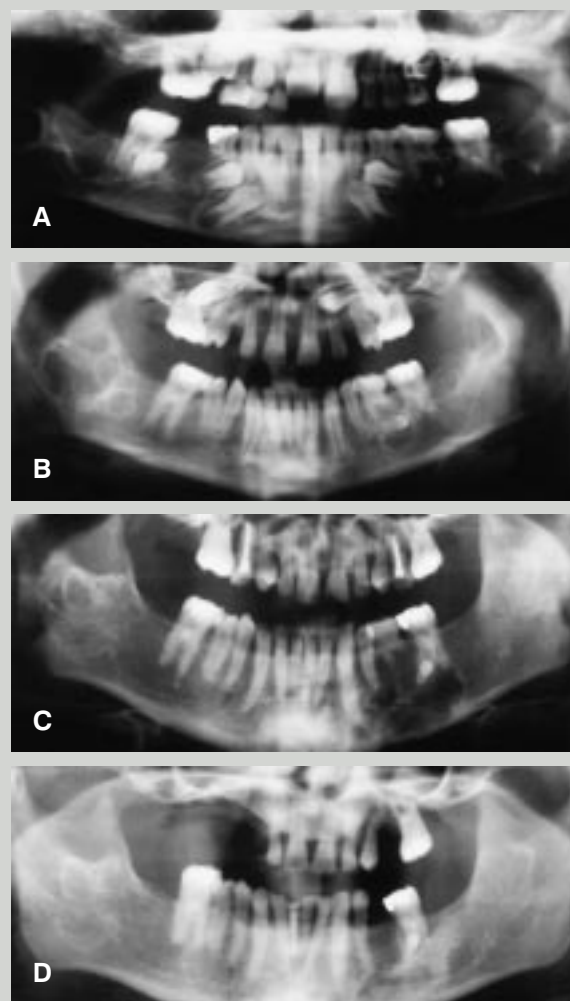


Fig. 5. Panoramarøntgenbilleder af en kvindelig patient af 2° henholdsvis 9 (A), 14 (B), 25 (C) og 33 år (D) gammel. Ingen nye kæberegioner blev angrebet mellem 9 (A) og 14-års-alderen (B). Der var tegn på knoglenydannelse ved 25-års-alderen (C) og multilokulære stregtegninger bagtil i underkæben, omgivet af normal knoglestruktur ved 33-års-alderen (D).

Fig. 5. Panoramic radiographs of female patient of 2° at nine (A), 14 (B), 25 (C), and 33 years (D). No further jaws areas were involved from nine (A) to 14 years (B), sign of new bone formation at 25 years (C), and multilocular sketches in the mandible, surrounded by normal bone structure at 33 years (D).

Tabel 3. Kirurgiske behandlingsresultater hos de 18 patienter med kerubisme. Antal operationer (n). Middelværdi (\bar{x}).

Operationstype		n	Alder i år	Region	Resultat	Vellykket	Mislykket
I angrebne kæberegioner (n = 22)	Kun biopsi	11 2	$\bar{x} = 9$ (6-11) 20 og 25	7,6÷6,7	Primær heling uden komplikationer eller ekspansion af patologisk væv/faciale knoglelamel	13	
	Biopsi, fjernelse af ektopisk retineret tand og korrektion af faciale knoglekonturer	5	$\bar{x} = 9$ (7-14)	7,6÷6,7		5	
	Kun fjernelse af tænder	1 1	14 27	7,5+		2	
	Blotlæggelse	1	9	7+	Intet frembrud, fjernet senere		1
	Autotransplantation af tænder fra angrebet region til normal processus alveolaris	1	11	6,5÷ og ÷5,6	Normal heling uden komplikationer eller rodresorptioner gennem fem år, ingen ekspansion af patologisk væv	1	
I normale kæberegioner (n = 3)	Autotransplantation af tænder fra én normal region til en anden normal region	1	12	3+ og +3	Normal heling uden komplikationer, 12 års funktionstid	1	
	Hageplastik	1	22	Under- kæbe- front- regionen	Primær heling uden komplikationer, forbedring af de faciale konturer, normal knogleheling	1	
	Fjernelse af kæmpecelleholdigt granulom	1	7	2,1+	Primær heling uden komplikationer. Normal knogleheling, intet recidiv	1	
I alt 25 kirurgiske behandlinger						24	1

dere sygdomsforløb, og jo større sygdomsgrad, desto større blev den faciale knogleekspansion under den progressive periode. Dvs. at man ud fra sygdomsgraden i syvårsalderen kan forudsige hvor voldsom kæbeekspansionen vil blive når den progressive periode er på sit højeste i ca. 12-års-alderen.

Desuden viste denne undersøgelse at drenge gennemsnitligt har en større sygdomsgrad end piger, hvilket bekræfter observationerne i tidligere undersøgelser (1-3,5-14). Der blev ikke fundet en overensstemmelse mellem sygdomsgraden hos slægtninge af samme køn (Fig. 2), hvilket vil sige at det ikke er muligt at forudsige om et småbarn med kerubisme vil udvikle samme sygdomsgrad som sine angrebne ældre slægtninge af samme køn.

Sygdommens kliniske forløb hos de 18 danske patienter

(Fig. 3) bekræfter den sædvanlige beskrivelse af dette forløb (2-22), men vores fund synes at vise at det normale stadium nås tidligere hos patienter af 1° end ved højere grader, og at patienter med en udtalt facial knogleekspansion aldrig opnår helt normale ansigtskonturer (Fig. 3).

Denne undersøgelse bekræfter også at antallet af tandanomalier er stigende med stigende sygdomsgrad (5-14,36). Kun to af patienterne (begge af 3°) fik rodresorptioner som følge af sygdommen, hvilket førte til total tandtab og en stor velformet processus alveolaris i underkæben, som var velegnet til implantatbehandling hos den voksne patient (Fig. 3,4).

Fundene hos patienterne som blev kontrolleret også efter 15-års-alderen (Fig. 3), viser at en kombination af konservativ, ortodontisk og kirurgisk behandling (Tabel 3) inden for de

normale kæberegioner fører til et velfungerende tandsæt uden beklagelser over de manglende tænder.

Den røntgenologiske kontrolundersøgelse af patienterne mellem 20 og 30 år viste at de multilokulære opklaringer gradvist blev udfyldt af normal knoglestruktur (Fig. 4,5). I 30-40-års-alderen sås ingen opklaringer, men blot multilokulære stregtegninger omgivet af normal knoglestruktur i underkæben, mens knoglestrukturen var helt normal i overkæben. De to patienter som blev kontrolleret efter 40-årsalderen (Fig. 3), udviste en radiologisk fuldstændig normal knoglestruktur (Fig. 4). Disse resultater bekræfter de konklusioner der er foretaget på basis af oversigter over publicerede, radiologiske fund hos henholdsvis unge og ældre patienter (2-13,27).

Sammenligningen mellem de radiologiske fund hos patienterne og de »mistænkte« personer over 30-års-alderen viste at ingen af sidstnævnte havde tegn på at have haft kerubisme. Det var i overensstemmelse med deres egen anamnese, men ikke i overensstemmelse med at de havde angrebne søskende og børn. Arvegangen for kerubisme er således endnu ikke klar, men der foregår i øjeblikket en intens genetisk forskning omkring dette (37,38).

Den generelle holdning mht. kirurgisk behandling af kerubisme er at kontrollere patienterne og foretage biopsi af det patologiske væv, små kirurgiske korrektioner og fjernelse af ektopisk retinerede tænder (3,5,8,9,11,14,19,36,39). En større fjernelse af det patologiske væv hos børn med en svær grad af kerubisme kan medføre store per- og postoperative komplikationer. Sådanne operationer frarådes, medmindre sygdommens sværhedsgrad skaber alvorlige funktionelle og sociale problemer (5,9,14,19).

Disse generelle retningslinier blev anvendt ved kirurgisk behandling af denne patientgruppe (Tabel 3). Ingen af operationerne provokerede en aktiveret vækst af det patologiske væv i overensstemmelse med tidligere rapporter (3,5,8,9,11,14,36).

Medicinsk behandling af kerubisme er endnu ikke blevet forsøgt. En ny undersøgelse synes at vise at systemisk calcitoninbehandling medfører total remission af store kæmpecellegranulomer i kæben hos børn og unge (40). Det vil derfor være relevant at prøve denne behandling i tilfælde af kerubisme, idet kæmpecellerne i det patologiske væv ved begge kæbesygdomme, både strukturelt og biokemisk set, er osteoklaster (41,42).

Konklusion

Denne gruppeanalyse bekræfter den almindelige viden om kerubisme, som tidligere har været baseret på sammenfattede litteraturoversigter over fund i enkeltstående familier eller

tilfælde. Mere specifikt synes denne analyse at vise at sygdomsgraden, bedømt ud fra den radiologiske lokalisation af de angrebne kæbepartier i syvårsalderen, ikke ændres under sygdommens progressive periode, og jo større denne sygdomsgrad er, desto større vil den kliniske ekspansion af de faciale ansigtskonturer blive. Det vil ikke være muligt at forudsige om et småbarn med kerubisme vil udvikle samme sværhedsgrad som sine angrebne ældre slægtninge af samme køn. I 30-40-års-alderen, hvor ansigtskonturerne næsten eller helt er normaliseret i de fleste tilfælde, vil der radiologisk set blot være nogle fine multilokulære stregtegninger tilbage omgivet af normal knogle i de tidligere angrebne regioner, mens knoglestrukturen synes at være normaliseret efter 40-års-alderen. Desuden kan det fastslås at mindre kirurgiske indgreb i de angrebne kæberegioner vil ikke provokere øget vækst af det patologiske væv.

Den fremtidige forskning af kerubisme bør omfatte de genetiske aspekter og medicinsk behandling, men en specifik analyse af de dentale malformationer ved denne sygdom vil også være interessant.

English summary

Cherubism. A 36-year long-term follow-up of two generations in six different Danish families and a review of the literature

The aim was to clarify the relationships between the varying clinical or radiographic features of cherubism. The study comprised a long-term follow-up of 18 patients through two generations of six Danish families. The radiographic grade of cherubism was significantly related to gender, maximum buccal bone expansion, course of cherubism, and number of aplasia or ectopic impacted teeth, but it was not related to families. Normal dentition in non-affected regions was present or was obtained in 14 of 14 patients (age >14 years). Surgical treatment did not provoke growth of lesional tissue in 22 of 22 cases. Radiographically, the bone structure in the lesional areas was related to age in all degrees of cherubism: New bone formation in radiolucent areas (age >20 years), normal bone structure with multilocular sketches (age 32 to 39 years), and completely normal bone structure (age >41 years) which also was found in seven of seven carriers of cherubism (age >32 years). This group analysis verifies the knowledge of cherubism previously based on cumulative reviews of findings in single-family and case reports.

Litteratur

1. Jones WA. Familial multilocular cystic disease of the jaws. *Am J Cancer* 1933; 17: 946-50.
2. Jones WA, Gerrie J, Pritchard J. Cherubism – A familial fibrous dysplasia of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1952; 5: 292-305.

3. Jones WA. Cherubism. A thumbnail sketch of its diagnosis and a conservative method of treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1965; 20: 648-53.
 4. Wowers N von. Cherubism. *Int J Oral Surg* 1972; 1: 240-9.
 5. Seward GR, Hankey GT. Cherubism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1957; 10: 952-74.
 6. Bertelli A de P. Contribuicao ao estudo do queerubismo. Patogenia, genetica e aspectos anatomoclinicos de uma familia brasileira. Escola Paulista de Medicina Sao Paulo; 1975. p 1-98.
 7. Wayman JB. Cherubism: A report of three cases. *Br J Oral Surg* 1978-79; 16: 47-56.
 8. Peters WJN. Cherubism: A study of twenty cases from one family. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979; 47: 307-11.
 9. Vaillant J-M, Romain P, Divaris M. Cherubism. Findings in three cases in the same family. *J Craniomaxillofac Surg* 1989; 17: 345-9.
 10. Zohar Y, Grausbord R, Shabtai F, Talmi Y. Fibrous dysplasia and cherubism as a hereditary familial disease. *J Craniomaxillofac Surg* 1989; 17: 340-4.
 11. Faircloth WJ, Edwards RC, Farhood VW. Cherubism involving a mother and daughter: Case reports and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49: 535-42.
 12. Wu YT. Familial cherubism (reports of 10 cases). *Chung-Hua Kou Chiang i Hsueh Tsa Chih Chinese J Stomatol* 1993; 28: 148-50, 190-1.
 13. Hitomi G, Nishide N, Mitsui K. Diagnostic imaging and review of the literature in Japan. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 623-8.
 14. Pierce AM, Sampson WJ, Wilson DF, Goss AN. Fifteen-year follow-up of a family with inherited craniofacial fibrous dysplasia. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54: 780-8.
 15. Kerley TR, Schow CE. Central giant cell granuloma or cherubism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 51: 128-30.
 16. Zachariades N, Papanicolaou S, Xypolyta A, Constantinidis I. Cherubism. *Int J Oral Surg* 1985; 14: 138-45.
 17. Kaugars GE, Niamtu J, Svirsky JA. Cherubism: Diagnosis, treatment, and comparison with central giant cell granulomas and giant cell tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 369-74.
 18. Marck PA, Kudryk WH. Cherubism. *J Otolaryngol* 1992; 21: 84-7.
 19. Koury ME, Stella JP, Epker BN. Vascular transformation in cherubism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 20-7.
 20. Timosca GC. Le cherubisme: regression des lesions et regeneration osseuse spontanee. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1996; 97: 172-7.
 21. Valiathan A, Prashanth VK. Cherubism: Presentation of a case. *Angle Orthod* 1997; 67: 237-8.
 22. Motamedi MHK. Treatment of cherubism with locally aggressive behavior presenting in adulthood: Report of four cases and a proposed new grading system. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; 56: 1336-42.
 23. Grünebaum M, Tiqva P. Nonfamilial cherubism: report of two cases. *J Oral Surg* 1973; 31: 632-5.
 24. Dukart RC, Kolodny SC, Polte HW, Hooker SP. Cherubism: report of case. *J Oral Surg* 1974; 32: 782-5.
 25. Coope JW, Ireland SL, Burke PH. Cherubism with serial stereophotogrammetric assessment. *Br Dent J* 1983; 155: 127-30.
 26. DeTomasi DC, Hann JR, Stewart HM. Cherubism: report of a nonfamilial case. *J Am Dent Assoc* 1985; 111: 455-7.
 27. Katz JO, Dunlap CL, Ennis RL. Cherubism: Report of a case showing regression without treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 301-3.
 28. Ayoub AF, El-Mofty SS. Cherubism: Report of an aggressive case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 702-5.
 29. Dunlap C, Neville B, Vickers RA, O'Neil D, Barker B. The Noonan syndrome/cherubism association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 698-705.
 30. Levine B, Skope L, Parker R. Cherubism in a patient with Noonan syndrome: Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49: 1014-8.
 31. Addante RR, Breen GH. Cherubism in a patient with Noonan's syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54: 210-3.
 32. Brannin DE, Christensen OR. Bilateral giant-cell tumors of the mandible in siblings. *J Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1954; 12: 247-54.
 33. Yalcin S, Yalcin F, Soydinc M, Palandüz S, Günhan Ö. Gingival fibromatosis combined with cherubism and psychomotor retardation: A rare syndrome. *J Periodontol* 1999; 70: 201-4.
 34. Arnott DG. Cherubism – An initial unilateral presentation. *Br J Oral Surg* 1978-79; 16: 38-46.
 35. Burkhardt A, Berthold H. Cherubismus. Klinische und morphologische Beobachtungen. *Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir* 1986; 10: 257-63.
 36. Burland JG. Cherubism: Familial bilateral osseous dysplasia of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1962; 15 (Suppl 2): 43-68.
 37. Mangion J, Rahman N, Edkins S, Barfoot R, Nguyen T, Sigurdsson A, et al. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 151-7.
 38. Tiziani V, Reichenberger E, Buzzo CL, Niazi S, Fukai N, Stiller M, et al. The gene for cherubism maps to chromosome 4p16. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 158-66.
 39. Haunfelder D von. Der »Cherubismus«, eine familiär auftretende Erkrankung der Kieferknochen. *Dtsch Zahn Mund Kieferheilkd* 1967; 49: 59-71.
 40. Lange de J, Rosenberg AJWP, van den Akker HP, Koole R, Wirts JJ, van den Berg H. Treatment of central giant cell granuloma of the jaw with calcitonin. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999; 28: 372-6.
 41. Chomette G, Auriol M, Guilbert F, Vaillant JM. Cherubism. Histo-enzymological and ultrastructural study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988; 17: 219-23.
 42. Southgate J, Sarma U, Townend JV, Barron J, Flanagan AM. Study of the cell biology and biochemistry of cherubism. *J Clin Pathol* 1998; 51: 831-7.
- Referencer før 1972 er givet i reference nr. 4.

Forfatter

Nina von Wowers, lektor, specialtandlæge, ph.d., dr.odont.
Afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Odontologisk Institut,
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet