

ABSTRACT

Gorlins syndrom, også kaldet naevroid basalcellekarcinom-syndrom, er en sjælden autosomal dominant tilstand, hvor kliniske kendetegn karakteriseres af basalcellekarcinomer og odontogene keratocyster. Radiologisk undersøgelse er nødvendig for at opdage keratocysterne, men dette repræsenterer et diagnostisk dilemma på grund af patientens forøgede sensibilitet for røntgenstråling. Formålet med denne artikel er at beskrive retningslinjer for radiologisk undersøgelse og opfølgning af Gorlins syndrom.

Der udvikles odontogene keratocyster hos ca. 75 % af patienterne med Gorlins syndrom. Panoramaoptagelse har traditionelt været den mest benyttede røntgenmetode, men CBCT (cone beam computed tomography) anvendes stadig hyppigere ved undersøgelse og opfølgning af odontogene keratocyster i kæberne. CBCT giver dog en højere stråledosis end panoramarøntgen. Ved at benytte CBCT med lavdosisprotokol kan man reducere stråledosis, men samtidig vil billedkvaliteten forringes. Vor mangeårige erfaring viser imidlertid, at billedkvaliteten kan være tilfredsstillende til diagnostik af odontogene keratocyster.

Tandlægen kan opdage multiple odontogene keratocyster, især hos børn, og kan dermed spille en central rolle i diagnosticeringen af Gorlins syndrom. CBCT-undersøgelse med lavdosisprotokol kan potentielt øge den diagnostiske værdi, og prisen er en beskedne forøgelse af stråledosis sammenlignet med panoramarøntgen.

EMNEORD

Gorlin syndrome | nevoid basal cell carcinoma syndrome | radiology | CBCT



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:
INGVILD KIBSGAARD VESTENG
iki@ids.no

Diagnostik af kæbecyster hos patienter med Gorlins syndrom

INGVILD KIBSGAARD VESTENG, overtlæge, specialist i kæbe- og ansigtsradiologi, TAKO-senteret, Lovisenberg Diakonale Sykehus, Oslo

MARIA REDFORS, tandlæge, specialist i kæbe- og ansigtsradiologi, TAKO-senteret, Lovisenberg Diakonale Sykehus, Oslo. Afdeling for kjeve- og ansiktsradiologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo

KRISTIN HALVORSEN HORTEMO, overlæge og førsteamanuensis, ph.d., Seksjon for hudsykdommer, Oslo Universitetssykehus, og Universitetet i Oslo

KARIANNE HAGA BRANDTZÆG, læge, Seksjon for hudsykdommer, Oslo Universitetssykehus og Universitetet i Oslo

LINDA Z. ARVIDSSON, tandlæge, førsteamanuensis og specialist i kæbe- og ansigtsradiologi, ph.d., Afdeling for kjeve- og ansiktsradiologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo

Accepteret til publikation den 11. april 2025

[Online før print]

G**ORLINS SYNDROM**, også kendt som naevroid basalcellekarcinom-syndrom, er en sjælden tilstand, der hovedsagelig forårsages af en sygdomsgivende variant i *PTCH1*-genet (1), men også *SUFU*-genet (2), som påvirker normal cellevækst og -deling. Arvegangen er autosomal dominant, og 20-40 % af patienterne har en nyopstået mutation (3,4). Tilstanden karakteriseres af basalcellekarcinomer (BCC) i huden, multiple odontogene keratocyster i kæberne, små fordybninger (pits) i håndflader og på fodsåler samt stort hoved. Medulloblastom udvikles hos ca. 5 % af de børn, der diagnosticeres med en sygdomsgivende variant i *SUFU*-genet (3). Diagnosen kan påvises ved genetisk test eller klinisk ved påvisning af hoved- og tillægskriterier som opsummeret i Tabel 1.

Gorlins syndrom forekommer hos ca. 1 pr. 30.000 personer (5). Til trods for at tilstanden er sjælden, vil mange tandlæger kunne opdage den. Det er derfor vigtigt at kende diagnosen godt nok til at kunne diagnosticere, behandle og følge op på tilstanden efter gældende retningslinjer. Tandlægen står over for

et diagnostisk dilemma, da det er nødvendigt med røntgenundersøgelser for at opdage odontogene keratocyster i kæberne, samtidig med at røntgenstråler giver øget risiko for udvikling af hudkræft af typen basalcellekarcinom. Formålet med denne artikel er at beskrive retningslinjer for radiologisk undersøgelse og opfølgning af Gorlins syndrom.

PRÆSENTATION AF EMNET

Odontogene keratocyster er lokalt aggressive udviklingscyster med høj recidivtendens efter fjernelse (6). Recidivtendensen er højest de første fem år efter fjernelse af cysterne, men kan opstå så sent som 10 år efter fjernelse (7). Eftersom cysterne sædvanligvis er asymptomatiske, kan de blive store, før de opdages klinisk. Der udvikles odontogene keratocyster hos ca. 75 % af patienter med Gorlins syndrom (8), og 75 % af cysterne udvikles, før patienten fylder 20 år (9). Regelmæssig radiologisk opfølgning er derfor nødvendig, og det løber med tiden op i et højt antal undersøgelser af den samme patient. Samtidig giver diagnostiske røntgen- og CT-undersøgelser (10) ligesom UV-stråling (1,3,8) og stråleterapi (9) forøget risiko for udvikling af basalcellekarcinomer. Basalcellekarcinomer er en type hudcancer. De vokser langsomt og metastaserer yderst sjældent, men ubehandlet vil basalcellekarcinomer gradvis vokse og kan ødelægge omliggende væv. Over 90 % af patienterne med Gorlins syndrom vil udvikle basalcellekarcinomer, og nogle af disse udvikler flere hundrede basalcellekarcinomer i løbet af livet. En melaninfattig hudtype er oftere associeret med udvikling af multiple basalcellekarcinomer end en melaninrig hudtype (11). Risikoen ved røntgenundersøgelser må vejes op imod fordelene ved tidlig påvisning af keratocyster. Målsætningen ved at fjerne cysterne tidligt er at hindre, at nærliggende tænder går tabt, sørge for, at kæbekammen opretholdes og kan udvikles normalt, samt at reducere recidivtendensen.

klinisk relevans

Gorlins syndrom er en sjælden diagnose, som kendetegnes ved odontogene keratocyster i kæberne og basalcellekarcinomer i huden. Tandlægen står i et diagnostisk dilemma, da røntgenundersøgelse er nødvendig for diagnosticering og opfølgning af odontogene keratocyster, samtidig med at røntgenstråler giver forøget risiko for udvikling af basalcellekarcinomer, som er en type hudcancer. CBCT med lavdosis-protokol vil kunne være adækvat til diagnostik af keratocyster hos denne patientgruppe, da denne metode giver mere diagnostisk information end konventionelle røntgenmetoder som panoramaoptagelse.

Odontogene keratocyster kan diagnosticeres og følges op med diverse radiologiske metoder som panoramaoptagelse, CBCT, konventionel CT og magnetisk resonans (MR) (12). Panoramarøntgen med kontroller hver 12.-18. måned har traditionelt været mest foretrukket til opfølgning (13). Efter at CBCT-apparatet gjorde sit indtog i odontologisk praksis, er også denne metode nu almindelig. Med tomografiske snitbilleder, som ved CBCT og konventionel CT, får klinikerens bedre oversigt over cysternes udbredelse og relation til anatomiske strukturer som sinus maxillaris og canalis mandibulae end med konventionelle røntgenoptagelser (14). Det er også lettere at opdage cysterne, især i maxilla, hvor overlappende strukturer på panoramaoptagelser vanskeliggør påvisning. Den ekstra billedinformation giver imidlertid øget stråledosis til patienten.

TAKO-centret er et nationalt kompetencecenter for oral sundhed ved sjældne diagnoser i Norge og hører under det ►

Diagnostik

Diagnosen stilles klinisk, når personen opfylder to hovedkriterier og et tillægskriterium eller et hovedkriterium og tre tillægskriterier. Identificering af sygdomsgivende variant i *PTCH1*- eller *SUFU*-genet bekræfter diagnosen, hvis de kliniske fund er inkonklusive

Hovedkriterier	• Odontogene keratocyster før 20-årsalderen • Multiple basalcellekarcinomer (BCC) før 30-årsalderen eller multiple BCC (> 5) i løbet af livet • Pits i håndflader/fodsåler • Tidlig calcificering af hjernehinden • Førstegrads slægtning med diagnosen
Tillægskriterier	• Makrocefali (hovedomkreds > 97 percentilen) • Medulloblastom i barneårene • Læbe-/ganespalte • Vertebrale anomalier/ribbensanomalier • Hjerne- eller ovariefibrom • Præaksial og postaksial polydaktyli • Øjenanomalier • Lymfomesentrisk cyster eller pleuracyster

Tabel 1. Diagnostiske kriterier for Gorlins syndrom (3).

Table 1. Diagnostic criteria for Gorlin syndrome (3).

Påvisning af odontogene keratocyster

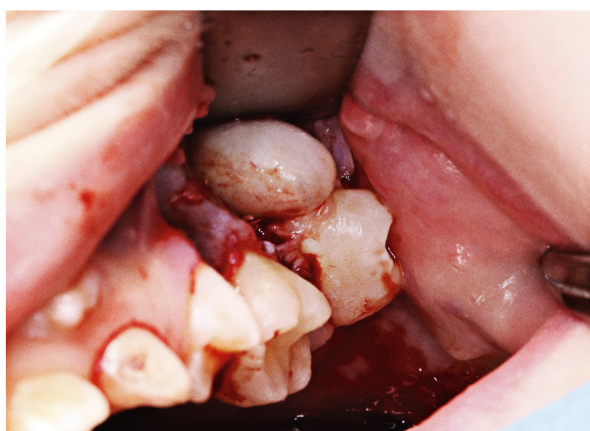


Fig. 1. 11-årig pige med kendt Gorlins syndrom. Tidligere behandlet for multiple keratocyster i 2., 3. og 4. kvadrant. Panoramaoptagelse viser ingen tegn på odontogene keratocyster. CBCT med lavdosisprotokol et år senere viser radiolucent proces bukkalt for #7, foreneligt med odontogen keratocyste. På grund af summationseffekten på panoramarøntgen ville cysten ikke være påviselig ved denne modalitet. Kliniske fotos viser det kirurgiske indgreb.

Fig. 1. An 11-year-old girl with known Gorlin syndrome. Previously treated for multiple keratocysts in upper left jaw, and lower left and right jaw. Panoramic image shows no signs of odontogenic keratocysts. CBCT low dose protocol one year later shows a radiolucent process buccally to tooth 27, consistent with odontogenic keratocyst. Due to the summation effect on the panoramic image, the cyst would not have been detectable with this modality. Clinical photos show the surgical procedure.

Radiologisk opfølgning

Tandlæge/ kæbekirurg	Fra 7-årsalderen: Tandlægeundersøgelse med panoramarøntgen (PAN) for at se efter kæbecyster. I enkelte tilfælde kan det være nødvendigt at udføre en CBCT-undersøgelse med lavdosisprotokol <i>i stedet for</i> PAN. DAP-dosen bør da ikke overstige 170 mGy-cm ² . Undersøgelsen kan foretages i samarbejde med TAKO-centret, som har specialkompetence på Gorlins syndrom.	Første PAN fra 7-årsalderen. Vurdere interval fra 18-24 måneder.
	Børn under 7 år: Klinisk tandlægeundersøgelse og PAN kun ved symptomer/fund.	Efter gennemgået cystektomi: BØRN: Årlig PAN. VOKSNE: Årlig PAN i fem år, derefter hvert andet år i fem år. Derefter individuel vurdering, se TAKO.no.
	Ved SUFU-variant (får sandsynligvis ikke kæbecyster) ikke behov for PAN.	Lavdosis-CBCT (uden scout) kan tages som <i>alternativ</i> til PAN (undgå begge modaliteter samtidig).
	FOR ALLE: Ved indikation for bitewing eller intraorale optagelser ved sædvanlig tandbehandling er det vigtigt og rigtigt at tage disse.	Hvis patienten ikke har haft cyster ved 21-årsalder: PAN kun ved symptomer/fund.
Dentist/ oral surgeon	From 7 years of age: Dental examination with panoramic X-ray (PAN) to check for jaw cysts. In some cases, it may be necessary to perform a CBCT examination with low dose protocol instead of PAN. The DAP dose should not exceed 170 mGy cm ² . The examination can be done in collaboration with the TAKO center, which has special expertise in Gorlin syndrome.	First PAN from age 7. Consider interval from 18-24 months.
	Children under 7 years of age: Clinical dental examination and PAN only if symptoms/findings are present.	After cystectomy: CHILDREN: Annual PAN. ADULTS: Annual PAN for 5 years, then every 2 years for five years. Then individual assessment, see TAKO.no.
	In the case of SUFU variant (probably not getting jaw cysts), there is no need for PAN.	Low-dose CBCT (without scout) can be taken as an alternative to PAN (avoid both modalities simultaneously).
	FOR EVERYONE: If bite-wing or intraoral images are indicated for routine dental treatment, it is important and appropriate to take these.	If no cysts by age 21: PAN only if symptoms/findings are present.

Tabel 2. Retningslinjer for radiologisk opfølgning af kæberne for Gorlins syndrom (15).

Table 2. Guidelines for radiological follow-up of the jaws in Gorlins syndrome (15).

nationale kompetencecenter for sjældne diagnoser (NKSD). Centret har fulgt 113 patienter med Gorlins syndrom systematisk siden 2013. I samarbejde med Radiologisk afdeling ved Det odontologiske fakultet ved Universitetet i Oslo har vi udarbejdet en lavdosisprotokol for CBCT-undersøgelser. Med udgangspunkt i tilgængelige CBCT-anlæg har vi benyttet enten lavdosisprogram, hvor et sådant er tilgængeligt, eller reduceret stråledosis manuelt på apparaturet. Eftersom dette er en undersøgelsesmetode til opdagelse af nye cyster i kæberne, ønsker vi at undersøge hele maksillen og mandiblen. Dosisarealproduktet (DAP) er et mål for stråledosis, som ofte er angivet på CBCT-maskinen. CBCT af maksil og mandibel med standardprotokol har en DAP-dosis på ca. 2.160 mGy-cm². Ved at reducere DAP-dosis til mindre end 170 mGy-cm² er vor erfaring, at

billedkvaliteten bliver forringet, men stadig er tilstrækkelig til at diagnosticere keratocyster. Hvis man desuden har mulighed for at sammenligne billeder udført over tid, kan man også genkende nye cyster eller recidiv og følge dem op på en tryk og pålidelig måde, selvom billedkvaliteten ikke er optimal. Fig. 1 viser et eksempel på begrænsningerne ved panoramaoptagelse, hvor summationseffekten vanskeliggør påvisning af keratocysten. CBCT med lavdosisprotokol giver god diagnostisk information om cystens udseende og lokalisation og kan dermed være en pålidelig modalitet til en relativt lav stråledosis.

Baseret på anbefalinger fra litteraturen, The Gorlin Syndrome Group, samt mange års erfaring med diagnostik, opfølgning og behandling af patienter med Gorlins syndrom har TAKO-centret udarbejdet vejledende retningslinjer for radiologisk ►

opfølgning (Tabel 2). Tabellen er en del af "Anbefalinger for diagnostikk og oppfølging av individer med Gorlins syndrom", som er udarbejdet af en national tværfaglig resursegruppe for Gorlins syndrom ved Rikshospitalet i Oslo.

DISKUSSION MED KONKLUSION

Gorlins syndrom er en sjælden tilstand og skal derfor ikke mistænkes hos alle, som har keratocyster. Opdager man derimod multiple keratocyster, måske i kombination med andre hoved- eller tillægskriterier (Tabel 1), bør patienten henvises til relevant fagmiljø for syndromudredning.

Tandlægen kan være den første, som opdager keratocyster som tegn på Gorlins syndrom, da hudaffektion ofte kommer flere år efter udviklingen af kæbecysterne.

Retningslinjerne for radiologisk opfølgning af Gorlins syndrom har ikke været entydige, og der har været behov for at systematisere dette på baggrund af tilgængelig litteratur. Målet er at påvise og behandle keratocyster tidligt, samtidig med at stråledosis holdes lav i forhold til patienternes betydeligt forøgede risiko for basalcellekarcinomer. Den teknologiske ud-

vikling har gjort store fremskridt de seneste år, så man nu kan opnå væsentligt bedre billedkvalitet med en lavere stråledosis end tidligere. Det er dog vores opfattelse, at der selv på ældre CBCT-maskiner er gode muligheder for dosisreduktion. Ved lavdosisprotokoller tilstræber man ikke findiagnostik, men påvisning af keratocyster. CBCT-undersøgelse med lavdosisprotokol giver noget højere stråledosis end panoramoptagelse, men til gengæld bedre diagnostisk information. Vort forslag er derfor at skræddersy de radiologiske undersøgelser ved at veksle mellem panoramarøntgen og lavdosis-CBCT-undersøgelser blandt patienter med kendt Gorlins syndrom.

TAK

Forfatterne ønsker at takke professor Tore A. Larheim for mangeårig støtte og vejledning, fotograf og grafisk designer Marie Lindeman Johansen, radiograf Seid Dabestani, fysiker Gerald Torgersen ved Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo, samt tandlæge Anvor Rossow og specialtandlæge i pædodonti, afdelingsleder Hilde Nordgarden ved TAKO-centret. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

DIAGNOSTICS OF JAW CYSTS IN PATIENTS WITH GORLIN SYNDROME

Gorlin syndrome, also known as nevoid basal cell carcinoma syndrome, is a rare autosomal dominant condition, where clinical features include basal cell carcinomas and odontogenic keratocysts. Radiological examination is necessary to detect the keratocysts, but this represents a diagnostic dilemma due to the patient's increased sensitivity to radiation. The purpose of this article is to describe guidelines for radiological examination and follow-up of Gorlin syndrome.

Panoramic imaging and cone beam computed tomography (CBCT) are modalities used for examinations and follow-up of odontogenic keratocysts in the jaws. By using a low-dose CBCT protocol, the image quality will be reduced, but good enough to diagnose keratocysts.

The dentist can detect multiple odontogenic keratocysts, especially in children. This can be central to the diagnosis of Gorlin syndrome. CBCT examination with a low-dose protocol can increase the diagnostic value, at the cost of a small rise in radiation dose compared to panoramic imaging.

LITTERATUR

1. Lo Muzio L. Nevroid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:32.
2. Smith MJ, Beetz C, Williams SG 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.
3. Evans DG. Nevroid Basal Cell Carcinoma Syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; June 20, 2002. [updated 2024 Feb 22]
4. Verkouteren BJA, Cosgun B, Reiniers MGHC et al. A guideline for the clinical management of basal cell naevus syndrome (Gorlin-Goltz syndrome). *Br J Dermatol* 2022;186:215-26.
5. Evans DG, Howard E, Giblin C et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A* 2010;152A:327-32.
6. Pazdera J, Kolar Z, Zboril V et al. Odontogenic keratocysts/keratocystic odontogenic tumours: biological characteristics, clinical manifestation and treatment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014;158:170-4.
7. Morgan TA., Burton CC, Qian F. A retrospective review of treatment of the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:635-9.
8. Manfredi M, Vescovi P, Bonanini M et al. Nevroid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:117-24.
9. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevroid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997;69:299-308.
10. Mancuso M, Pazzaglia S, Tanori M et al. Basal cell carcinoma and its development: insights from radiation-induced tumors in Pch1-deficient mice. *Cancer Res* 2004;64:934-41.
11. Kiwilsza M, Sporniak-Tutak K. Gorlin-Goltz syndrome – a medical condition requiring a multidisciplinary approach. *Med Sci Monit* 2012;18:RA145-53.
12. Ünsal G, Cicciù M, Saleh RAA et al. Radiological evaluation of odontogenic keratocysts in patients with nevroid basal cell carcinoma syndrome: a review. *Saudi Dent J* 2023;35:614-24.
13. GORLIN SYNDROME GROUPS. Surveillance: Gorlin Syndrome Group. (Set 2025 marts). Tilgjengelig fra; URL: <https://gorlingroup.org/gorlin-syndrome-surveillance/>.
14. Lam EWN, Lee L, Perschbacher SE et al. The occurrence of keratocystic odontogenic tumours in nevroid basal cell carcinoma syndrome. *Dentomaxillofac Radiol* 2009;38:475-9.
15. OSLO UNIVERSITETSSYKEHUS. Fag og forskning, Nasjonale og regionale tjenester, Senter for sjeldne diagnoser, Diagnoseinformasjon fra senter for sjeldne diagnoser, Gorlins syndrom, anbefalinger for diagnostikk og oppfølging i Norge (set 2025 marts). Tilgjengelig fra; URL: <https://www.oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/senter-for-sjeldne-diagnoser/diagnoseinformasjon-fra-senter-for-sjeldne-diagnoser/gorlins-syndrom/#anbefalinger-for-diagnostikk-og-oppfolging-i-norge>