

# Patienter med basalcellenævussyndrom bør tilbydes tidlig interdisciplinær opfølgning og behandling

Christiane Bay<sup>1</sup>, Lilan Bomme Ousager<sup>2,3</sup> & Anne Marie Jelsing<sup>2,3</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Dermatologisk Forskningsafdeling D92, Bisebjerghospital  
2) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital  
3) Klinisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger  
2015;177:V12140701

Basalcellenævussyndrom (BCNS) også kaldet Gorlins syndrom eller Gorlin-Goltz' syndrom (Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 109400) er en sjældnen autosomal dominant lidelse, som er karakteriseret ved forekomst af talrige basalcellekarcinomer (BCC), kæbecyster, palmoplantare *pits* og medfødte skeletanomalier. Syndromet blev første gang beskrevet af *Gorlin & Goltz* i 1960 [1]. Som kuriosum blev flere af de for syndromet karakteristiske knoglemanifestationer også beskrevet hos to egyptiske mumier fra 1000 f.Kr. [2, 3]. BCNS er sjældnen, og incidensen er usikker, men angives at være ca. 1:19.000 med en prævalens på 1:30.000 [3, 4].

## KLINISKE KARAKTERISTIKA

BCNS har fuld penetrans, men yderst varierende inter- og intrafamiliar ekspressivitet. Symptombilledet kan således spænde bredt fra enkelte dysmorphe træk til forekomst af cancer i barnealderen og talrige knoglemanifestationer. Der er beskrevet over 100 forskellige symptomer, som er associeret med syndromet. For danske patienter er der for nylig lavet en opgørelse over kliniske manifestationer i en mindre kohorte [5].

En stor del af patienter med BCNS (60-70%) har karakteristiske dysmorphe ansigtstræk med *frontal bossing* og makrocefali, og derudover ses der hyppigt prognatisme og buede øjenbryn (**Figur 1**). Den motoriske udvikling er ofte forsinket, men normaliseres i reglen inden femårsalderen. Der findes ikke data, der tyder på globale udviklingsforstyrrelser. Omfanget af

skeletdeformiteter er blevet undersøgt af bl.a. *Kimonis et al*, der rapporterede om en forekomst af bifide ribben (hos ca. 30%), syndaktyli af anden og tredje tå (hos ca. 15%) samt kort fjerde metakarpalknogle (hos ca. 40%) [6]. Derudover fandtes også høj forekomst af skoliose (hos ca. 20%), Sprengels deformitet (hos 18%) og pectusdeformiteter (hos 15%). Fusion af vertebrae, hemivertebrae og bifide ribben forekommer ligeledes hyppigt. Ektopisk calcifikation specielt af falx cerebri er karakteristisk og ses hos 90% af alle inden 20-årsalderen. Kæbekeratocyster ses hos ca. 80% af de voksne patienter. Andre medfødte misdannelser er læbe- og/eller ganespalte og en række oftalmologiske manifestationer i form af bl.a. strabismus, kolobomer og kongenit katarakt [3, 7-10]. Keratinfyldte cyster (milia) findes i ansigtet hos 30-40% og er hyppigst lokaliseret til de infraorbitale områder. Palmare og plantare *pits* ses hos ca. 90% af patienterne. *Kimonis et al* fandt, at ca. 20% af børn under ti år ikke havde *pits*, så forekomsten stiger formentlig med alderen [8].

## Tumorudvikling

Hos ca. 90% af alle kaukasider med BCNS vil der udvikles BCC, mens forekomsten er mindre hos patienter med anden etnisk baggrund og hudtype [11]. Antallet af BCC kan variere fra nogle få til flere tusinde. Risikoen for, at der udvikles BCC, øges ved soleksponering og stråling, f.eks. røntgen, hvorfor eksponeringen for disse må søges mindsket. BCC'erne er for patienter med BCNS primært lokaliseret på ansigt, bryst og ryg og udvikles typisk tidligere end hos patienter med sporadisk forekommende BCC, således at 80-90% af patienterne over 40 år vil have BCC, mens forekomsten hos patienter under 20 år er ca. 14%.

En alvorlig manifestation af BCNS er medullablastom, der udvikles hos ca. 5% af patienterne [12]. Debutalderen er tidligere end for patienter, som ikke har BCNS, og sygdommen diagnosticeres som regel i løbet af de første to leveår [3]. Medullablastomet har i de fleste tilfælde desmoplastisk histologi og typisk en god prognose. Tidlig mistanke og efterfølgende diagnostik af Gorlinassocieret medullablastom er helt væsentlig, idet man da evt. kan undgå adjuverende stråleterapi, der kan accelerere udviklingen af BCC.

**FIGUR 1**

Patient med basalcellenævussyndrom. Der ses karakteristisk makrocefali.



Der er beskrevet forekomst af rbdomyosarkomer, ovariefibromer og kardiale fibromer, hvor sidstnævnte oftest er til stede ved fødslen eller findes i spædbarnsalderen [10]. Derudover er der beskrevet hyppigere forekomst af andre kræft- og tumorformer såsom Hodgkins lymfom og non-Hodgkin-lymfom, astrocytomer, meningiomer, schwannomer mv. [3].

Morbiditeten hos patienter med BCNS er øget, men resultaterne af nyere studier tyder på, at livslængden for disse patienter nærmer sig baggrundsbefolkningens. Således fandt *Wilding et al* en forventet livslængde på 73,4 år (95% konfidens-interval: 64,0-82,8 år), hvilket er højere end for personer med andre tumordisponerede syndromer som f.eks. neurofibromatose type 1 og Cowdens syndrom [13].

## DIAGNOSE

I nogle tilfælde som ved forekomst af talrige BCC, dysmorfe træk samt skeletabnormiteter er diagnosen sjældent vanskelig, men pga. den varierende ekspressivitet kan tilstanden overses. Ved klinisk mistanke bør man i første omgang foretage genetiske undersø-

gelser af *PTCH1*, hvor man kan påvise mutationer hos ca. 60%. Ved negativ mutationsundersøgelse kan man supplere med undersøgelse for andre karakteristiske træk f.eks. calcifikation af falx cerebri og knogleforandringer (**Figur 2**). Man bør dog i videst muligt omfang undgå brugen af røntgenundersøgelser pga. den høje risiko for BCC.

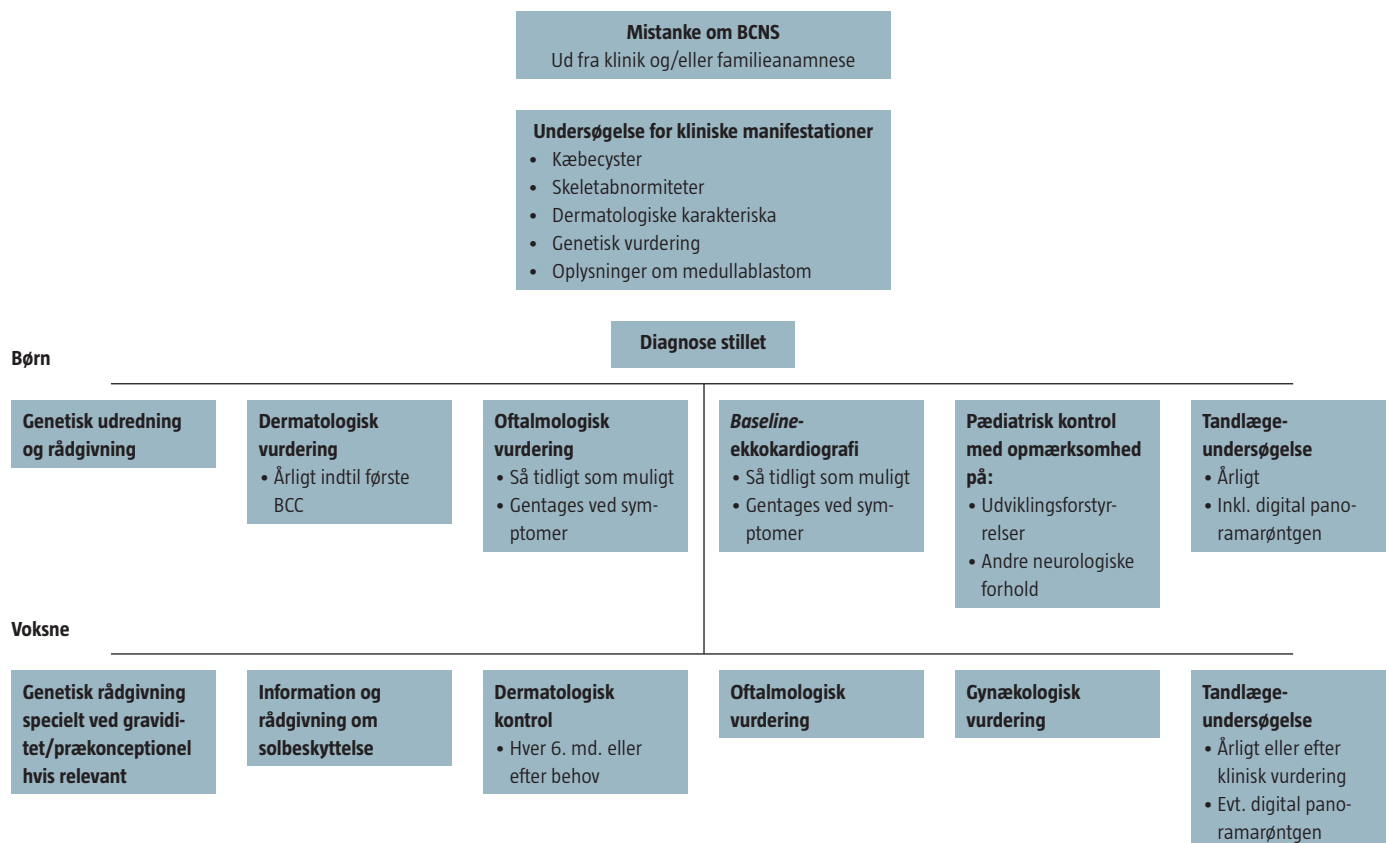
Et sæt reviderede diagnostiske kriterier blev fremsat for få år siden og omfattede major- og minor-kriterier (**Tabel 1**), men sensitivitet og specificitet af de enkelte kriterier er ikke undersøgt [14]. Diagnosen opfyldes, hvis: 1) et majorkriterium er opfyldt, og der er påvist *germ line*-mutation i et associeret gen, 2) patienten har to majorkriterier, eller 3) patienten opfylder et majorkriterium og to minorkriterier [14].

## GENETIK

*Germline*-mutationer kan påvises i *PTCH1*, og der er i enkelte tilfælde beskrevet mutation i *PTCH2* og *SUFU* [15]. Forekomsten af familiære tilfælde er 50-70%, mens resten er nyopståede mutationer [11, 16]. Mutationerne findes i hele genet og omfatter punktmu-

 FIGUR 2

Klinisk tilgang til udredning af patienter med basalcellenævussyndrom og forslag til opfølgning i interdisciplinært regi.





TABEL 1

Diagnostiske kriterier [14].

#### Majorkriterier

BCC udviklet før 20-årsalderen eller talrige BCC'er, der ikke kan forklares ved solexposition eller hudtype  
 Kæbekeratocyster før 20-årsalderen  
 Palmare eller plantare *pits*  
 Kalcifikation af falx cerebri  
 Medullablastom (primært desmoplastisk)  
 Førstegradsslægtning med BCNS

#### Minorkriterier

Derformiteter af ribben  
 Andre skeletale malformationer, herunder anomalier af vertebrae, kyfoskoliose, kort fjerde metakarpal eller postaksial polydaktyli  
 Makrocefali  
 Læbe- og/eller ganespalte  
 Ovariefibromer og/eller kardiale fibromer  
 Lymfemesenteriske eller pleurale cyster  
 Oftalmologiske manifestationer, f.eks. strabismus, hypertelorisme, kongenit katarakt, glaukom eller kolobom  
 BCC = basalcellekarcinom; BCNS = basalcellenævussyndrom.

tationer (både trunkerende mutationer, *splice*-mutationer, og *missense*-mutationer), mindre og større deletioner samt insertioner. Der er foretaget enkelte studier vedr. fænotype-genotype-korrelation, og i disse har man ikke kunnet påvise korrelation mellem mutationstype og debutalder eller antallet af BCC'er [16].

*PTCH1* fungerer som et tumorsuppressorgen og indgår i *hedgehog*-signal-*pathway*'en. Genet koder for et membranalt glykoprotein, der kan binde til det ekstracellulære protein *sonic hedgehog* (Shh). Når Shh ikke er bundet til proteinet, vil det fungere som en celleyklusregulator, ved at et andet protein, *smoothed* (Smo), hæmmes. Dette vil igen resultere i nedregulering af en række gener. Enhver ændring i denne *pathway* vil potentielt kunne føre til abnorm genregulering. I kæbecyster, medullablastomer og BCC'er er der fundet *loss of function* af *wild-type* *PTCH1*-allelen, hvilket stemmer overens med inaktivering af tumorsuppressorgener svarende til Knudsons klassiske *two-hit*-hypotese for tumorudvikling [12, 17].

## OPFØLGNING OG BEHANDLING

Tidlig diagnosticering og behandling er væsentlig for at minimere morbiditet, og patienterne bør følges livslangt. Der findes ikke specifikke danske retningslinjer for opfølgning, men i Figur 2 præsenteres forslag til udredning og opfølgning af danske patienter med BCNS. Figuren tager udgangspunkt i internatio-

nale konsensusguidelines fra *Bree et al* samt anden litteratur [3, 7-10, 18-24]. Det bør dog understreges, at en klinisk vurdering og stillingtagen til hver enkelt patients behov er nødvendig, da fænotypen varierer betragteligt.

En tværfaglig tilgang til patienter med BCNS er nødvendig og bør omfatte dermatologisk kontrol, genetisk rådgivning og udredning samt kæbekirurgisk vurdering. Patienterne bør tidligt tilbydes undervisning i selvundersøgelse af huden og grundig solbeskyttelse i henhold til Sundhedsstyrelsens rekommandationer [25]. Eksponering for røntgenstråler bør generelt reduceres mest muligt.

Patienter, der overvejer graviditet eller er gravide, bør henvises til genetisk rådgivning så tidligt som muligt. Hvis mutationen i familien er kendt, kan der tilbydes prænatal diagnostik, men kendes mutationen ikke, eller fravælges invasiv prænatal diagnostik, kan man ved ultralydskanning fokusere på kardiale fibromer og makrocefali, der evt. vil kunne komplicere fødslen og det neonatale forløb.

Fra fødslen eller tidligst muligt bør patienterne følges i pædiatrisk regi mhp. håndtering af f.eks. udviklingsproblemer, mistanke om medullablastom og skeletale problemer såsom skoliose. Dermatologisk kontrol bør ligeledes påbegyndes tidligt, da BCC kan udvikles allerede i barnealderen. Efter udvikling af det første BCC bør patienten følges hyppigere. *Bree et al* [14] foreslår årlig tandlægeundersøgelse med digital panoramarøntgen eller undersøgelse ved kæbekirurg allerede fra treårsalderen, mens andre foreslår, at disse kontroller påbegyndes ved otteårsalderen [18]. Henvisning til oftalmologisk vurdering bør som minimum foretages ved mistanke om abnormiteter. Så tidligt som muligt skal barnet undersøges for forekomst af kardiale fibromer. *Bree et al* [14] anbefaler en *baseline*-MR-skanning med kontrast af cerebrum. Skanningen kan gentages årligt indtil otteårsalderen eller ved symptomer, men dette anbefales ikke alle steder [10].

I mutationspositive familier kan man overveje genetisk undersøgelse af børn, som er i risiko for at få BCNS, mhp. at udelukke eller påvise tilstanden. Inden genetisk testning af børn bør man dog altid grundigt afveje fordele og ulemper for barnet og diskutere det med familien. Symptomer ved BCNS ses dog allerede i barnealderen, og kontrolprogrammet for børn er så omfattende, at man kan argumentere for at lade barnet undersøge genetisk.

Voksne patienter bør følges med dermatologisk kontrol med intervaller, der afhænger af forekomsten af BCC, men ellers omkring hver sjette måned. Derudover bør patienterne følges regelmæssigt af tandlæge eller kæbekirurg. De fleste patienter vil have be-

hov for kirurgisk fjernelse af kæbecyster, allerede når de er i 20'erne. Kvinder kan henvises til gynækolog mhp. undersøgelse for ovariefibromer.

### Behandling af basalcellekarcinomer

Behandling af de oftest talrige BCC'er kan være udfordrende, og der findes endnu ingen evidensbaserede retningslinjer for behandling af BCC hos patienter med BCNS. Selvom metastasering sjældent ses, bør BCC'er ved BCNS principielt anses for at være højrisikotumorer, da patienterne får læsionerne tidligere og hyppigere end andre patienter med BCC [26]. Prognose og valg af behandlingsmodalitet vil afhænge af tumorstørrelse, afgrænsning, histologisk subtype, recidivrate, immunsuppression og anatomisk lokalisering. Kirurgisk excision er ofte førstevalg og er særligt oplagt ved tykke, ikkeudbredte nodulære læsioner [3, 18]. Mohs' mikroskopiske kirurgi giver bedre resultater mht. helbredelse og reduktion i recidivrisiko end andre behandlinger, og denne behandling bør især overvejes hos patienter med højrisikotumorer i ansigtet [18, 22, 27]. Ved denne metode excideres tumoren med excisionsmarginer på 1-2 mm. Resektatet præpareres, og der foretages peroperativ histologisk vurdering. Dette gør, at man kan følge de enkelte tumorudløb, og radikalt opnås sædvanligvis efter 2-3 excisioner. Metoden er dog stærkt operatørfølgende og kræver tværfaglig ekspertise. Behandlingen er ikke så udbredt i Danmark som f.eks. i USA. I Danmark udføres den på Dermatologisk Afdeling på Bispebjerg Hospital. Lavrisiko-superficielle BCC og mindre nodulære BCC kan behandles med bl.a. *curretage* og kryoterapi eller nonkirurgisk med f.eks. fotodynamisk terapi, imiquimod eller 5-fluorouracil-creme [10, 18-21]. Flere af behandlingerne kan også kombineres [18, 27].

Strålebehandling er relativt kontraindiceret, da det kan inducere nye BCC'er [8, 18, 26, 28]. Tabletbehandling med vismodegib er en nyere behandlingsmulighed til patienter med metastatisk eller lokalt fremskredent BCC [29, 30]. Vismodegib afbryder *hegdehog*-signaleringsvejen ved at binde til Smo, hvorved vækst og spredning af tumorerne bremses. Stoffet er godkendt i Danmark, og behandlingen udføres på specialafdelinger.

### KONKLUSION

BCNS er et autosomt, dominant, tumordisponerende syndrom. Syndromet er sjældent, og tidlig diagnose og opfølgning i tværdisciplinært regi er vigtig, da der i en tidlig alder kan forekomme alvorlige manifestationer af syndromet f.eks. i form af medullablastom. Karakteristisk for syndromet er hyppig og tidlig forekomst af BCC, dysmorfe træk (specielt ma-



### FAKTABOKS

Basalcellenævussyndrom (BCNS) er et arveligt tumordisponerende syndrom.

Syndromet nedarves autosomt dominant, men der ses varierende ekspressivitet.

Der findes mutationer i *PTCH1* hos ca. 60% af patienterne.

Syndromet er karakteriseret ved, at der fra teenagealderen opstår hyppige basalcellekarcinomer. Desuden ses der makrocefali, kæbekeratocyster, palmare/plantare *pits* og ektopisk kalkifikation af falx cerebri.

Hos 5% udvikles der medullablastom.

Røntgenstråling bør i vides muligt omfang undgås, og solbeskyttelse bør foregå i henhold til Sundhedsstyrelsens rekommandationer.

Tilstanden kan let overses hos patienter med de *de novo*-mutationer uden familieanamnese med BCNS.

Patienter, som har eller er mistænkt for at have diagnosen, bør henvises til genetisk udredning og rådgivning.

Patienter, som har eller er mistænkt for at have diagnosen, bør følges i interdisciplinært regi.

crocefali), kæbekeratocyster, kalkifikation af falx cerebri samt plantare og palmare *pits*. I over halvdelen af tilfældene findes der *germ line*-mutationer i *PTCH1*. Grundig solbeskyttelse er hjørnestenen i forebyggelse af malignitet, og man bør ligeledes i videst muligt omfang undgå røntgenstråling. Patienterne bør følges fra barnealderen i pædiatrisk regi, hos tandlæge eller i kæbekirurgisk regi samt hos dermatolog. Alle patienter med BCNS bør henvises til genetisk udredning og rådgivning.

### SUMMARY

Christiane Bay, Lilan Bomme Ousager & Anne Marie Jelsig:

Patients with basal cell naevus syndrome should be offered an early multidisciplinary follow-up and treatment

Ugeskr Læger 2015;177:V12140701

Basal cell naevus syndrome (Gorlin-Goltz syndrome) is a rare, autosomal dominantly inherited condition with a wide range of developmental and multiple organ-related anomalies. Cardinal features include multiple basal cell carcinomas, jaw cysts, palmoplantar pits and calcification of the falx cerebri. Other important clinical features are skeletal abnormalities and facial dysmorphism including macrocephaly. Germ-line mutations are found in *PTCH1*. Management of the syndrome requires a multidisciplinary approach, and in this article management guidelines are reviewed and discussed.

**KORRESPONDANCE:** Christiane Bay, Dermatologisk Forskningsafdeling D92, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV. E-mail: christiane.marie.bay@regionh.dk

**ANTAGET:** 17. marts 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 13. juli 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

- Gorlin RJ, Goltz RW. Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. *N Engl J Med* 1960;262:908-12.
- Satinoff MI, Wells C. Multiple basal cell naevus syndrome in ancient Egypt. *Med Hist* 1969;13:294-7.
- Lo Muzio L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:32.
- 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.
- Larsen AK, Mikkelsen DB, Hertz JM et al. Manifestations of Gorlin-Goltz syndrome. *Dan Med J* 2014;61:(5)A4829.
- Kimonis VE, Singh KE, Zhong R et al. Clinical and radiological features in young individuals with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Genet Med* 2013;15:79-83.
- Evans DG, Ladusans EJ, Rimmer S et al. Complications of the nevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. *J Med Genet* 1993;30:460-4.
- Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet* 1997;69:299-308.
- Manfredi M, Vescovi P, Bonanini M et al. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:117-24.
- Farnndon PA. Gorlin (nevoid basal cell carcinoma) syndrome. I: Irvine A, Hoeger P, Yan A. *Harper's textbook of pediatric dermatology*. Third ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
- Tom WL, Hurley MY, Oliver DS et al. Features of basal cell carcinomas in basal cell nevus syndrome. *Am J Med Genet A* 2011;155A:2098-104.
- Cowan R, Hoban P, Kelsey A et al. The gene for the nevoid basal cell carcinoma syndrome acts as a tumour-suppressor gene in medulloblastoma. *Br J Cancer* 1997;76:141-5.
- Wilding A, Ingham SL, Lalloo F et al. Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: an observational study. *J Med Genet* 2012;49:264-9.
- Bree AF, Shah MR. Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). *Am J Med Genet A* 2011;155A:2091-7.
- Kijima C, Miyashita T, Suzuki M et al. Two cases of nevoid basal cell carcinoma syndrome associated with meningioma caused by a PTCH1 or SUFU germline mutation. *Fam Cancer* 2012;11:565-70.
- Jones EA, Sajid MI, Shenton A et al. Basal cell carcinomas in gorlin syndrome: a review of 202 patients. *J Skin Cancer* 2011;2011:217378.
- Bonifas JM, Bare JW, Kerschmann RL et al. Parental origin of chromosome 9q22.3-q31 lost in basal cell carcinomas from basal cell nevus syndrome patients. *Hum Mol Genet* 1994;3:447-8.
- van der Geer S, Ostertag JU, Krekels GA. Treatment of basal cell carcinomas in patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:308-13.
- Kiwilsza M, Sporniak-Tutak K. Gorlin-Goltz syndrome – a medical condition requiring a multidisciplinary approach. *Med Sci Monit* 2012;18:RA145-53.
- Stockfleth E, Ulrich C, Hauschild A et al. Successful treatment of basal cell carcinomas in a nevoid basal cell carcinoma syndrome with topical 5% imiquimod. *Eur J Dermatol* 2002;12:569-72.
- Basset-Seguín N, Bissonnette R, Girard C et al. Consensus recommendations for the treatment of basal cell carcinomas in Gorlin syndrome with topical methylaminolaevulinate-photodynamic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:626-32.
- Mohs FE, Jones DL, Koranda FC. Microscopically controlled surgery for carcinomas in patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Arch Dermatol* 1980;116:777-9.
- Evans G, Farnndon PA. . Nevoid basal cell carcinoma syndrome. *GeneReviews*. [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1151](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1151) (24. maj 2014).
- [www.omim.org/entry/109400](http://www.omim.org/entry/109400) (24. maj 2014).
- Sundhedsstyrelsen. Solbeskyttelse. [www.sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/miljoe/solbeskyttelse](http://www.sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/miljoe/solbeskyttelse) (24. maj 2014).
- Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dermatol Clin* 1995;13:113-25.
- van der Geer S, Krekels GA, Verhaegh ME. Treatment of the patient with nevoid basal cell carcinoma syndrome in a megasession. *Dermatol Surg* 2009;35:709-13.
- Gorlin RJ. Nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:98-113.
- Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:2180-8.
- Chang AL, Solomon JA, Hainsworth JD et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:60-9.