

Abstract

Arvelig blodsygdom kan give forandringer i kæbeknoglen

Talassæmi er en recessiv arvelig blodsygdom karakteriseret ved nedsat eller reduceret produktion af hæmoglobinkæder. Talassæmi inddeles i α - og β -talassæmi, afhængigt af hvilken globinkæde der er afficeret, og sygdommen benævnes major, intermedia og minor alt efter sygdommens sværhedsgrad. Sygdommen findes fortrinsvis i Middelhavsområdet, Mellemøsten, Indien og Sydøstasien, men er sjælden i Nordeuropa. De kliniske manifestationer varierer fra let blodmangel til en livstruende sygdom, der kræver livslang blodtransfusionsbehandling og jernkælerende medicinsk behandling. Udtynding af kæbeknoglerne og overvækst af ansigtsskelettet kan forekomme ved talassæmi. I nærværende artikel præsenteres en 43-årig asiatisk kvinde med knogleforandringer i underkæben som følge af β -thalassaemia major, og de radiologiske fund og odontologiske forholdsregler diskuteres.

Emneord:
Thalassaemia;
hematologic
diseases;
pathology;
radiography,
diagnosis

Forandringer i kæbeknoglen ved talassæmi

Lars Hjelm Johannesen, specialtandlæge i kæbekirurgi, Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital

Thomas Jensen, overtandlæge, specialtandlæge i kæbekirurgi og ph.d.-studerende, Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital

Peter-Diedrich Matthias Jensen, overlæge, Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital

Henrik Mertz, overlæge, Patologisk Institut, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital

Talassæmi tilhører gruppen af hæmolytiske anæmier, og er karakteriseret ved nedsat eller reduceret syntese af i øvrigt normale α - eller β -kæder, som indgår i hæmoglobin. Sygdommen blev oprindeligt beskrevet i 1925 (1) og er i dag den hyppigst forekommende arvelige sygdom. Talassæmi optræder hovedsageligt i befolkningsgrupper fra Middelhavsområdet, Mellemøsten, Indien og Sydøstasien, Polynesien og Afrika, og det antages, at 3-10 % af verdens befolkning er bærere af et abnormt gen (2,3). Talassæmi er sjælden i Nordeuropa, men forekomsten er stigende blandt børn og unge i Danmark, som følge af indvandring fra lande, hvor sygdommen er mere udbredt, og det antages, at 2-4 % af indvandrerbefolkningen er bærere af sygdommen (4).

Talassæmi inddeles i α - og β -talassæmi, afhængigt af hvilken globinkæde der er afficeret, og sygdommen benævnes major, intermedia og minor, alt efter hvor meget dannelsen af globinkæder er nedsat.

α -talassæmi kan være uden symptomer og kendetegnes ved en normal blodprocent og let blodmangel. Imidlertid kan der opstå en livstruende tilstand, specielt hvis begge forældre er bærere af defekte α -gener. Fostret vil ikke kunne danne α -globin-protein og vil ofte dø i umiddelbar relation til fødslen (4).

β -thalassaemia major, også kaldet Cooleys anæmi, er en alvorlig blodmangel, der opstår få måneder efter fødslen hos børn, der har arvet talassæmigenet fra begge forældre. Sygdommen debuterer de første måneder efter fødslen, når det føtale hæmoglobin er nedbrudt. Der udvikles svær blodmangel, hvor barnet er træt, blegt og utilpasset og har svært ved at følge jævnaldrenes udvikling. Efterfølgende udvikles knogleskørhed, forstørret milt og knogledeformiteter. Patienter med thalassaemia major kan helbredes med knoglemarvstransplantation, men det er sjældent,

at der findes en egnet donor. I de tilfælde, hvor der ikke findes en egnet donor, behandles sygdommen med livslang blodtransfusionsbehandling. Gentagne blodtransfusioner medfører en gradvis jernophobning i organerne som følge af kroppens manglende evne til at udskille det overskydende jern fra det overførte blod. Forøget jernophobning i kroppen kan medføre skader på lever, milt, mave-tarm-kanal, skjoldbruskkirtlen og myokardiet, hvorfor blodtransfusionerne skal kombineres med jernkelerende medicinsk behandling (Desferal), som fjerner det overskydende jern fra kroppen. Endvidere får mange patienter med talassæmi intermedia/major fjernet milten for at reducere frigivelsen af jern til kroppen fra de nedbrudte røde blodlegemer. Velbehandlede patienter med β -thalassaemia major kan leve et næsten normalt liv, mens patienter, der ikke behandles med blodtransfusion og Desferal, vil dø inden for de første leveår (5).

Thalassaemia intermedia kendetegnes ved middelsvår blodmangel, knogledeformiteter og forstørret milt. Overgangen mellem thalassaemia major og intermedia er flydende, men hyppigheden af blodtransfusioner er afgørende for endelig klassifikation (6).

Thalassaemia minor medfører kun let blodmangel, og sygdommen er ofte underdiagnosticeret. Sygdommen opdages ofte tilfældigt i forbindelse med blodprøver ordineret på baggrund af anden sygdom. Thalassaemia minor kræver ingen behandling (7).

Diagnosen β -talassæmi stilles ved laboratorieundersøgelser bl.a. i form af hæmoglobinfraktionering og elektroforese baseret på udstrygning af perifer blod. Imidlertid kræver diagnosticering af α -talassæmi særlig DNA-diagnostik.

I Danmark er der iværksat screeningsprogrammer for indvandrere fra lande, hvor talassæmi er mere udbredt, med henblik på forebyggelse af sygdommen (4).

Patienttilfælde

En 43-årig asiatisk kvinde, kendt med β -thalassaemia major og jernophobning i kroppen, blev henvist fra Hæmatologisk Afdeling til Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital, med henblik på diagnostik og behandling af tiltagende mobilitet af kindtænderne i underkæben.

Anamnese – Patienten var tilknyttet Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital, som følge af regelmæssige blodtransfusioner og Desferal-behandling. Patienten havde normale blodplader, men forstørret lever og milt; patienten havde således ikke fået fjernet milten. Igennem de sidste seks måneder havde patienten bemærket tiltagende løsning af kindtænderne i underkæben samt ømhed ved tygning.

Objektiv undersøgelse

Ekstraoralt – Normalt ydre. Ingen asymmetrier.

Intraoralt – Tandsættet var præget af generel marginal parodontit med patologiske pocher, og 3.-grads mobilitet af underkæbens præmolarer og molarer.

KLINISK RELEVANS

Når tandlæger behandler patienter fra Afrika, Middelhavsområdet, Mellemøsten, Indien og Sydøstasien, er det vigtigt, at de har kendskab til sygdommen talassæmi, der er en arvelig form for blodmangel. Talassæmi er sjælden i Danmark, men forekomsten er stigende pga. indvandring fra lande, hvor sygdommen er mere udbredt.

Talassæmi præsenterer et varieret sygdomsbillede fra let blodmangel til en livstruende sygdom. Overvækst og udtynding af kæbeknoglen kan forekomme i ansigtsskelettet, og patienter med talassæmi kan have forøget infektions- og blødningsrisiko.

Røntgenundersøgelse

Ortopantomografi viste tydelig udtynding af underkæbens knoglestruktur med cystelignende opklaringer (Fig. 1).

Behandling

Der fandtes indikation for biopsi af knogleforandringerne i underkæben med henblik på at fastslå diagnosen talassæmi samt ekstraktion af 8,7,5-. Præoperative parakliniske undersøgelser viste en dagsaktuel INR-værdi på 1,2, trombocyt-tal på 80 og aktiveret partiel tromboplastin-tid på 48. Forud for behandling blev der iværksat behandling med Cyklokaron i form af tabletter – 1 g og mundskyl samt tabl. Penicillin 2 MIE som engangsdosis. Indledningsvis ekstraheredes 8,7,5- komplikationsfrit. I sulcus alveolo-labialis blev der lagt incision fra regio 3- til -3, og mukoperiost blev frirougineret svarende til symfyse. Med trepanbor blev der udtaget tre knoglebiopsier (Fig. 2), efterfulgt af sårtoilette og primær suturering. Den spongiøse side af knoglebiopsierne blev

Ortopantomogram af kæbeskelettet

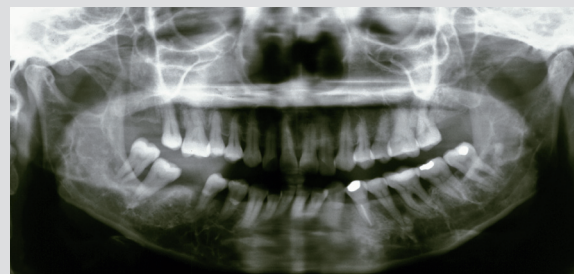


Fig. 1. Udtalte ossøse forandringer i tilknytning til corpus mandibulae og processus alveolaris mandibulae.

Fig 1. Panoramic radiograph of the maxillofacial skeleton. Distinct osseous changes of the mandibular body and the mandibular alveolar process.

afduppet på objektglas (Fig. 3), som blev lufttørret og opbevaret i tæt plasticpose. Knoglemarvsbiopsierne og objektglassene blev sendt til histologisk undersøgelse på Patologisk Institut, Aalborg Sygehus, Århus Universitetshospital. Postoperativt fik patienten tabl. Cyklokapron 500 mg x 3 dagligt i 5 dage, samt Cyklokapron mundskyl x 4 dagligt i 5 dage mod efterblødning. Det aktuelle patienttilfælde blev efterfølgende kontrolleret regelmæssigt, og ved afsluttende etårs kontrol fandtes tilfredsstillende kliniske og røntgenologiske forhold. Imidlertid døde patienten som 48-årig som følge af hjertesvigt, sandsynligvis affødt af, at Desferal-behandlingen først blev iværksat sent i patientens livsforløb.

Udtagning af biopsier



Fig. 2. Anteriore del af corpus mandibula frilægges, og med trepanbor udtages tre knoglebiopsier.

Fig 2. Anterior part of the mandibular body is exposed to allow for 3 biopsies from the bone.

Aftryk

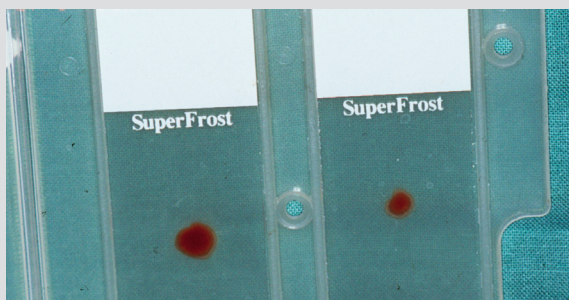


Fig. 3. Aftryk (imprint) fra den udtagne knogle.

Fig 3. Imprints taken from the bone biopsies.

Histologisk undersøgelse

Differentialtælling på udstrykningspræparatet viste, at i knoglemarven var 80 % af cellerne fra erythropoiesen. Denne fandtes meget aktiv med let kerneatypi i erytroblasterne som udtryk for et meget stort turn-over i marven. Der fandtes en mindre livlig granulopoiese og normale megakarocytter. Knoglebiopsien viste normal knogleopbygning med mindre normale marvområder uden hæmatopoietisk væv. Men i store områder var der hæmatopoiese, helt overvejende erythropoiese (Fig. 4). Marven var med stort indhold af histiocytære celler med et stort jernindhold. Det histologiske billede med rekruttering af "gul marv", voldsom erythropoiese samt tegn på jernophobning var foreneligt med β -thalassaemia intermedia eller major.

Diskussion

I nærværende artikel beskrives et patienttilfælde med radiologiske forandringer i underkæben karakteristiske for β -thalassaemia intermedia/major i form af udtynding af underkæbens knoglestruktur med cystelignende opklaringer. Radiologisk undersøgelse af ansigts- og kæbeskelettet hos patienter med thalassaemia intermedia/major viser ofte nedsat knogledensitet med udtynding af den kortikale kæbeknogle samt en grov trabekulær struktur af den spongiøse knogle (8). Endvidere ses ofte oblittererede kæbehuler og strålelignende forandringer i kalvariet (4,9,10). Knogleforandringerne skyldes en ineffektiv erythropoiese med hyperplasi af knoglemarven medførende ekspansion og udtynding af den kortikale knogle. I ansigtsskelettet kan der ligeledes forekomme overvækst af kindbenene med fremstående

Histologisk snit

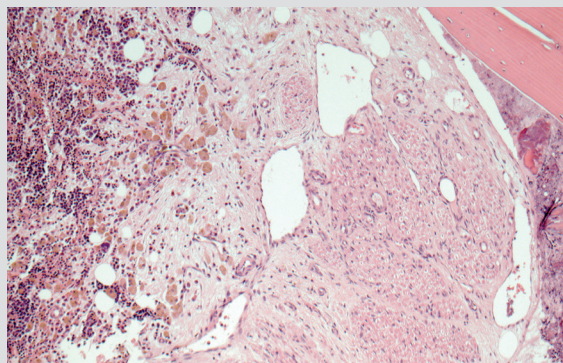


Fig. 4. Histologisk undersøgelse viser normal knogleopbygning, men marven er rekrutteret til udtalt erythropoiese. HE-farvning x 100.

Fig 4. Specimen with normal osseous structure. The bone marrow is recruited for prominent erythropoiesis. HE-staining x 100.

og spredtstilling af overkæbens fortænder (11), der kan være så udtalt, at ansigtet antager en grotesk form med et såkaldt "gnaverudseende" (12). I litteraturen er der rapporteret flere kasuistiske patienttilfælde med ekstrem overvækst af mellemansigtet, der krævede ortodontisk-kirurgisk behandling (13,14). I det aktuelle patienttilfælde fandtes imidlertid ingen kliniske eller røntgenologiske forandringer i mellemansigtet.

Patienter med thalassaemia intermedia/major kan have forøget blødningstendens, dels på grund af et reduceret antal blodplader, dels på grund af udvidelse af knoglemarven (10). Blødningskomplikationer til større kæbekirurgiske indgreb kan derfor være transfusionskrævende (13,14). Imidlertid vil patienter med talassæmi, som har fået fjernet milten på grund af hypertrofi af denne, have øget risiko for dannelse af blodpropper som følge af et forhøjet antal blodplader (15). Endvidere vil der være nedsat infektionsresistens, idet milten ikke længere bidrager til kroppens samlede immunrespons. Specielt er risikoen for infektion med *S. pneumoniae* udtalt (16).

Konklusion

Kirurgisk behandling af patienter med thalassaemia intermedia/major kræver særlige forholdsregler. Det anbefales, at man forud for tandekstraktioner, parodontal kirurgi og større dentoalveolær kirurgi konfererer med behandlende hæmatologisk afdeling om præ- og postoperative forholdsregler. Som følge af den forøgede blødningsrisiko kan der være behov for regulering af blødningstid, indgivelse af trombocytter og behandling med hæmostatika. ■

Abstract (English)

β-thalassemia related bone changes of the mandible. A case report
Thalassemia is a hereditary recessive haematological disease characterized by a reduced synthesis of globin chains. Thalassemia is classified into α- and β- thalassemia depending on which chain or chains are affected. The disease is described as major, intermediate and minor depending on the severity of the clinical symptoms. The disease is mainly seen across the Mediterranean region, the Middle East, the Indian subcontinent and throughout southeast Asia, whereas it is rarely seen in Northern Europe. The clinical manifestations varies from mild anaemia to a life-threatening disease that requires blood transfusion and iron-chelating therapy throughout life. Patients with thalassemia show thinning of the facial bones and hyperplasia of the facial skeleton. In this paper, a 43-year-old woman of southeast asian decent showing osseous changes of the mandible due to β-thalassemia will be discussed. Furthermore the radiographic characteristics and the precautions will be discussed.

Litteratur

- Cooley TB, Lee P. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Trans Am Pediatr Soc* 1925; 37: 29-30.
- Weatherall DJ. The molecular basis of blood diseases. In: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PH, Varmus H, eds. *The Thalassemias*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994; 157-205.
- Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassemia – a global public health problem. *Nat Med* 1996; 2: 847-9.
- Birgens H. Hæmoglobinopati. In: Hansen NE, Haunsø S, Schafalitzky de Muckadell OB, eds. *Medicinsk Kompendium*. 16th ed. Copenhagen: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2004; 1790-4.
- Olivieri NF. The beta-thalassemias. *N Engl J Med* 1999; 341: 99-109.
- Cao A. Diagnosis of beta-thalassemia intermedia at presentation. In: Fucharoen S, Rowley PT, Paul NW, eds. *Thalassemia: pathophysiology and management*. Part B. New York: Liss, 1987; 219-26.
- Weatherall DJ. The thalassemias. In: Williams WJ, Beutler E, eds. *Williams hematology*. New York: McGraw-Hill, 1995; 581-615.
- Van Dis ML, Langlais RP. The thalassemias: oral manifestations and complications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62: 229-33.
- Hollar MA. The hair-on-end sign. *Radiology* 2001; 221: 347-8.
- Hes J, van der Waal I, de Man K. Bimaxillary hyperplasia: the facial expression of homozygous beta-thalassemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 185-90.
- Pusaksrikrit S, Isarangkura P, Hathirat P. Occlusion of the teeth in thalassemic patients. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1987; 23: 429-33.
- Baker DH. Roentgen Manifestations Cooley's Anemia. *Ann N Y Acad Sci* 1964; 119: 641-61.
- Drew SJ, Sachs SA. Management of the thalassemia-induced skeletal facial deformity: case reports and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55: 1331-9.
- Weel F, Jackson IT, Crookendale WA, McMichan J. A case of thalassaemia major with gross dental and jaw deformities. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1987; 25: 348-52.
- Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1135-46.
- Terezhalmay GT, Hall EH. The asplenic patient: a consideration for antimicrobial prophylaxis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 57: 114-7.