

Kraniets og halshvirvelsøjle morfologi ved hypofosfatæmisk rakitis

En radiologisk tværsnitsundersøgelse på en patientgruppe med sjælden knoglesygdom.

Hans Gjørup, overtlæge, ph.d., specialtlæge i ortodonti, Sektion for Pæodonti, Institut for Odontologi, Aarhus Universitet og Odontologisk Videncenter, Afdeling for Tand-, Mund-, og Kæbekirurgi, Aarhus Universitetshospital



Hypofosfatæmisk rakitis (HR) er en sjælden, medfødt sygdom, som er kendetegnet ved fosfattab via nyrerne og en deraf følgende hypomineralisering af knogle. HR er oftest en X-bundet dominant sygdom (PHEX-gen-mutation). Sygdommen giver skeletssymptomer, som ligner de symptomer, der ses ved nutritiv rakitis (rakitis pga. D-vitamin-mangel): ringe legemshøjde, hujben, epifysesvulst, og fortykkede ankler, knæ, håndled m.fl. Alvorlighedsgraden af skeletssymptomer varierer fra individ til individ. HR er også karakteriseret ved en høj forekomst af tænder med pulpanekrose eller endodontisk behandling. Medicinsk behandling bør iværksættes tidligt i barndommen straks efter diagnosticering. Behandlingen kan dog ikke eliminere den grundlæggende

metaboliske defekt. En del nuværende voksne med HR har i deres barndom ikke modtaget den anbefalede behandling. Kraniet består af et stort antal knogler, og de enkelte strukturer har forskellig ossø oprindelse. I dette studie af HR var det en hypotese, at kraniestrukturer af endokondral oprindelse havde en mere afvigende morfologi end strukturer af intramembranøs oprindelse.

Artikel I

Formålet var at karakterisere den overordnede kraniofaciale morfologi ved HR-patienter (n = 53) sammenlignet med en kontrolgruppe (KTR) (n = 79) og at vurdere forskelle i den kraniofaciale morfologi afhængigt af den enkelte knoglestrukturens ossø oprindelse. Morfologien blev undersøgt ved hjælp af cefalometri. Resultaterne viste, at kraniebasis var afladet, dybden af den posteriore kraniefossa reduceret, thecatykkelse forøget og længden af næsebenet reduceret. Det konkluderedes, at kraniestrukturens morfologi kan være påvirket ved HR uanset ossø oprindelse.

Artikel II

Formålet var at karakterisere pandehulens og næsebenets morfologi og størrelse hos voksne HR-patienter (n = 36) sammen-

lignet med voksne KTR (n = 49) og i analysen at have et særligt fokus på de ossø resorptions- og appositionsprocesser. Pandehulens størrelse viste sig at være upåvirket, hvilket indikerede en normal evne til intern knogleresorption. Til gengæld var næsebenets morfologi ikke normal, hvilket indikerede forstyrrelser i knogledannelsen under næsebenets vækst. Graden af afvigende næsebenmorfologi var positivt korreleret med alvorlighedsgraden af den skeletale HR-påvirkning.

Artikel III

Formålet var at karakterisere halshvirvelsøjle morfologi hos voksne HR-patienter (n = 36) sammenlignet med voksne KTR (n = 49) samt at analysere mulige sammenhænge mellem halshvirvelsøjle morfologi og kraniets morfologi. Dimensionerne af atlas og axis blev fastlagt på lateralt cefalogram, og billederne blev undersøgt for radiologiske tegn på anomalier i relation til de øverste fem halshvirvler. Atlas' højde og længde samt højden på axis posteriores hvirvelbue var forøget ved HR. Flere HR-patienter (32 %) end KTR (11 %) havde fusioner. I den samlede gruppe (HR og KTR) var der en sammenhæng mellem hvirvellegemernes dimensioner og de kraniofaciale dimensioner, hvilket var tydeligst i forhold til den posteriore kra-

niefossa. Dette indikerede en særlig tæt sammenhæng mellem de ossøse strukturer indenfor det fælles cerebellare og spinale udviklingsfelt.

Artikel IV

Det var formålet at påvise radiologiske tegn på intra- og ekstrakranielle forkalkninger på cefalogrammer af voksne HR-patienter (n = 36) sammenlignet med voksne KTR (n = 49). I HR-gruppen var det endvidere formålet at vurdere associationer mellem tilstedeværelsen af disse kraniealle forkalkninger og 1) alvorlighedsgraden af den generelle skeletale påvirkning ved HR og 2) medicinsk behandling i barndommen. I alt 17 % af HR-patienter havde tegn på intrakranielle forkalkninger, hvilket var flere end hos KTR. Halvdelen af HR-patienter (50 %) havde forkalkninger i det nuchale ligament, hvilket var flere end hos KTR (27 %). Tilstedeværelsen af forkalkninger i det nuchale ligament var positivt korreleret med alvorlighedsgraden af den skeletale HR-påvirkning. Til gengæld var der ikke sammenhæng med medicinsk behandling i barndommen.

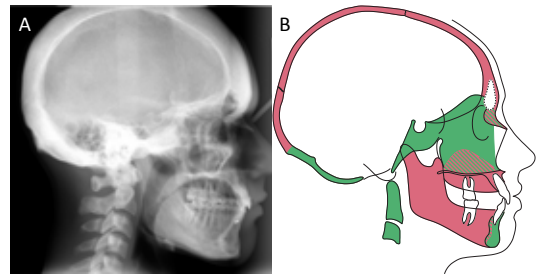


Fig. A. Lateralt cefalogram af en patient med X-bundet hypofosfatæmisk rickets. **B:** Kranieskitse; grøn: strukturer af endokondral oprindelse (bruskpræformeret knogle); rød: strukturer af intramembranøs oprindelse, hvor knogledannelsen initieres direkte i mesenkymet.

Afhandling og delarbejder

Afhandlingen med titlen "Radiographic methods for assessment of mandibular third molars before surgical intervention" omfatter 118 sider og bygger på følgende fire artikler:

- I. Gjørup H, Kjaer I, Sonnesen L et al. Craniofacial morphology in patients with hypophosphatemic rickets: A cephalometric study focusing on differences between bone of cartilaginous and intramembranous origin. *Am J Med Genet A* 2011;155A: 2654-60.
- II. Gjørup H, Kjaer I, Sonnesen L et al. Morphological characteristics of frontal sinus and nasal bone focusing on bone resorption and apposition in hypophosphatemic rickets. *J Orthod Craniofac Res* 2013;16:246-55.
- III. Gjørup H, Sonnesen L, Beck-Nielsen SS et al. Upper spine morphology in hypophosphatemic rickets and healthy controls: A radiographic study. *Eur J Orthod* 2014; 36:217-25.
- IV. Gjørup H, Kjaer I, Beck-Nielsen SS et al. A radiological study on intra- and extra-cranial calcifications in adults with X-linked hypophosphatemic rickets and associations with other enthesopathies and childhood medical treatment. *Orthod Craniofac Res* 2014; submitted.

Forsvar

Den afsluttende forelæsning med titlen "The morphology of the cranium and the cervical vertebral column in patients with hypophosphatemic rickets" fandt sted den 28. marts 2014 på Institut for Odontologi, Aarhus Universitet.

Bedømmelsesudvalget bestod af: professor, over tandlæge Jan Huggare, Institutionen för Odontologi, Karolinska Institutet, Stockholm, professor, overlæge Kim Brixen, Klinisk Institut, Syddansk Universitet, Odense, og klinisk lektor, overlæge Annette Haagerup, Center for Sjældne Sygdomme, Aarhus Universitetshospital, Skejby (formand).

Vejledere for projektet var professor, dr.odont., ph.d. Dorte Haubek (hovedvejleder), Sektion for Pæodonti, Institut for Odontologi, Aarhus Universitet, og lektor, dr.odont., ph.d. Liselotte Sonnesen, Afdeling for Ortodonti, Odontologisk Institut, Københavns Universitet.

Undersøgelserne var økonomisk støttet af Calcinfonden og DOFT's Forskningskonto.

Et eksemplar af afhandlingen kan rekvireres ved henvendelse til forfatteren, e-mail: hangjo@rm.dk.