

Familiær hypofosfatæmisk vitamin D-resistent rachitis

Generel sygdomsbeskrivelse og præsentation af to patienttilfælde

Gro Haukali og Birthe Vange

Hypofosfatæmisk vitamin D-resistent rachitis nedarves som oftest kønsbundet dominant. Lidelsen er karakteriseret ved rakiske forandringer i knogler og tænder. I artiklen beskrives de kliniske forandringer der ses ved sygdommen, dels på basis af litteraturen, dels illustreret ved to patienttilfælde fra henholdsvis Tandlægeskolen i Århus, Afdeling for Samfundsodontologi og Pæodonti, og Rosenholm Kommunale Tandpleje.

Artiklen er et sammendrag af en gennemgående opgave udført som led i den kommunale tandplejes efteruddannelse. Vi har med offentliggørelsen af denne artikel ønsket at videreformidle den viden vi har samlet om denne sjældne lidelse, og at fremhæve børnetandlægens rolle som medvirkende i den tidlige diagnostik, især ved de sporadisk opståede tilfælde.

Hypofosfatæmisk vitamin D-resistent rachitis (HVDRR) er en arvelig sygdom, som er karakteriseret ved hypofosfatæmi og hyperfosfaturi pga. nedsat renal tubulær reabsorption af uorganisk fosfat. Hypofosfatæmien medfører rakiske forandringer i knogler og tænder. Klinisk viser det sig som knogledeformiteter, vækst- og tanddannelsesforstyrrelser. De dentale fund er ofte karakteristiske og kan være det første kliniske tegn på sygdommen. Typisk ses store pulpakamre og spontane lukkede pulpitter, uden tegn på caries eller forudgående traume.

Sygdommen blev første gang beskrevet af Albright *et al.* i 1937 (1), og arvegangen blev kortlagt af Winters *et al.* i 1958 (2). Det odontologiske billede blev først beskrevet af Harris & Sullivan i 1960 (3).

HVDRR er beskrevet som værende den mest almindelige form for »engelsk syge« i de industrialiserede lande i dag (4), og hyppigheden anslås til at være ca. 1:25.000 (5).

Litteraturgennemgang

Genetiske forhold

Arvegangen for HVDRR er X-bundet dominant. Prævalensen er ens hos begge køn, men sygdomsbilledet er oftest mere alvorligt hos drenge pga. Lyons hypotese (2,6). Den genetiske defekt skyldes en mutation i region Xp22.1-22.2.

Autosomt recessive og sporadisk opståede tilfælde er beskrevet (7).

Patogenese

Gendefekten medfører fejl i fosfattransporten i nyretubuli. Dette reducerer reabsorptionen, hvilket fører til hypofosfatæmi og hyperfosfaturi. Blodværdierne for kalcium og PTH er normale; det samme er niveauet for aktivt vitamin-D. Alkalisk fosfatase er sædvanligvis noget forhøjet (5).

Generelt sygdomsbillede

Der ses generelt en nedsat legemshøjde, hvilket skyldes at underekstremiteterne er forkortede, mens truncus er af normal størrelse. De forkortede underekstremiteter hænger sammen med at patienterne oftest er hjulbenede. Hjulbenetheden opstår omkring det tidspunkt hvor børnene begynder at gå. Det skyldes at knoglerne er dårligt mineraliserede og derfor deformeres pga. legemsvægten. Foruden hjulbenethed resulterer det i en vraltende gang og en dysproportional statur.

Vækstkurverne og den pubertale vækstspurt følger det normale mønster, og der er ingen signifikante forskelle på knoglealder og kronologisk alder, men gennemsnitshøjden er ca. 2 SD under gennemsnitshøjden for normale individer (8).

Andre tegn på sygdommen er forstørrede håndled og ankler. Dette skyldes en udvidelse af det epifysielle område i en-

den af de lange rørkogler. Knogleprotuberanser ved tilhæftningsstederne for de store muskler er også et hyppigt fund hos disse patienter. Der er normalt intellekt.

Radiologiske forandringer

Karakteristiske radiologiske fund hos HVDRR-patienterne er udvidede kraniesuturer og grov trabekelstruktur af knoglerne. I den sene barndom og i voksenlivet viser skafterne af de lange rørkogler en fortykket lamina corticalis. Paradoksalt nok forøges den totale knoglemasse ofte med alderen, og hastigheden af knogle-turnover stiger (9). Med alderen opstår der tendens til ossifikation af sener, ligamenter og ledkapsler. Det betyder at ledmobiliteten nedsættes, især i hofter og skuldre. Desuden opstår der problemer i form af låsning af knæene samt smerter i disse.

Mange patienter har kliniske og radiologiske tegn på osteoarthritis (9).

Kraniofaciale forandringer

Der er forøget længde af kraniet og forøget tykkelse af kalvarieknoglerne; det viser sig som en frontal og occipital fremhvelving af hovedet.

Dentale forandringer

Det odontologiske billede ved HVDRR viser et klinisk normalt tandsæt med overensstemmelse mellem dental alder og kronologisk alder (4).

Karakteristisk ses spontant opståede periapikale abscesser, uden tegn på caries eller forudgående traume af de involverede tænder. De spontant opståede periapikale abscesser ses både i den primære og den permanente dentition; dog er problemet oftest mest udbredt i det primære tandsæt (7).

Røntgenologisk ses forstørrede pulpakamre med pulpahorn der undertiden strækker sig til emalje-dentin-grænsen. Dentinen ses dækket af et tyndt lag normal emalje. Lamina dura kan være utydelig eller fraværende (10).

Histologiske forandringer

Histologisk ses interglobulær dentin, en bred prædentinzone samt defekter i dentintubuli (11). Dentinen er typisk tynd og består af dråber af dårligt mineraliseret dentin, med kalkosferitter adskilt af brede, uregelmæssige zoner af interglobulær dentin.

To mulige forklaringsmodeller til den globulære dentin er foreslået (12,13):

1. Odontoblasternes evne til at danne dentin er nedsat.
2. Den dentinogene substans, der er dannet af normale odontoblaste, kan blive påvirket af for lavt serumfosforindhold.

Ætiologien bag de nekrotiske pulpaer der medfører apikale abscesser, antages at være okklusalt slid eller demineralisering af den tynde emalje. Via fine kanaler i den dårligt mineraliserede dentin opstår mulighed for bakteriel indvækst i pulpa. Pga. de forstørrede pulpakamre med de udstrakte pulpahorn vil slid af emaljen kunne resultere i blottæggelse af pulpa med direkte kontakt til mundhulen og efterfølgende infektion. Imidlertid ser man også abscesser på klinisk normalt udseende tænder. Forklaringen på dette fænomen kunne være at emaljen indeholder mikrosprækker, eller at der er strukturelle defekter i emaljen på submikroskopisk niveau (14).

Undersøgelser har vist øget forekomst af taurodonti af permanente første- og andenmolarer samt ektopisk lejrede hjørnetænder; oftest hos patienter af hankøn, som er hårdest angrebet af sygdommen (4).

To patienttilfælde

Patient nr. 1

Patienten er en nu syvårig dreng, der som treårig (Fig.1A) blev henvist fra et sygehus mhp. medvirken ved behandlingsplanlægning. Den primære årsag til henvisningen var tandproblemer. Diagnosen hypofosfatæmisk rachitis var blevet stillet ved 2 år og 5 mdr.

Generelt – Årsagen til forældrenes henvendelse til egen læge var bekymringen over at drengen i en alder af 19 mdr. ikke kunne gå. Storesøster gik da hun var 16 mdr. Både graviditet og fødsel blev beskrevet som ukomplicerede, med en fødselsvægt på 4.200 g og en fødselslængde på 54 cm. Der observeredes normal psykisk udvikling, men motorisk sen gang. Ingen finmotoriske problemer. Der var forøget hovedomfang, bådformet kranium og lidt hvælvet pande. Længdevækst over gennemsnit frem til 1/2-års-alder, herefter gradvis deviation til ned under 3% percentilen. Tiltagende krumning af underekstremiteter med vraltende gang. Begyndte at gå i en alder af 20 mdr.

Medicinske fund – Laboratoriefund viste lav serumfosfatværdi, normal serumkalciumværdi og PTH samt forhøjet alkalisk fosfatase. Samtidigt fandtes den tubulære renale reabsorption af fosfat abnormt lav – alt foreneligt med HVDRR. Fra alderen 2 år og 5 mdr. indledtes den medicinske behandling med daglig tilførsel af Etalpha »Leo« og fosfatmikstur. Der var god accept af behandlingen, og blodprøvetallene blev normaliserede.

Røntgenbilleder af over- og underekstremiteter viste brede metafysler. Underekstremiteterne var meget krumme med coxa vara og genua vara. Der var let øget lændelordose. Der foretoges røntgenkontrol af underekstremiteter årligt, og af-



Fig. 1. Patient nr. 1. A: Foto af patienten som treårig. B: Profilmfoto af patienten som treårig og C: som syvårig.

Fig. 1. Patient No. 1. A: Photo of the patient at three years of age. B: Profile photo of the patient at three years and C: at seven years of age.

standen mellem knæene målt; da denne har udviklet sig positivt, er der for nærværende ingen planer om operativt indgreb.

Kraniofaciale forandringer - Kraniet var præget af en udtalt dolikocefali (langskalle) med frontal og occipital bossing. Maksillen var let retrognat (Fig. 1B og C). Der sås brede kraniesuturer på kranierøntgenoptagelser.

Dentale forandringer - Dentalstadium DS1,M1. Alle tænder på nær tredjemolarer var anlagt. Der sås taurodonti af 6 ± 6 . $3+3$ var ektopisk lejrede. Der var ekstraheret seks primære tænder pga. lukkede pulpitter, den første (+01) ved 3 år og 3 mdr.

Fire primære molarer var ekstraheret pga. caries; de øvrige var blevet forsynet med stålkroner. Det fremgår ikke af journalen om der havde været/var emaljehypoplasier på de primære molarer. Da den første permanente molar brød frem, blev der taget et bitewing røntgenbillede, som viste store mesiale pulpahorn strækkende sig til emalje-dentin-grænsen. Som følge heraf blev alle fire førstemolarer ved frembrud profylaktisk forsynet med Rocky Mountain-stålkroner (Fig. 2 og 3).

Patient nr. 2

Patienten var en nu 18-årig mand, som havde modtaget tandbehandling i den kommunale tandpleje siden 1987. Han



Fig. 2. Patient nr. 1. Panoramadiagram af patienten som syvårig. Der ses meget store pulpacava og taurodonti regio 6 ± 6 .

Fig. 2. Patient No. 1. Panoramic radiograph of the patient at seven years of age. Taurodontism and huge pulp chambers are seen in all four first permanent molars.



Fig. 3. Patient nr. 1. Intraoralt foto af patienten som syvårig.

Fig. 3. Patient No. 1. Intraoral photo of the patient at seven years of age.

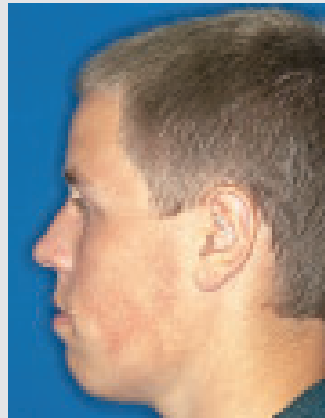
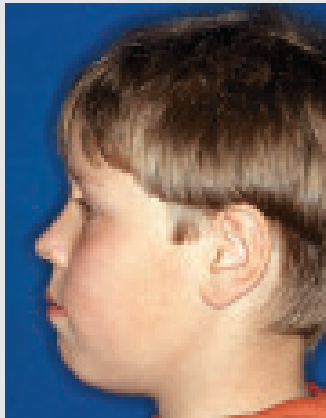


Fig. 4. Patient nr. 2. A: Patienten ca. 18 mdr. gammel. B: Profilmfoto af patienten som tolvårig og C: som syttenårig.

Fig. 4. Patient No. 2. A: The patient at 18 months of age. B: Profile photo of the patient at twelve years and C: at seventeen years of age (B).

havde endvidere gået til kontrol på Tandlægeskolen i Århus, hvorfra han blev udskrevet i maj 2002.

Diagnosen HVDRR blev stillet da patienten var ca. 1½ år gammel (Fig. 4A). Der var tale om en arvelig form af sygdommen, idet der sås en familiær linje med X-bundet dominant arvegang.

Generelt – Der sås nedsat højde. Patienten måler i dag 167 cm, som er ca. to standarddeviationer under gennemsnitsværdien for normale individer. Underekstremiteterne er forkortede, og der optræder let hulbenethed.

Patienten har gennemgået tre ortopædkirurgiske operationer hidtil mhp. korrektion af underekstremiteterne. Det drejer

sig om en operation i hvert lårben og en i højre skinneben. Han er indstillet til reoperation af højre lårben pga. recidiv.

Kraniofaciale forandringer – Profilmfoto fra 1996, da patienten var 12 år, viser en anelse frontal og occipital fremhvelving (Fig. 4B). Røntgencefalometrisk lateraloptyagelse ved samme alder viser fortykkelse af kranieknoglerne. På profilmfoto fra 2002 ses normal hovedform (Fig. 4C).

Medicinsk – Patienten er, siden diagnosen blev stillet, blevet behandlet med en kombination af fosfat og Etalpa »Leo«, som er en vitamin D-analog. Den medicinske behandling er livslang.

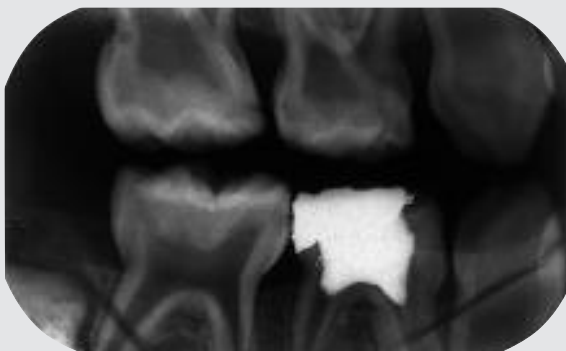


Fig. 5. Patient nr. 2. Bitewing-optagelse af patienten som fireårig. Bemærk de meget store pulpahuler og pulpahorn, der strækker sig mod emalje-dentin-grænsen.

Fig. 5. Patient No. 2. Bitewing radiograph of the patient at four years of age. Note the large pulp chambers and pulp horns expanding against the enamelodentinal junction.



Fig. 6. Patient nr. 2. Intraoralt foto af patienten som syttenårig.

Fig. 6. Patient No. 2. Intraoral photo of the patient at seventeen years of age.

Det odontologiske billede – Alle primære tænder var anlagt. Eruptionen foregik til normal tid med overensstemmelse mellem dentalalder og kronologisk alder. Tænderne var klinisk normale uden emaljehypoplasier.

Røntgenologisk sås forstørrede pulpahuler med pulpahorn som strakte sig til emalje-dentin-grænsen (Fig. 5). Dentinen var omgivet af et tyndt lag emalje.

Mange primære tænder blev ekstraheret pga. pulpitter/abscesser, opstået i intakte tænder, eller tænder der tidligere var behandlet med små fyldninger pga. caries.

Fig. 6 illustrerer patientens tandstatus i 17-års-alderen. Alle permanente tænder er anlagt inklusive 8±8, og patienten er i dentalstadiet DS4,M2. 5+5 har mindre emaljehypoplasier. Emaljeopaciteter ses i regio 5,4+2,5. Der er begyndende slid i regio 4,3+3,4.

De sagittale molarrelationer er normale. Hjørnetandsrelationen i højre side er let distal, mens den er neutral i venstre side. Vertikalt er der let åbent bid i frontregionen. Let trangstilling regio ±2.

Der er ingen subjektive symptomer bortset fra at tænderne er meget følsomme over for temperaturpåvirkninger.

Behandlingen af patientens permanente tandsæt har været af profylaktisk karakter mhp. at undgå caries, erosioner og slid. Dog er emaljehypoplasierne i 5+5 behandlet med glas-ionomercement; 6±6 er ligeledes blevet lakeret med glas-ionomercement. Der er fremstillet en hård bidskinne, efter at et begyndende slid af emaljen blev diagnosticeret.

Diskussion

HVDRR optræder hovedsagelig i to former, dels en arvelig med X-bundet dominant arvegang, dels en sporadisk opstået form. Tilfælde nr. 1 kan henføres til den sporadisk opståede form og kan forklares ved en frisk mutation, idet der i modsætning til tilfælde nr. 2 ikke fandtes nogen familiær forhistorie.

Der ses god overensstemmelse mellem litteraturens beskrivelse af forandringerne ved HVDRR og sygdomsbillederne hos de to patienter.

Det generelle sygdomsbillede er karakteriseret af en nedsat legemshøjde med forkortede underekstremiteter, men normal størrelse af truncus. Der ses hjulbenethed, og hos patienten i tilfælde nr. 1 en udtalt dolikocefali med frontal og occipital *bossing*. En let frontal og occipital fremhvelving med fortykkede kalvarieknogler sås på et tidligere tidspunkt i tilfælde nr. 2, men et nyere profilfoto viser normal hovedform.

De dentale forandringer er karakteriseret af tænder med store pulpahuler og pulpahorn, som strækker sig mod emalje-dentin-grænsen. Hos drengen i tilfælde nr. 1 viste 6±6 endvidere udtalt taurodonti.

Begge patienter havde fået ekstraheret mange primære tænder pga. pulpitter/abscesser.

Patient nr. 2, som nu er 18 år gammel, har ikke haft pulpa-komplikationer i det permanente tandsæt, hvilket må antages at skyldes en tidlig diagnostik af sygdommen og dermed tidligt indsat medicinsk behandling, idet det er beskrevet i litteraturen at dentin dannet efter tilførsel af fosfat vil udvikle sig normalt (12). Tandbehandlingen har taget sigte på at undgå caries, slid og erosioner.

Sygdommen har en alvorligere karakter hos patient nr. 1 end hos patient nr. 2; det gælder såvel påvirkningen af knogle- som tandvæv. Dette kan skyldes den senere diagnostik og dermed senere iværksatte medicinske behandling hos patient nr. 1, men litteraturen beskriver også at der er stor variabilitet i alvorlighedsgraden af sygdommen blandt mænd.

HVDRR er en kronisk sygdom, som fortsætter i det voksne liv, og som foruden de fysiske gener ofte giver store psykosociale problemer (15).

Karakteristisk for HVDRR er at den påvirker udviklingen af de ossøse væv, hvilket fører til forandringer i såvel knoglerne som tænderne. Det er vigtigt for tandlægen at have et generelt kendskab til hvilke strukturer der er involveret ved forskellige syndromer, for derved at få mistanke om evt. tilstedeværelse af et sådant og dermed kunne bidrage til tidlig diagnostik og behandling af patienterne. For HVDRR kan det være tidlige dysmorfologiske træk af kalvariet, korte underekstremiteter med hjulbenethed eller pludseligt opståede pulpitter/abscesser uden forudgående caries eller traume.

Tidlig diagnostik af syndromer er forbedret meget de senere år takket være genetikologien. En blodprøve af patienten kan analyseres specifikt for det mistænkte gen og kan derved i mange tilfælde bekræfte eller afkræfte tilstedeværelsen af den mistænkte sygdom.

Tak rettes til professor, dr.odont. *Sven Kreiborg*, som har været vores vejleder på såvel opgaven som på denne oversigtsartikel.

English summary

Familial hypophosphatemic vitamin D resistant rickets. Review of literature and report of two cases

Familial hypophosphatemic vitamin D resistant rickets (HVDRR) is characterized by persistent hypophosphatemia and hyperphosphatemia associated with decreased renal tubular reabsorption of inorganic phosphate. There is moderate growth deficiency and bowing of the legs. The dental abnormalities are characterized by enlarged pulp chambers with pulp horns that extend to the amelodentin junction. Structural investigations of rachitic teeth have revealed the presence of large areas of interglobular dentin and calcospherites. Be-

cause of these defects, any abrasion or attrition of the enamel layer could result in exposure of the pulp chambers to oral fluids and subsequently to infection. Characteristic dental features of HVDRR are multiple dental abscesses in teeth without caries defects or traumas.

The inheritance of the disease is in most patients X-linked dominant, but autosomal recessive and sporadic forms of the disease have also been reported. Males are more severely affected than females. Two cases, one of a seven-year-old boy and one of an 18-year-old male with HVDRR are presented.

Litteratur

1. Albright F, Butler AM, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. *Am J Dis Child* 1937; 54: 529-47.
2. Winters RW, Graham JB, Williams TF, McFalls VW, Burnett CH. A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D resistant rickets with a review of the literature. *Medicine* 1958; 37: 97-142.
3. Harris R, Sullivan HR. Dental sequelae in deciduous dentition in vitamin D resistant rickets. *Aust Dent J* 1960; 5: 200-3.
4. Seow WK, Needleman HL, Holm IA. Effect of familial hypophosphatemic rickets on dental development: a controlled, longitudinal study. *Pediatr Dent* 1995; 17: 346-50.
5. Rasmussen P, Raadal M. Kalciumstoffskiftet, rakitt og tannutvikling. *Nor Tannlegeforen Tid* 2001; 111: 328-35.
6. McWhorter AG, Seale S. Prevalence of dental abscess in a population of children with vitamin D-resistant rickets. *Pediatr Dent* 1991; 13: 91-6.
7. Goodman JR, Gelbier MJ, Bennett JH, Winter GB. Dental problems associated with hypophosphatemic vitamin D resistant rickets. *Int J Paed Dent* 1998; 8: 19-28.
8. Steendijk R, Hauspie RC. The pattern of growth and growth retardation of patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: a longitudinal study. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 422-7.
9. Yamamoto T. Diagnosis of X-linked hypophosphatemic vitamin D resistant rickets. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 499-502.
10. Fadavi S, Rowold E. Familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: review of the literature and report of case. *J Dent Child* 1990; 57: 212-5.
11. Abe K, Ooshima T, Lily TSM, Yasufuku Y, Sobue S. Structural deformities of deciduous teeth in patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 191-8.
12. Larmas M, Hietala E-L, Similä S, Pajari U. Oral manifestations of familial hypophosphatemic rickets after phosphate supplement therapy: a review of the literature and report of case. *J Dent Child* 1991; 58: 328-34.
13. Murayama T, Iwatsubo R, Akiyama S, Amano A, Morisaki I. Familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: Dental findings and histological study of teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 310-6.
14. Hillmann G, Geurtsen W. Pathohistology of undecalcified primary teeth in vitamin D-resistant rickets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 218-24.

15. Berndt M, Ehrlich JHH, Lazovic D, Zimmerman J, Hillman G, Kayser C, et al. Clinical course of hypophosphatemic rickets in 23 adults. *Clin Nephrol* 1996; 45: 33-41.

Forfattere

Gro Haukali, afdelingstandlæge, klinisk lærer
Århus Kommunale Tandpleje og Afdeling for Pæodonti og Samfundsodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Aarhus Universitet

Birthe Vange, tandlæge
Rosenholm Kommunale Tandpleje