

ABSTRACT

I denne artikel præsenteres "Unike Tenner" (uniketenner.no) – et netsted for sjældne diagnoser med manifestationer i mundhulen. Globalt estimeres det, at op til en halv milliard mennesker har en sjælden diagnose, og stadig flere lever længere end tidligere med diagnosen. Mange sjældne diagnoser har manifestationer i mundhulen eller systemiske tilstande, som kræver tilpasninger ved tandbehandling. "Unike Tenner" er udviklet med henblik på at støtte tandplejepersonale ved møde med disse personer – både i tilfælde med en kendt sjælden diagnose og med usædvanlige orale fund uden kendt diagnose.

EMNEORD

Clinical decision support systems | rare diseases | mouth



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:
OLE RASMUS THEISEN
olerasmus.theisen@tako.no

Et netsted til hjælp for tandlæger ved sjældne diagnoser

OLE RASMUS THEISEN, tandlæge, Nasjonalt kompetansesenter for oral helse ved sjældne diagnoser – TAKO-senteret, Lovisenberg Diakonale Sykehus

TIRIL BERGGREN, tandlæge, Nasjonalt kompetansesenter for oral helse ved sjældne diagnoser – TAKO-senteret, Lovisenberg Diakonale Sykehus

Accepteret til publikation den 6. december 2024

[Online før print]

PERSONER MED SJÆLDNE DIAGNOSER besøger formentlig tandklinikken i lige så stor grad som andre. Tandplejepersonale kan imidlertid føle, at disse diagnoser ligger uden for deres kompetenceområde. Netstedet uniketenner.no – uniqueteeth.net – er udviklet for at give tandplejepersonale viden om sjældne diagnoser og relevante hensyn. Søgeværktøjet på netstedet gør det muligt at knytte sjældne kliniske fund til mulige diagnoser, når der ikke foreligger en diagnose.

PRÆSENTATION AF EMNET

Sjældne diagnoser og sundhedssektoren

Definitionen på en sjælden diagnose varierer. I Norge og i de fleste EU-lande regnes en diagnose som sjælden, hvis færre end 1 pr. 2.000 i befolkningen er ramt. Dette udgør 5,9 % af befolkningen ifølge konservative estimater – eller over 482 millioner personer på globalt plan (1). I Danmark er prævalensen af sjældne diagnoser defineret som færre end 1-2 pr. 10.000 – eller omtrent 1 % af befolkningen (2). Antallet af kendte tilfælde er ofte betydeligt lavere end antallet af faktiske tilfælde (3). Uafhængigt af afgrænsningen oplever mange med sjældne diagnoser afvisning og manglende forståelse fra sundhedspersonale (4). Ukorrekte diagnoser kan forsinke forebyggende tiltag, føre til fejlbehandling og reducere livskvaliteten (5,6).

Diagnoseoversigt

Diagnoseoversigten på netstedet uniketenner.no dækker foreløbig 200 tilstande. Den beskriver generelle fund og oriente-

rer kort om diagnostik og behandling, synonymer, genetik og arv, mundhulefund, samt hvad man i tandplejen bør være opmærksom på. De 200 tilstande er udvalgt fra publicerede oversigter over diagnoser med forskellige typer af mundhuleaffektioner eller kraniofaciale anomalier. De mest hyppige sjældne diagnoser prioriteres højest, men også relevante, meget sjældne tilstande er inkluderet for at give et helhedsbillede af diagnosespektret. Udvalget afspejler variationen i tilgængelige data og danner grundlaget for et transparent og funktionelt værktøj, som kan håndtere forskellige tilstande, der efterhånden føjes til.

Synonymer

Mange sjældne diagnoser har flere synonymer. Diagnoseoversigten tillader søgning efter alle synonymer, hvilket gør det lettere at identificere diagnoser uafhængigt af, hvilken betegnelse den berørte person, litteraturen eller andre behandlere anvender. Hovednavnene i diagnoseoversigten er baseret på terminologien i den europæiske netportal for sjældne diagnoser, orpha.net.

Genetik og arv

Omtrent 80 % af de sjældne diagnoser er genetiske. Oversigten viser, hvilket gen eller hvilke gener der knyttes til diagnosen samt den forventede arvegang, hvilket forenkler kortlægningen af familieanamnesen. Fx forårsages skeletdysplasien kleidokraniel dysplasi af en patogen *RUNX2* genvariant i otte ud af 10 tilfælde. Diagnosen følger autosomal dominant arvegang, hvilket vil sige, at hvert barn har 50 % sandsynlighed for at arve genvarianten og dermed diagnosen.

klinisk relevans

Sjældne diagnoser er ofte komplekse og kan kræve en anden tilgang end den konventionelle, også ved tandbehandling. Forebyggende tiltag og reduktion af risiko for komplikationer er afgørende, da der som regel hverken findes behandlinger, som kurerer diagnosen, eller tilpassede behandlingsprotokoller. Netstedet uniketenner.no er et gratis, åbent tilgængeligt værktøj, som støtter tandplejepersonale ved møde med personer med sjældne diagnoser i klinikken.

kraniel dysplasi af en patogen *RUNX2* genvariant i otte ud af 10 tilfælde. Diagnosen følger autosomal dominant arvegang, hvilket vil sige, at hvert barn har 50 % sandsynlighed for at arve genvarianten og dermed diagnosen.

Orale fund

Mundhuledelen af diagnosebeskrivelsen redegør for fund, som er beskrevet i litteraturen. Litteraturgrundlaget for orale fund ved sjældne diagnoser er ofte yderst begrænset. Et eksempel på orale fund ved den sjældne diagnose X-bundet hypofosfatæmi er abscesser og fistler i ubehandlede og tilsyneladende sunde tænder. ▶

Udvalgte sjældne diagnoser med orale manifestationer



Fig. 1. Ansigtsillustrationer af fem sjældne diagnoser, hvor mundhulefund er karakteristiske. **A.** Hypohidrotisk ektodermal dysplasi. **B.** Osteogenesis imperfecta type III. **C.** Oculo-facio-cardio-dentalt syndrom. **D.** Prader-Willi syndrom. **E.** Kleidokraniel dysplasi. Illustrationer: Malin Bernas-Theisen, TAKO-senteret.

Fig. 1. Facial illustrations of five rare disorders where oral manifestations are characteristic. **A.** Hypohidrotic ectodermal dysplasia. **B.** Osteogenesis Imperfecta type III. **C.** Oculo-Facio-Cardio-Dental syndrome. **D.** Prader Willi syndrome, and **E.** Cleidocranial Dysplasia. Illustrations: Malin Bernas-Theisen, TAKO-centre.

Hvad tandplejepersonale bør være opmærksom på

Dette inkluderer især relevante anbefalinger som i nedenstående eksempler:

- Metronidazol skal undgås ved Cockayne syndrom på grund af risiko for alvorlige leverkomplikationer (7).
- Antibiotikumprofylakse anbefales før tandbehandling, som involverer blødning, ved Oslers sygdom på grund af risiko for hjerneabscesser (8).
- Ved Ehlers-Danlos syndrom kan lokalanalgesi have reduceret effekt (9).

Konventionel tandbehandling er ofte korrekt også ved sjældne diagnoser. Men ved mange diagnoser er det vigtigt at sætte ind med forebyggende tiltag på et tidligt tidspunkt for at forhindre sygdomsudvikling, som senere kan blive mere udfordrende at behandle.

Søgeværktøj

Tandplejen har en unik position i samfundet, ved at vi regelmæssigt følger sundhedstilstanden hos et bredt udvalg af befolkningen. En stor andel af udiagnosticerede sjældne tilstande (3) understreger behovet for værktøj, som kan hjælpe med at udrede usædvanlige fund. Sådanne fund kan være tydelige for den, det drejer sig om, og kan give værdifuld information til en observant behandler.

I søgeværktøjet har vi registreret 127 forskellige fund kategoriseret som mundhule, hoved/hals og generelt. Disse er letforståelige, enkelt definerede og findes i menuerne eller kan

søges i fritextfeltet. De fleste af fundene er knyttet til såkaldte "termer" fra den omfattende Human Phenotype Ontology (HPO), et system udviklet til beskrivelse af fænotyper (kliniske udtryk ved genetiske tilstande) i hele kroppen (10).

Fundene klassificeres for hver diagnose som forventede eller støttende. Forventede fund har stærk sammenhæng med diagnosen eller er korreleret med diagnosen og meget sjældne i normalbefolkningen. Støttende fund har en svagere korrelation baseret på fund i litteraturen eller er utydelige eller asymptomatiske for personen, som har diagnosen. Hvert enkelt registreret fund ved en diagnose er knyttet til en fagfælle vurderet publikation, som beskriver fundet hos et antal personer. Modellen er transparent og kan opdateres og udvikles ved ny viden.

Når brugeren vælger fund i søgeværktøjet, knyttes disse til diagnoser, hvor fundene er forventede. Støttende fund bruges som ekstra information, men vægtes ikke i modellen. Diagnoserne med flest forventede fund rangeres øverst. Klinikeren kan vurdere de mest sandsynlige diagnoser op imod de øvrige fund og anamnesen. Modellen kræver minimum ét mundhulefund for at generere resultater i listen over mulige diagnoser.

En enkel model

Modeller, selv enkle og uperfekte, giver typisk bedre vurderinger end eksperter inden for alle undersøgte fagområder. Årsagen til dette er fraværet af en række forskellige faktorer, som påvirker mennesker, når vi foretager vurderinger (10). Sjældne fund er desuden udfordrende at kommunikere for mange klinikere,

Udvalgte fund ved oculo-facio-cardio-dentalt syndrom

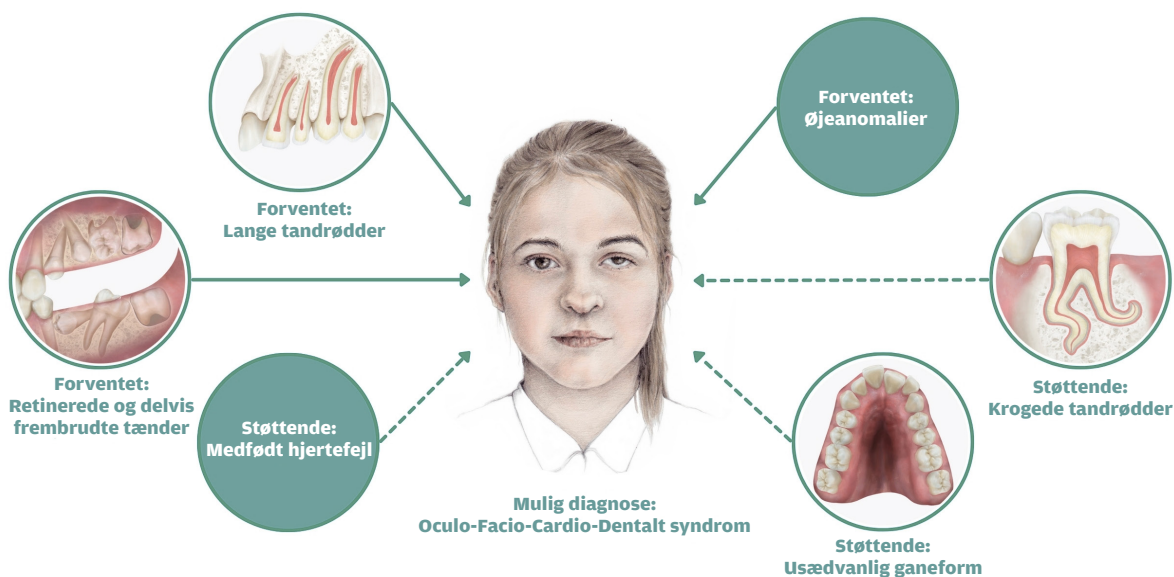


Fig. 2. Udvalgte forventede og støttende fund korreleret med diagnosen er systematisk registreret i henhold til data hentet fra fagfællebedømt litteratur. Illustrationer: Malin Bernas-Theisen, TAKO-senteret.

Fig. 2. Selected expected and supportive manifestations correlated with the diagnosis are systematically registered according to data from the available peer-reviewed literature. Illustrations: Malin Bernas-Theisen, TAKO-centre.

og studier viser, at tidspres, som jævnligt forekommer i mange tandklinikker, medfører flere diagnostiske fejlvurderinger (11).

Modellen vurderer kun, hvilke diagnoser der er korreleret med et specifikt fund. Den yderligere tillægsværdi af mere avancerede modeller er begrænset, når datagrundlaget er svært, som det typisk er ved sjældne diagnoser (10,12).

DISKUSSION

Gør klinikerne bevidst om sjældne diagnoser

Aktiv anvendelse af enkle, netbaserede kliniske støtteværktøjer kan styrke vidensgrundlaget for vurderinger i klinikken. Et studie viste fx, at anvendelse af et sådant værktøj ved tandtraumer på primære tænder hævede det teoretiske niveau for tandlægestuderende på sidste år til specialiststandard (13).

Koordinering med centre for sjældne diagnoser

Personer med usædvanlige fund eller en sjælden diagnose kan henvises til odontologiske videnscentre i København, Aarhus og Oslo, hvor diagnoser og fund registreres, og der eventuelt henvises videre til genetisk udredning. Forskningen koordineres med andre nationale og internationale centre. Systematisk

registrering øger forståelsen af diagnoserne og kan være første skridt mod udvikling af behandlinger. Orphan drug designation i EU tilskynder til udvikling af lægemidler for sjældne diagnoser (14). Det første trin i en sådan udviklingsproces er at identificere personer med en diagnose. Dette kan kun opnås ved godt samarbejde mellem forskellige dele af sundhedssektoren.

Bevidsthed om sjældne diagnoser

Øget opmærksomhed og viden om diverse diagnoser vil gøre tandplejen tryggere for personer med sjældne diagnoser. Når udredning leder til en diagnose, vil patientnetværk give mulighed for erfaringsudveksling og samfundsengagement, som gavner flere.

KONKLUSION

Personer med usædvanlige fund i mundhulen og sjældne diagnoser knytter odontologi og oral sundhed sammen med genetik og medicin. "Unike Tenner" kan være et skridt på vejen mod at kunne tilbyde en mere persontilpasset behandling, som er både tryggere og mere effektiv. Selvom datagrundlaget er begrænset, kan en enkel model og løsning være af værdi for både behandler og patient. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

UNIQUE TEETH: A WEB BASED TOOL FOR THE DENTIST IN RARE DIAGNOSES

This article presents Unique Teeth (uniqueteeth.net) – a web portal for rare disorders with oral manifestations. Global estimates suggest that up to half a billion people are affected by a rare disorder. Increasingly, many are living longer with their

conditions. Many of these disorders present with oral manifestations or medical conditions necessitating adjustments in dental management. Unique Teeth was created to support dental professionals when treating individuals with known rare disorders – or undiagnosed individuals with unusual oral clinical findings.

LITTERATUR

1. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet* 2020;28:165-73.
2. SUNDHEDSSTYRELSEN. Evaluering af den nationale strategi for sjældne sygdomme. (Set 2024 september). Tilgængelig fra: URL: https://sundhedsstyrelsen.dk/-/media/Udgivelser/2023/Sjaeldne-sygdomme/Evaluering-af-den-Nationale-Strategi-for-Sjaeldne-Sygdomme-_2022_.ashx
3. Jordan DM, Vy HMT, Do R. A deep learning transformer model predicts high rates of undiagnosed rare disease in large electronic health systems. (Set 2024 december). Tilgængelig fra: URL: <http://dx.doi.org/10.1101/2023.12.21.23300393>
4. Friedlander L, Berdal A, Cormier-Daire V et al. Determinants of dental care use in patients with rare diseases: a qualitative exploration. *BMC Oral Health* 2023;23:413.
5. EURORDIS. The voice of 12,000 patients. Experiences and expectations of rare disease patients on diagnosis and care in Europe. (Set 2024 september). Tilgængelig fra: URL: <https://www.eurordis.org/publications/the-voice-of-12000-patients/>
6. Kliegman RM, Bordini BJ, Basel D et al. How doctors think: common diagnostic errors in clinical judgment-lessons from an undiagnosed and rare disease program. *Pediatr Clin North Am* 2017;64:1-15.
7. Wilson BT, Strong A, O'Kelly S et al. Metronidazole toxicity in Cockayne syndrome: a case series. *Pediatrics* 2015;136:e706-8.
8. White AJ, Marmor I, Peacock KM et al. Brain abscess and stroke in children and adults with hereditary hemorrhagic telangiectasia: analysis of a large national claims database. *Neurology* 2023;100:e2324-30.
9. Lepperdinger U, Zschocke J, Kapferer-Seebacher I. Oral manifestations of Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2021;187:520-6.
10. Kahneman D, Sibony O, Sunstein CR. Noise: a flaw in human judgment 1st ed. New York: Little, Brown, Spark, 2021;155-71.
11. Plessas A, Nasser M, Hanoch Y et al. Impact of time pressure on dentists' diagnostic performance. *J Dent* 2019;82:38-44.
12. Kahneman D, Klein G. Conditions for intuitive expertise: a failure to disagree. *Am Psychol* 2009;64:515-26.
13. Machado JP, Lam X, Chen J-W. Use of a clinical decision support tool for the management of traumatic dental injuries in the primary dentition by novice and expert clinicians. *Dent Traumatol* 2018;34:120-8.
14. Micallef J, Blin O. Orphan drug designation in Europe: a booster for the research and development of drugs in rare diseases. *Therapie* 2020;75:133-9.