

Tanddannelsesforstyrrelser som følge af strålebehandling

En oversigt og præsentation af et tilfælde

Ib Sewerin, Jytte Westergaard og Henrik Carstensen

Tandanlæg og tænder under dannelse der udsættes for store doser af ioniserende stråling i terapeutisk sammenhæng, kan blive genstand for en række tanddannelsesforstyrrelser, herunder aplasi, mikrodonti, afkortede rødder, retention og emaljehypoplasier. Nærværende kasuistik omhandler en ung pige som i treårsalderen modtog strålebehandling og cytostatisk behandling som led i behandlingen af et neuroblastom. Foruden generelle udviklingsmæssige senfølger sås dentale komplikationer, specielt korte rødder på samtlige permanente tænder med dertil knyttede parodontale problemer.

Strålebehandling af børn foretages som led i behandlingen af en række maligne tilstande, fx rhabdomyosarkom, osteosarkom, Hodgkins lymfom, Wilms tumor, akut lymfatisk leukæmi og Ewings sarkom. Bestrålingen kan gives som lokalbestråling eller som helkropsbestråling som led i konditioneringen til knoglemarvstransplantation, og desuden som solitær behandling eller i kombination med cytostatisk behandling.

Afhængig af stråledosis og bestrålet region kan radioterapi i barnealderen medføre en række følgetilstande, fx forstyrrelser i vækst og udvikling (skoliose), forstyrrelser af hjerte-, lunge-, nyre-, gl. thyroidea-, tarm- og leverfunktion, nedsat hørelse og syn, øsofageale strikturer, ændringer i hormonproduktion, forsinket seksuel modning og dannelse af aneuryser (1-8).

Desuden kan strålebehandling medføre maligne tumorer i de bestrålede regioner på senere tidspunkter i livet (3,9,10).

Hvis bestrålingen rammer kæberne, og hvis den foretages mens tanddannelsen finder sted, er tanddannelsesforstyrrelser en næsten konstant optrædende følgetilstand.

I 1905 beskrev *Tribondeau* & *Recamier* som de første stråleinducerede tanddannelsesforstyrrelser (11).

Formålet med nærværende kasuistik er at beskrive et behandlingsforløb for et barn med et metastatisk neuroblastom diagnosticeret i toårsalderen, med fokus på odontologiske senfølger.

Neuroblastoma

Neuroblastomet er en embryonal tumor der udgår fra det sympatiske nervesystem, som udvikles fra den primitive grænsestreng (12). Det kliniske billede udviser stor diversitet, idet tumoren kan regrediere spontant, specielt inden for det 1. leveår, men også være meget behandlingsresistent.

Incidensen i Danmark er ca. 10 tilfælde årligt per 1 mio. børn under 15 år, og denne hyppighed er den samme som i andre lande. Debutalderen topper i alderen 0-4 år med en median alder omkring to år. Det er overordentlig sjældent at neuroblastomer opstår efter det 15. leveår. Der er en mindre overvægt af forekomsten hos drenge (1,2:1). For børn over ét år med metastaser er prognosen dubiøs. Tilfælde af neuroblastomer inden for familier er beskrevet.

Behandlingsmodaliteterne er kombinationer af operation, bestråling, cytostatisk terapi, herunder højdosiskemoterapi, efterfulgt af knoglemarvstransplantation eller stamcelleinfusion. Sidstnævnte behandlingsprincip anvendes i tiltagende grad også inden for andre børneonkologiske sygdomme, hvor der er et dårligt respons under den primære behandling, eller hvis recidiv indtræder.

Tidligere undersøgelser af dentale og maksillofaciale følger

Dentale følger – Der foreligger en lang række kasuistiske meddelelser med beskrivelse af odontologiske følger efter behandling af maligne tilstande i barnealderen, herunder aplasi, mikrodonti, fremskyndet rodaflukning, afkortet roddannelse, retention og emaljehyposier (11,13-21).

Fra dansk side foreligger beskrivelse af et tilfælde af følger-virkninger efter bestråling i 10-mdr.s-alderen for neuromyxosarcoidosis orbitae (22).

Endvidere er der publiceret enkelte opgørelser over hyppigheden af tanddannelsesforstyrrelser og af arten og graden af disse.

Jaffe et al. (16) beskrev virkningerne hos 43 patienter som i barnealderen havde modtaget strålebehandling. Alderen på behandlingstidspunktet varierede mellem et halvt og 17 år. De fandt tandforandringer hos 87%.

MacGinnis et al. (23) efterundersøgte radiologisk 47 børn og unge med tidligere Hodgkins lymfom, som var bestrålet i alderen 4-19 år. Der var en tydelig korrelation mellem rodudvikling på bestrålingstidspunktet og den endelige rodlængde. For tænder der var i tidlige faser af deres roddannelse da bestrålingen fandt sted, blev rodlængden kun ca. 50% af den normale. Men selv for børn som blev bestrålet i alderen 10-12 år, sås reduktioner i rodlængde på op til 76%.

Dahllöf et al. (24) efterundersøgte 18 børn behandlet for leukæmi før 12-års-alderen, hvoraf 13 havde modtaget helkropsbestråling. Samtlige bestrålede børn havde tanddannelsesforstyrrelser: standset tanddannelse, præmatur rodaflukning, korte V-formede rødder, mikrodonti og emaljehyposier.

Sonis et al. (25) sammenlignede effekten af dels strålebehandling af hovedet, dels kemoterapi hos 79 børn med akut lymfoblastisk leukæmi. De alvorligste følger sås hos de børn som var <5 år på bestrålingstidspunktet, og som havde modtaget de største doser. Børn som kun fik kemoterapi, havde lette/beskedne forandringer.

Raney et al. (7) beskrev senfølger hos 213 børn som i en medianalder på fem år var bestrålet for sarkomer i hovedhals-regionen. Tanddannelsesforstyrrelser fandtes hos 29% af børnene som var under 15 år på behandlingstidspunktet.

Ossøse forandringer – Foruden tanddannelsesforstyrrelser medfører bestråling af kæberne ofte en påvirkning af knoglevævet der resulterer i standset eller forsinket kæbeudvikling (15,20,21,27). Da kæbeleddet er særlig følsomt, bliver følgen ofte mikrognati, og i tilfælde af unilateral bestråling fører bestrålingen til hemifacial mikrosomi (3,28). Jo yngre børnene er på tidspunktet for bestråling, desto mere udtalte bliver senfølgerne.

Sonis et al. (26) fandt ved cefalometrisk analyse en række signifikante afvigelser fra normalværdier for kraniemål hos børn bestrålet før femårsalderen.

Stråledoser – Ved de omtalte behandlinger af de maligne lidelser i barnealderen er der anvendt stråledoser i intervallet 10-60 Gy. Risikoen for tanddannelsesforstyrrelser er proportional med den givne stråledosis.

Dahllöf et al. (25) fandt tanddannelsesforstyrrelser hos samtlige børn der havde modtaget en helkropsdosis på 10 Gy i forbindelse med knoglemarvstransplantation.

Sonis et al. (26) fandt at samtlige børn i en gruppe på 13 som havde modtaget 18 Gy i en alder <5 år, viste tanddannelsesforstyrrelser. Kraniofaciale forandringer og mikrodonti optrådte først ved doser på 24 Gy.

Eget tilfælde

Patienten var en 18-årig pige som blev henvist fra kommunal tandpleje til Tandlægeskolen, Københavns Universitet, i anledning af tanddannelsesforstyrrelser og mobilitet af tænderne.

Patienten fik to år gammel diagnosticeret et neuroblastom i stadium IV, med primær tumor i venstre binyre og med metastatisk udbredning i retroperitoneale lymfeknuder, knogleinvolvering i kraniet, ve. humerus, femora bilateralt, ve. tibia og tumorinfiltration i knoglemarven. Katekolaminspejlet var højt.

Cytoreduktiv behandling blev indledt og givet alternerende med tre ugers interval i fem cykli, efterfulgt af operativ tumorreduktion, men med fortsat forhøjede katekolaminer efter yderligere fire serier af kemoterapi. Da var knoglemarven uden tegn på tumorinvolvering, hvorfor man valgte autolog knoglemarvstransplantation et år efter behandlingsstart. Konditioneringsregimet var helkropsbestråling (12 Gy) samt melfalan i højdosis (totalt 108 mg), efterfulgt af indgift af pigens udtagne knoglemarvsblod, således at tidsrummet med svær cytopeni forkortedes betydeligt. Bestrålingen skete i en alder af 3 1/2 år. Herefter kom hun i komplet remission med normale værdier af katekolaminer og uden mistanke om resttumor bedømt ved billeddannende undersøgelser.

Siden er patienten fulgt regelmæssigt mhp. fortsat sygdomsfrihed og de relevante senfølger der opstår efter en sådan intensiv behandling.

De væsentligste nuværende sequelae efter behandlingen er endokrine, idet der er insufficiens af væksthormon, levothyroxin og østradiol. Hendes sluthøjde på undersøgelsestidspunktet var 149 cm (meters højde: 165 cm).

Odontologisk undersøgelse

Klinisk undersøgelse – Ansigtet var harmonisk og kæberelationerne normale. Mundslimhinden var normal.

Tilstedeværende tænder:

6 05 4 3 2 1 + 1 2 3 4 05 6

6 4 3 2 1 ÷ 1 2 3 4 5 6

Kronerne på samtlige P1 var mindre end normalt, og ÷5 var mikrodont med en mesio-distal bredde på ca. 3 mm. Distalt for 6÷6 sås to små tandlignende strukturer lokaliseret i slimhinden. Det kliniske udseende af tandsættet er vist i Fig. 1.

Ingen aktiv caries og kun få fyldninger. Normal okklusion. Traumatisk okklusion på hjørnetænderne.

Der sås mindre mængder plak på molarerne samt approksimant i tandsættet. Let rødme af gingiva lingualt i underkæben og blødning marginalt mange steder ved sondering, både faciale og linguale. Ingen gingivaretraktioner og ingen pouchdybder over 3 mm. Hjørnetænder og incisiver i over- og underkæben var løsnede af 2°; mest udtalt løsnede var hjørnetænderne i overkæben.

Radiologisk undersøgelse – En panoramaoptagelse viste små og spinkle kæber (Fig. 2). Alle anatomiske strukturer var normale. Der sås en finmasket trabekeltegning, men knoglestrukturen var inden for det normale. Samtlige tænder havde ekstremt korte rødder med en udtalt konisk form. For M1's vedkommende strakte rødderne sig kun få mm apikalt for furkaturen. Rødderne var kun befæstiget i 2-4 mm knogle. På mange tænder sås en tragtformet udvidelse af parodontal-spalten cervikalt. 05+05 viste tegn på ankylose. Kronerne havde pulpahuler af normal størrelse, og der sås normal bredde af rodpulpa i de koronale dele af rødderne. Fordelingen af emalje og dentin var normal, og der sås ingen tegn på mineraliseringsforstyrrelser (Fig. 3).

Diskussion

Strålebehandling/cytostatisk behandling

Da mange børnepatienter med maligne tilstande behandles sideløbende med dels cytostatica, dels bestråling, kan det være vanskeligt at udrede om effekten på tandanlæggene/tænderne skyldes den ene eller den anden faktor, eller en kombination af begge. Meddelelser om virkningen af cytostatica er uklare og modstridende.

Kasuistiske rapporter om børn som var behandlet med cytostatika, og hvor sideløbende strålebehandling havde været rettet mod andre organer end kæberne, har vist at cytostatika kan have en vis effekt på tanddannelsen i form af udvikling af mikrodonti (16,29) og forsinket roddannelse med præmatur rodafslukning (30).

Alpaslan *et al.* (22) efterundersøgte 30 børn med tidligere



Fig. 1. Kliniske fotos. A: Tandrækkerne set faciale fra. B: Overkæbetandbuen set okklusalt fra. Der ses persistens af 05+05. C: Underkæbetandbuen set okklusalt fra. Der ses mangel af 5÷. Bemærk mikrodonti af ÷5.

Fig. 1. Clinical photographs. A: Dentition seen in a facial view. B: Maxillary dental arch seen in an occlusal view. Prolonged retention of 05+05 is seen. C: Mandibular dental arch seen in an occlusal view. Note microdontia of ÷5.

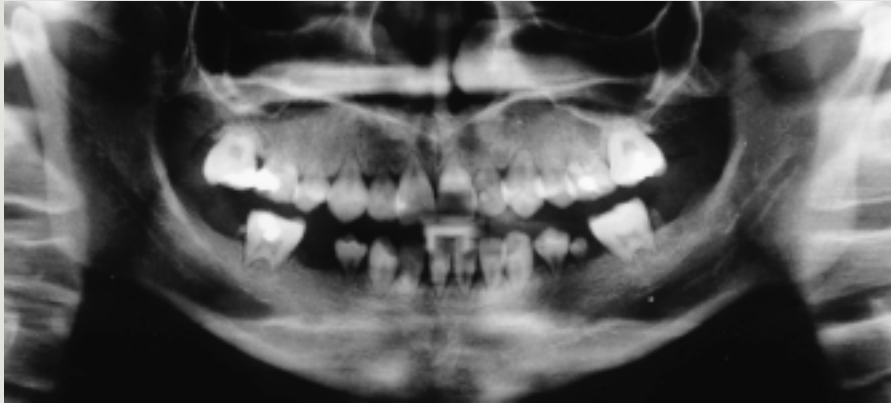


Fig. 2. Panoramarøntgenbillede visende spinkle, men normale kæber. Samtlige tænder viser ekstremt korte rødder med konisk form. Mikrodonti af ÷5 og rudimentære tænder i reg. 7÷7.

Fig. 2. Panoramic radiograph showing slight, but normal jaws. All teeth are exhibiting extremely short roots of conical shape. Microdontia of -5 and abortive teeth in the region of 7-7.

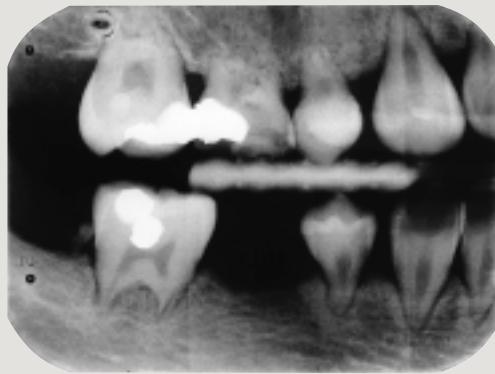


Fig. 3. Bitewing-røntgenbillede visende højre præmolar og -molar-region (til venstre) og periapikal optagelse visende regio 21+12 (til højre).

Fig. 3. Bitewing radiograph showing right premolar and molar regions (left) and periapical radiograph showing region of 21+12 (right).

Hodgkins lymfom, som var behandlet med cytostatica, men som ikke havde fået strålebehandling. Der konstateredes korte rødder, agenesi og hypoplasier, men ikke mikrodonti. Kranieforandringer observeredes ikke, selv ikke hos de patienter som blev behandlet i alderen 5-7 år.

Sonis *et al.* (26), som sammenlignede grupper af børn der var behandlet med dels kemoterapi alene, dels kemoterapi i kombination med bestråling, konkluderede at kemoterapi resulterede i mildere grader af tanddannelsesforstyrrelser end strålebehandling og kun omfattede atypisk rod morfologi.

Tandudvikling

Kroneforandringer – I nærværende tilfælde var kronerne på M1, I1, I2 og C normale af størrelse, mens der sås reduktion i størrelse af P1.

Ved treårsalderen, hvor behandlingen af nærværende patient fandt sted, er kronerne af I1 sup, C sup og I2 sup hos piger kun delvis mineraliseret, idet disse først er fuldt mineraliseret

ved henholdsvis 3 år 11 mdr., 4 år 4 mdr. og 4 år 6 mdr. (31). Mineraliseringen af kronen af P1 sup. begynder ved 3 år 6 mdr. og af P2 sup ved 4 år 7 mdr. De anførte tal repræsenterer gennemsnitstal, som kan vise betydelig variation.

Det kan ikke udelukkes at patienten har været tidlig i sin tanddannelse, men det må alligevel antages at kronerne på I1, C og I2 ikke har været færdigdannede på behandlingstidspunktet. Det er derfor bemærkelsesværdigt at kronerne på disse tænder færdigdannedes på normal vis og ikke viste ændringer hvad angår farve, morfologi eller struktur. Det er ligeledes bemærkelsesværdigt at P1 udviklede kroner, som ganske vist var mindre end normalt, men alligevel havde normal struktur. Der er ellers tidligere beskrevet emaljehypoplasier og accentuerede perikymatier med tydeligt sammenfald mellem forandringernes lokalisation og med tidspunktet for strålebehandlingen (14).

Aplasi/mikrodonti – De tandlæger som ikke havde påbegyndt deres mineralisering på behandlingstidspunktet, gik derimod

enten til grunde (samtlige M3, to M2, og tre P2), medførte udvikling af helt rudimentære tænder (to M2 inf), eller blev genstand for udtalt mikrodonti (én P2 inf).

Rodmorfologi – Det må formodes at ingen af de tilstedeværende tænder havde påbegyndt deres roddannelse på behandlingstidspunktet, og de udviklede alle udtalt rhizomikri.

Parodontologiske forhold

Der forekom ikke marginalt fæstetab, men alle tænderne havde forøget mobilitet pga. de korte rødder. Patientens problem var udelukkende af funktionel art; hun var opmærksom på at tænderne var løse, men havde vænnet sig til ikke at bide af med tænderne og til at tygge forsigtigt. Tilstanden havde ikke medført kosmetiske gener.

Behandling og prognose

Der blev foretaget depuration og afpudsning og instrueret i optimal mundhygiejne.

Der foreligger ingen oplysninger i litteraturen om prognosen for tandsæt med forandringer som de beskrevne, som derfor må bedømmes som uvis. Da der ikke kunne tilbydes kausal behandling, besluttedes det at observere tilstanden.

English summary

Disturbed tooth formation following irradiation therapy. A review and report of a case

An 18-year-old girl is presented in whom a neuroblastoma was diagnosed at the age of three years. Treatment was nine cycles of cytostatic treatment, operation, and whole body irradiation with a dose of 12 Gy, followed by bone marrow transplantation.

The tooth anomalies observed at the age of 18 were aplasia (all third molars, two second molars, three premolars), abortive teeth (two second molars), microdontia (five premolars), arrested root development, premature closure of apices, reduced root length, and tapered root shape (all present teeth). No sign of enamel hypoplasia was seen.

The major problem was periodontal and functional as all teeth only had a minimum of bony attachment and all teeth had short conical roots.

Litteratur

1. Damjanov I, Linder J, editors. Anderson's pathology. 10th ed. St. Louis: Mosby; 1990.
2. McGee JO'D, Isaacson PG, Wright NA, editors. Oxford textbook of pathology. Oxford: Oxford University Press; 1992.
3. Malpas JS. Clinical review. Long-term effects of treatment of childhood malignancy. Clin Radiol 1996; 51: 466-74.
4. National Radiological Protection Board. Risk from deterministic

- effects of ionizing radiation. Documents of the NRPB 1996; 7 (3).
5. Jensen FK, Wagner A. Intracranial aneurysm following radiation therapy for medulloblastoma. A case report and review of the literature. Acta Radiol 1997; 38: 37-42.
6. Mahboubi S, Silber JH. Radiation-induced esophageal strictures in children with cancer. Eur Radiol 1997; 7: 119-22.
7. Ranay RB, Asmar L, Vassilopoulou-Sellin R, Klein MJ, Donaldson SS, Green J, et al. Late complications of therapy in 213 children with localized, nonorbital soft-tissue sarcoma of the head and neck: A descriptive report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies (IRS)-II and III. Med Pediatr Oncol 1999; 33: 362-71.
8. Paulino AC, Wen BC, Brown CK, Tannous R, Mayr NA, Zhen WK, et al. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilm's tumor. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 46: 1239-46.
9. DeGroot L, Paloyan E. Thyroid carcinoma and radiation. A Chicago endemic. JAMA 1973; 225: 487-91.
10. Leis AA, Fratkin J. Chondrosarcoma of the spine and thyroid carcinoma following radiation therapy for Hodgkin's lymphoma. Neurology 1997; 48: 1710-8.
11. Gorlin RJ, Meskin LH. Severe irradiation during odontogenesis. Report of a case. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1963; 16: 35-8.
12. Caron H, Pearson A. Neuroblastoma. In: Voute PA, Kalifa C, Baretta A, editors. Cancer in children. Clinical management. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 1998. p. 274-91.
13. Stafne EC, Bowing HH. The teeth and their supporting structures in patients treated by irradiation. Am J Orthod Oral Surg 1947; 33: 567-81.
14. Burke FJT, Frame JW. The effect of irradiation on developing teeth. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1979; 47: 11-3.
15. Carl W, Wood R. Effects of radiation on the developing dentition and supporting bone. J Am Dent Assoc 1980; 101: 846-8.
16. Jaffe N, Tooth BB, Hoar RE, Ried H, Sullivan MP, McNeese MD. Dental and maxillofacial abnormalities in long-term survivors of childhood cancer: Effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck. Pediatrics 1984; 73: 816-23.
17. Welbury RR, Craft AW, Murray JJ, Kernahan J. Dental health of survivors of malignant disease. Arch Dis Child 1984; 59: 1186-7.
18. Durr DP, Adair SM, Novak EV. Dental abnormalities associated with the treatment of Hodgkin's disease in a young patient. J Pediatr 1987; 12: 98-104.
19. Okano T, Tanaka T, Sun H-X, Yamada N, Katoh I. Oral manifestations of radiation therapy in infancy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 71: 517-9.
20. Takinami S, Kaga M, Yahata H, Kure A, Oguchi H, Yasuda M. Radiation-induced hypoplasia of the teeth and mandible. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 78: 382-4.
21. Möller P, Perrier M. Dento-maxillofacial sequelae in a child treated for a rhabdomyosarcoma in the head and neck. A case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 86: 297-303.
22. Alpaslan G, Alpaslan C, Gögen H, Oguz A, Cetiner S, Karadeniz C. Disturbances in oral and dental structures in patients with pediatric lymphoma after chemotherapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999; 87: 317-21.
23. Mikkelsen L, Bendixen P. Tandskader som følge af radioaktiv bestråling. Tandlægebladet 1968; 72: 910-6.

24. McGinnis JP, Hopkins KP, Thompson EI, Hustu HO. Tooth growth impairment after mantle radiation in long-term survivors of Hodgkin's disease. *J Am Dent Assoc* 1985; 111: 584-8.
25. Dahllöf G, Barr M, Bolme P, Modéer T, Lönnqvist B, Ringdén O. Disturbances in dental development after total body irradiation in bone marrow transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 41-4.
26. Sonis AL, Tarbell N, Valachovic RW, Gelber R, Schwenn M, Sallan S. Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1990; 66: 2645-52.
27. Kaste SC, Hopkins KP. Micrognathia after radiation therapy for childhood facial tumors. Report of two cases with long-term follow-up. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 95-9.
28. Nwoku AL, Koch H. Effect of radiation injury on the growing face. *J Maxillofac Surg* 1975; 3: 28-34.
29. Kenrad B. Et tilfælde af tanddannelsesforstyrrelser efter cytostatikabehandling. *Tandlægebladet* 1984; 88: 687-9.
30. Skogvold I, Stene T. Tannutviklingsforstyrrelser hos barn etter cytostatikabehandling av maligne lidelser. *Nor Tannlegeforen Tid* 1983; 93: 409-11.
31. Nielsen HG, Ravn JJ. A radiographic study of mineralization of permanent teeth in a group of children aged 3-7 years. *Scand J Dent Res* 1976; 84: 109-18.

Forfattere

Ib Sewerin, docent, dr.odont.

Afdeling for Radiologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Jytte Westergaard, lektor, lic.odont.

Afdeling for Parodontologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Henrik Carstensen, speciallæge, afdelingslæge

Børneafdeling GGK 4064, Rigshospitalet