

# Meerdere spontane odontogene abscessen bij familiale hypofosfatemische rachitis

Familiaire hypofosfatemische rachitis heeft als symptomen groei-vertraging, vorming van O- of X-benen, gewrichtspijnen, meerdere spontane odontogene abscesvorming en vertraagde eruptie van gebitselementen. De dentale symptomen zijn voornamelijk te wijten aan demineralisatie van dentine. Zonder adequate preventieve maatregelen kan familiale hypofosfatemische rachitis leiden tot spontane pulpanecrose. Het aanbrengen van glazuurverzegelingen zou de pulpanecrose en dus de abscesvorming kunnen voorkomen.

Riet TCT van, Frank MH, Hoeben KA, Lange J de. Meerdere spontane odontogene abscessen bij familiale hypofosfatemische rachitis

Ned Tijdschr Tandheelkd 2012; 119: 368-372

doi: 10.5177/ntvt.2012.07/08.11245

## Gegeven

Een 22-jarige man, bekend met familiale hypofosfatemische rachitis, werd door zijn tandarts verwezen naar de afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie van een medisch centrum vanwege pijnklachten in de onderkaak.

## Anamnese

De medische voorgeschiedenis van de patiënt omvatte onder andere een chirurgische correctie van zijn O-benen in 1993 en 2006. In 2002 had zich nefrocalcinose, neerslag van kalk in de nieren waardoor nierstenen kunnen ontstaan, als complicatie van de behandeling ontwikkeld. In 2007 werd door mutatieanalyse een genmutatie van het vermoede verantwoordelijke gen vastgesteld en werd de klinische diagnose X-gebonden hypofosfatemische rachitis bevestigd. Vanwege gewrichtspijnen en het bemoeilijkte looppatroon stond de patiënt onder langdurige en intensieve begeleiding van onder andere een fysiotherapeut, een ergotherapeut en verschillende medische specialisten. Een belangrijk deel van de tijd was de patiënt afhankelijk van een rolstoel. De familieanamnese toonde dat de moeder en de opa van de patiënt met dezelfde aandoening waren belast, zij het bij de moeder in mindere mate.

Als medicatie voor de hypofosfatemische rachitis was al op 1,5-jarige leeftijd begonnen met het voorschrijven van fosfaatdrank en alfacalcidol, een actieve vorm van vitamine D. Voor de gewrichtsklachten was de selectieve cyclo-oxygenase-2 remmer etoricoxib voorgeschreven. Door een ziekenhuistandarts was als cariësprofyaxe een mondspoeling van 0,05% natriumfluoride voorgeschreven. De naleving van deze medicatie was matig; vooral de fosfaatdrank werd vanaf de pubertijd niet altijd ingenomen. Als verklaring voor deze gebrekkige naleving noemde de patiënt de bittere smaak van de fosfaatdrank en het gebrek aan direct merkbaar effect van de behandeling.



Afb. 1. Panoramische röntgenopname met periapicale radiolucities aan gebitselement 37.



Afb. 2. Panoramische röntgenopname na endodontische behandeling van gebitselement 37.

De voorgeschiedenis van de mondgezondheid toonde het herhaaldelijk ontstaan van dentale abscessen op jonge leeftijd. Op 3-jarige leeftijd had zich al een eerste absces rond de centrale incisieven in de bovenkaak ontwikkeld. Sindsdien waren 3 tot 4 abscessen per jaar ontstaan, waarvan een enkele thuis met behulp van keukengerei was ontlast. Enkele tijdelijke gebitselementen waren geëxtraheerd in verband met abscessen. Er was geen vertraagde eruptie van de blijvende gebitselementen opgetreden. Na doorbraak van de blijvende dentitie was de vorming van abscessen afgenomen. Sinds 2005 waren er intermitterende progressieve pijnklachten rond gebitselement 37 en tot 2010 was een enkele cariëslaesie gerestaureerd. Een wortelkanaalbehandeling van gebitselement 37 eind 2010 had slechts korte tijd verlichting van de pijn gegeven.

## Diagnostiek en behandeling

Een panoramische röntgenopname, vervaardigd tijdens progressie van de pijnklachten in 2010, laat een periapicale radiolucities zien aan gebitselement 37 (afb. 1). In mindere mate zijn ook aan gebitselementen 46 en 47 periapicale radiolucities te zien. Bij de differentiële diagnose werd toentertijd gedacht aan een periapicaal granuloom, een radiculair cyste of, minder waarschijnlijk, een keratocyste. Enkele maanden na de wortelkanaalbehandeling was het radiologische beeld van gebitselement 37 weinig



Afb. 3. Panoramische röntgenopname na extractie van gebitselment 37.

verbeterd en hielden de pijnklachten aan (afb. 2). Hierop was besloten gebitselment 37 te extraheren. Het klinische beeld tijdens extractie bevestigde de waarschijnlijkheidsdiagnose van een periapicaal granuloom. Er volgde geen histopathologische analyse.

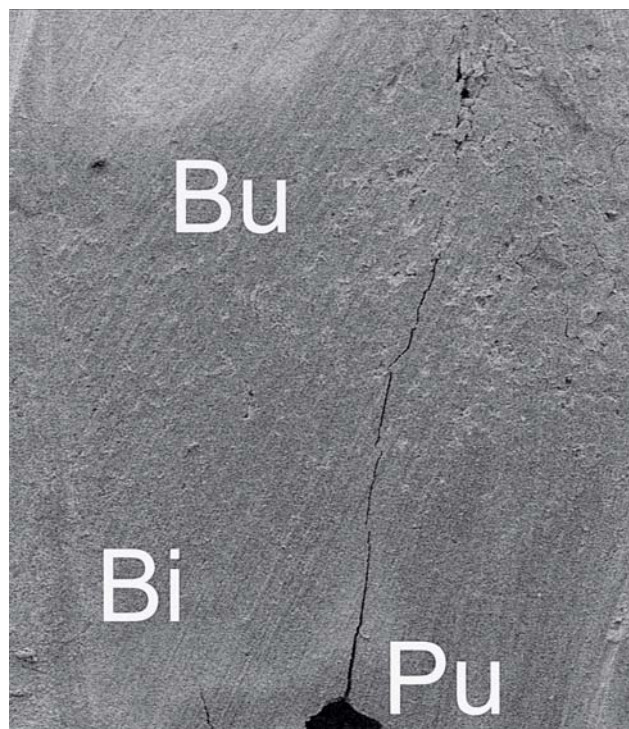
Vanwege de huidige pijnklachten werd opnieuw een panoramische röntgenopname vervaardigd waarop uitbreiding werd gezien van de radiolucenties aan de gebitselmenten 46 en 47 (afb. 3). In overleg met de patiënt werd besloten tot extractie van gebitselment 47 en het endodontisch behandelen van gebitselment 46. De patiënt werd aangeraden het spoelen met natriumfluoride voort te zetten.

Om de dentale gevolgen van deze aandoening goed in beeld te brengen, werd gebitselment 47 met een scanningelektronenmicroscopie onderzocht. Eenzelfde gebitselment van een gezond persoon werd op dezelfde wijze onderzocht ter referentie. De gebitselmenten werden in het sagittale vlak in 2 stukken gezaagd. Ter preparatie voor de scanningelektronenmicroscopie werden ze gedehydrateerd met alcohol en hexamethyldisilazane en vervolgens op een aluminium scanningelektronenmicroscopie tafel gemonteerd en bestoven met een zeer dun laagje goud. Hierdoor werd het oppervlak van de gebitselmenten geleidend voor elektriciteit en daarmee detecteerbaar voor de scanningelektronenmicroscopie.

Afbeelding 4 laat een sagittale doorsnede van gebitselment 47 zien. Ondanks de aanwezige zaagartefacten is een deel van de anatomie van het gebitselment te herkennen. Onderaan de afbeelding is de top van de pulpahoorn te zien. Daarboven zijn respectievelijk de binnenste en buitenste laag dentine te herkennen. Bovenin de afbeelding is de onderzijde van de glazuurkap te onderscheiden. Er is een duidelijk verschil tussen de buitenste en de binnenste laag dentine, waarbij de buitenste laag dentine poreuzer is dan de binnenste laag, behoudens het zeer dunne laagje juist onder de glazuurkap. De barst vanuit de pulpahoorn tot in de buitenste laag (poreus) dentine zou het gevolg kunnen zijn van verlaagde weerstand tegen occlusiedruk door het poreuze dentine. De glazuurkap van het pathologische gebitselment vertoont geen evidente verschillen met het glazuur van het gezonde gebitselment.

### Beschouwing

Rachitis is een botaandoening waarbij bot zijn hardheid verliest, meestal als gevolg van een vitamine-D-deficiëntie



Afb. 4. Scanningelektronenmicroscopie van gebitselment 47. Bu = buitenste laag dentine; Bi = binnenste laag dentine; Pu = pulpahoorn.

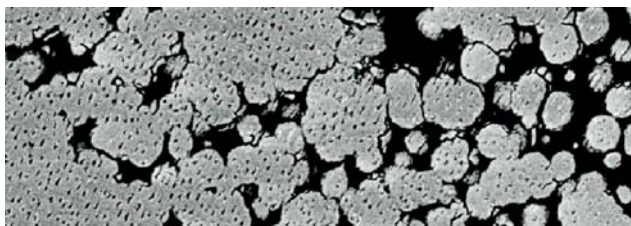
of een tekort aan calcium in het dieet. Op oudere leeftijd wordt osteomalacie als synoniem voor deze ziekte gebruikt. Bij patiënten die niet goed reageren op het toegevoegde vitamine D-supplement kan sprake zijn van een andere vorm van rachitis, een zogeheten 'vitamine-D-resistente' rachitis, meestal berustend op fosfaatverlies via de urine.

Familiaire hypofosfatemische rachitis is een vorm van vitamine-D-resistente rachitis en de meest voorkomende vorm van erfelijke rachitis. X-gebonden dominante overerving komt het meest voor (Boukpassi et al, 2010). Naast groeivertraging, vorming van O- of X-benen en gewrichtspijnen wordt deze vorm van rachitis gekenmerkt door multipole spontane pulpanecrose, multipole spontane odontogene abscessvorming en vertraagde eruptie van gebitselmenten. De prevalentie van deze aandoening is ongeveer 1 per 20.000 levend geboren (Alizadeh Naderi en Reilly, 2010).

De aandoening ontstaat als resultaat van een mutatie in het 'phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome' (PHEX-gen) (Chausain-Miller et al, 2007). Het gen codeert voor het 'phosphate-regulating endopeptidase homolog, X-linked' (PHEX) en komt hoofdzakelijk tot expressie in osteoblasten en odontoblasten (Boukpassi et al, 2010). De rol van dit peptide is nog niet volledig opgehelderd, maar lijkt via een aantal wegen bij te dragen aan de totstandkoming van hypofosfemie en demineralisatie van dentine en bot.

PHEX bezit eigenschappen om zogeheten 'fosfaten' indirect te inactiveren door middel van splitsing. Fosfaten, zoals fibroblastengroeifactor 23, zijn betrokken bij





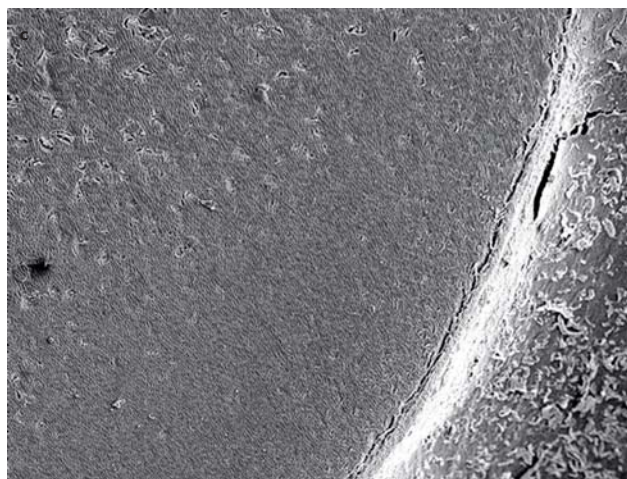
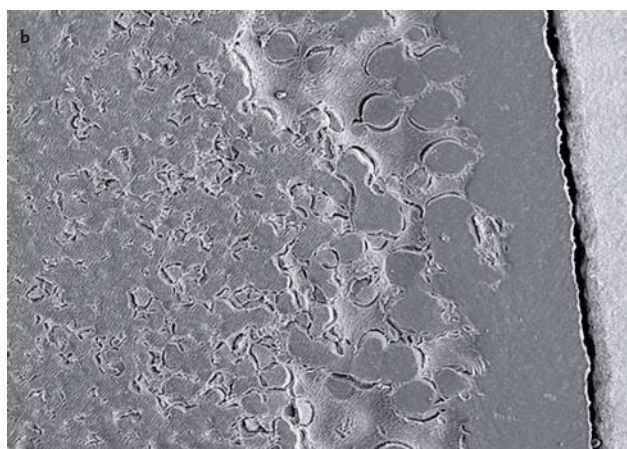
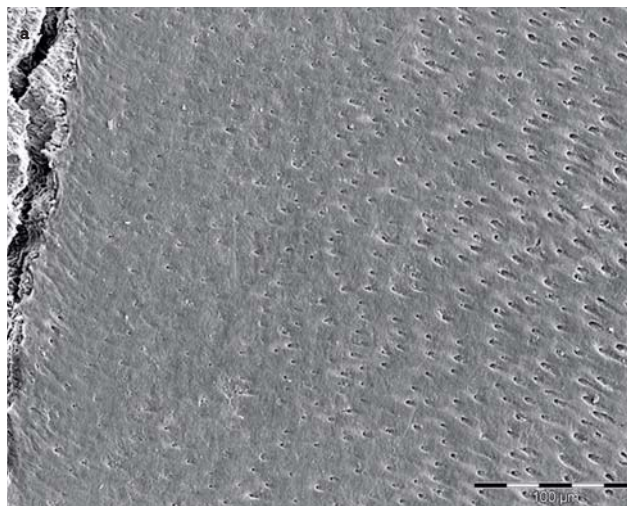
Afb. 5. Scanningelektronenmicroscopie toont malfusie van calcosferiten met interglobulaire ruimten.

het transport van fosfaat in de nieren en hebben een fosforiserende werking doordat zij het terugresorberen van fosfaat in de nieren inhiberen. Wanneer een mutatie in het PHEX-gen heeft plaatsgevonden, wordt geen of een disfunctionerend PHEX gevormd en worden fosfatinen niet geïnactiveerd, met als gevolg fosfaturie, hypofosfemie en verminderde omzetting van de inactieve vorm van vitamine D in de actieve vorm (Douyere et al, 2009).

PHEX draagt daarnaast zorg voor het beschermen en behouden van een specifiek peptide in de extracellulaire matrix van zowel bot als dentine, het 'matrix extracellular phosphoglycoprotein' (MEPE). Het MEPE is een gefosforyleerd peptide dat wordt geassocieerd met inhibitie van botvorming en mineralisatie. Bij afwezigheid van PHEX wordt MEPE blootgesteld aan pathologische splitsing, waarbij het 'acidic serine- and aspartate-rich motief' (ASARM) van MEPE vrijkomt. Dit ASARM-peptide lijkt lokaal de mineralisatie van bot en dentine te inhiberen. Verhoogde concentraties van dit peptide zijn aangetoond in dentine van patiënten met X-gebonden hypofosfatemische rachitis (Bresler et al, 2004). Naast de directe interactie tussen PHEX en MEPE zou het hypofosfatemische en vitamine-D-arme milieu kunnen bijdragen aan de pathologische splitsing van het gefosforyleerde MEPE. Het verbeteren van de fosfaatstatus en de vitamine-D-spiegel zou daarom gedeeltelijk kunnen compenseren voor disfunctionerend PHEX en bijdragen aan een verbeterde tot normale mineralisatie (Boukpepsi et al, 2010).

Dentale gevolgen van deze aandoening betreffen zowel de tijdelijke als de blijvende dentitie. Röntgenopnamen laten vaak vergrote pulpakamers zien. Onderzoek met een scanningelektronenmicroscopie en immunohistochemische analyse van aangedane gebitselementen toonden een dunne en gebarsten glazuurkap, dat een indirect gevolg lijkt te zijn van het verzwakte dentine (Douyere et al, 2009). Het oppervlakdeel van het circumpulpale dentine bestaat uit een laag van 250 µm die essentieel is voor de biomechanische weerstand van een gebitselement tegen de occlusiedruk (Wang en Weiner, 1998).

Het mineralisatieproces van dentine berust op een continu proces van groei en fusie van calcosferiten. Bij patiënten met hypofosfatemische rachitis worden grote interglobulaire ruimten gezien als gevolg van malfusie van calcosferiten, waardoor het dentine poreus is (afb. 5) (Douyere et al, 2009). Bij onbehandelde patiënten is de gehele dentinelaag aangedaan, in tegenstelling tot behandelde patiënten, bij wie vooral de buitenste laag dentine is



Afb. 6. Scanningelektronenmicroscopie: a. dentine gebitselement gezonde persoon, b. buitenste laag pathologisch dentine, c. binnenste laag pathologisch dentine.

aangedaan (afb. 6). Het zeer dunne laagje dentine, juist onder de glazuurkap, blijft vaak onaangetast, waarschijnlijk doordat deze laag op een andere manier wordt gemineraliseerd (Douyere et al, 2009). De barsten in zowel glazuur als dentine, samen met het gevonden poreuze dentine, zouden portes d'entrée kunnen zijn voor bacteriën en daarmee een verklaring kunnen zijn voor het ontstaan van

pulpitis en pulpanecrose (Chaussain-Miller et al, 2007). De non-vitale gebitselementen veroorzaken spontane abscessen die kunnen voorkomen bij alle gebitselementen (Douyere et al, 2009). Deze abscessen worden het meest gezien bij tijdelijke gebitselementen, waarbij de abscesvorming optreedt in dezelfde volgorde als de natuurlijke eruptie. Enkele of alle gebitselementen kunnen zijn aangedaan (McWhorter et al, 1991).

De behandeling van familiale hypofosfatemische rachitis bestaat uit het dagelijks innemen van fosfaat en een actieve vorm van vitamine D. Het is van cruciaal belang zo vroeg mogelijk hiermee te beginnen. Een vroege start heeft positieve effecten op de groei, het optreden van botdeformiteiten en stoornissen van de dentitie (Chaussain-Miller et al, 2007). Bij een vroege start en goede naleving wordt vooral na het ontwikkelen van de blijvende dentitie een afname in abscesvorming gezien (Douyere et al, 2009). Een gebrek aan naleving is echter een veelvuldig gezien probleem. In de onderzoeksliteratuur wordt frequent onderscheid gemaakt tussen behandelde patiënten, onbehandelde patiënten en patiënten met gebrekkige naleving, waarbij grote verschillen in uitkomst worden gezien (Chaussain-Miller et al, 2007).

Nefrocalcinose wordt gezien bij ongeveer 80% van alle patiënten met X-gebonden hypofosfatemische rachitis en verloopt vaak asymptomatisch. Het ontstaat waarschijnlijk als gevolg van intermitterende episoden van hypercalciëmie en hypercalciurie, bij een overschot aan vitamine D of bij onvoldoende naleving van de inname van de fosfaat-supplementen (Tieder et al, 1993). Het veelvuldig controleren van calciumspiegels en het aanbevelen van adequate inname van medicatie is daarom wenselijk.

## Discussie

Om pulpitis, pulpanecrose en abscesvorming te voorkomen, zijn in de onderzoeksliteratuur meerdere technieken beschreven, onder andere het frequent professioneel reinigen van de dentitie, het aanbrengen van een fluoridevernis, het aanbrengen van verzegelingen in glazuurgroeven, het aanbrengen van een composietlaag op de frontale dentitie en het plaatsen van roestvrij stalen kronen op de tijdelijke molaren (Douyere et al, 2009). Omdat de meeste patiënten tegenwoordig op jonge leeftijd al een adequate medicamenteuze behandeling krijgen en daardoor abscesvorming in de blijvende dentitie voor een groot deel kan worden voorkomen, gaat de aandacht in de onderzoeksliteratuur voornamelijk uit naar profylaxe van de tijdelijke dentitie. Door het uitvoeren van een profylactische endodontische behandeling kan worden voorkomen dat tijdelijke gebitselementen in een later stadium non-vitaal worden (Douyere et al, 2009). De behandeling zal tijdig moeten worden uitgevoerd om te voorkomen dat een gebitselement, evenals in de casus, leidt tot spontane abscesvorming en alsnog verloren gaat. Omdat abscesvorming bij alle gebitselementen mogelijk is en de behandeling hoge eisen stelt aan kinderen en tandartsen, lijkt deze optie niet de eerste handelkeuze. Recent is het systematisch aanbrengen van

composiet als glazuurverzegeling bij alle tijdelijke molaren beschreven als mogelijke profylactische behandeling. Het aanbrengen van een verzegeling voorkomt penetratie van micro-organismen en daarmee het ontstaan van pulpitis, pulpanecrose en abscesvorming. Een endodontische behandeling kan hiermee worden vermeden (Douyere et al, 2009). Met het aanbrengen van composiet met een zelfetsende bonding op het gehele occlusale vlak kunnen alle groeven worden bedekt, waarmee een mechanische barrière voor bacteriële invasie kan worden opgeworpen. De behandeling dient te worden herhaald indien nodig, maar lijkt voor minstens 1 jaar het ontstaan van non-vitale gebitselementen en daardoor abscesvorming tegen te kunnen gaan (Douyere et al, 2009).

## Leermoment

Bij familiale hypofosfatemische rachitis wordt multipole spontane abscesvorming, vooral in de tijdelijke dentitie, als karakteristiek dentaal gevolg gezien. Door de demineralisatie van dentine ontstaan scheuren in het glazuur en in combinatie met het poreuze dentine is sprake van een toegenomen vatbaarheid voor bacteriële invasie van het gebitselement, met pulpitis, pulpanecrose en het ontstaan van abscessen als mogelijke gevolgen. Van belang is het op jonge leeftijd starten met preventie door toediening van fosfaatdrank en vitamine-D-supplementen en het stimuleren van adequate inname hiervan. Als ondersteunende profylaxe kan het aanbrengen van glazuurverzegelingen worden overwogen.

## Literatuur

- \* Alizadeh Naderi AS, Reilly RF. Hereditary disorders of renal phosphate wasting. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 657-665.
- \* Boukpessi T, Gaucher C, Léger T, et al. Abnormal presence of the matrix extracellular phosphoglycoprotein-derived acidic serine- and aspartate-rich motif peptide in human hypophosphatemic dentin. *Am J Pathol* 2010; 177: 803-812.
- \* Bresler D, Bruder J, Mohnike K, Fraser WD, Rowe PS. Serum MEPE-ASARM-peptides are elevated in X-linked rickets (HYP): implications for phosphaturia and rickets. *J Endocrinol* 2004; 183: R1-9.
- \* Chaussain-Miller C, Sinding C, Septier D, Wolikow M, Goldberg M, Garabedian M. Dentin structure in familial hypophosphatemic rickets: benefits of vitamin D and phosphate treatment. *Oral Dis* 2007; 13: 482-489.
- \* Douyere D, Joseph C, Gaucher C, Chaussain C, Courson F. Familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets--prevention of spontaneous dental abscesses on primary teeth: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107: 525-530.
- \* McWhorter AG, Seale NS. Prevalence of dental abscess in a population of children with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *Paediatr Dent* 1991; 13: 91-96.
- \* Tieder M, Blonder J, Strauss S, et al. Hyperoxaluria is not a cause of nephrocalcinosis in phosphate-treated patients with hereditary hypophosphatemic rickets. *Nephron* 1993; 64: 526-531.
- \* Wang RZ, Weiner S. Strain-structure relations in human teeth using Moiré fringes. *J Biomech* 1998; 31: 135-141.

## Summary

### Spontaneous dental abscesses in familial hypophosphatemic rickets

*Symptoms of familial hypophosphatemic rickets are growth retardation, the formation of O- or X-legs, pain of the joints, spontaneous dental abscesses, and delayed tooth eruption. The dental symptoms are predominantly attributable to the demineralization of dentin. In absence of adequate preventive measurements, familial hypophosphatemic rickets may lead to spontaneous pulpal necrosis. The prophylactic application of occlusal sealants might be effective in preventing abscess formation.*

## Bron

T.C.T. van Riet<sup>1</sup>, M.H. Frank<sup>1</sup>, K.A. Hoeben<sup>2</sup>, J. de Lange<sup>1</sup>

Uit <sup>1</sup>de afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie en <sup>2</sup>de afdeling Celbiologie & Histologie van het Academisch Medisch Centrum Amsterdam

Datum van acceptatie: 7 februari 2012

Adres: T.C.T. van Riet, AMC Amsterdam, postbus 22660, 1100 DD

Amsterdam

t.c.vanriet@amc.uva.nl

## Dankwoord

De auteurs bedanken mevrouw C. Chaussain van de Universit  Paris Descartes voor haar steun aan het onderzoek met de scanningelektronen-microscopie en het beschikbaar stellen van enkele van haar scanningelektronenmicroscopieanalyses ter illustratie van dit artikel (afb. 5 en 6).