

# Osteogenesis imperfecta

## – en sjukdom med orala komplikationer

**SAMMANFATTAT** Varje år föds i Sverige cirka fem barn med en medelsvår eller svår form av osteogenesis imperfecta (OI). Cirka 25–50 procent av dessa barn har även dentinogenesis imperfecta (DI), en utvecklingsstörning som drabbar dentinet. I detta forskningsprojekt planerar vi att bland annat utreda prevalensen av DI typ II och att undersöka eventuell förekomst av odiagnostiserad OI hos dessa patienter.

Godkänd för publicering 13 april 2014

**Kristofer Andersson**  
tdl, doktorand, Avd för barn- och ungdomstandvård, Karolinska institutet, Stockholm  
**E-post:** kristofer.andersson@ki.se

**Handledare:**  
**Göran Dahllöf**  
prof/ötdl, Avd för barn- och ungdomstandvård, Karolinska institutet, Stockholm  
**Barbro Malmgren**  
med dr/ötdl, Avd för barn- och ungdomstandvård, Karolinska institutet, Stockholm  
**Eva Åström**  
med dr/överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus samt institutet för kvinnors och barns hälsa, Karolinska institutet, Stockholm  
**Margaret Grindefjord**  
odont dr/ötdl, specialiserad barnstandvård, Eastmaninstitutet, Stockholm

**S**jukdomen *osteogenesis imperfecta* (OI) är ärftlig och nedärvs huvudsakligen autosomt dominant, men även nymutationer är vanliga. Vid OI är det främst skelett och andra mesenkymala vävnader som drabbas. Kännetecknen är bland annat benskörhet, skelettfelställningar, kortvuxenhet, skelettsmärta samt tandutvecklingsstörningar. Kliniskt delas OI in i fyra huvudgrupper efter symtomatologi, röntgenfynd och ärftlighetsmönster [1].

Cirka 25–50 procent av patienterna med OI har även *dentinogenesis imperfecta* (DI), en utvecklingsstörning som drabbar dentinet. Dessutom uppvisar patienterna en ökad förekomst av agenesi, invagination och taurodonti [2]. Även ansiktsskelettets utveckling skiljer sig från friska barns och prenatala bett är vanliga. Följaktligen är samarbete mellan odontologiska och medicinska specialiteter av stor betydelse vid handläggning av patienter med OI.

Vid såväl OI som DI finns en påverkan på kollagen typ I. Kollagenets funktion i ben och dentin kan jämföras med den som föreligger för armeringsjärnen i betong, det vill säga försvagade eller för få kollagenfibrer leder till lägre hållfasthet.

Varje kollagenmolekyl utgörs av tre långa polypeptidkedjor: två  $\alpha$ 1-kedjor och en  $\alpha$ 2-kedja, vilka är tvinnade runt varandra i en replikande struktur. Hos de flesta patienter orsakas OI av mutationer i kollagen 1 $\alpha$ 1-genen (COL1A1, kromosom 17) eller kollagen 1 $\alpha$ 2-genen (COL1A2, kromosom 7) [3]. Dessa gener kodar för de kedjor som tillsammans ger upphov till kollagen typ I-molekylerna. Trots varierande expressivitet för mutationerna finns det hållpunkter för ett visst samband mellan genotyp och fenotyp.

### DENTINOGENESIS IMPERFECTA

DI är en tandutvecklingsstörning för vilken optimala behandlingsmetoder ännu saknas. DI uppträder isolerat, DI typ II, eller hos patienter med OI, DI typ I. Formerna kan inte särskiljas kliniskt, röntgenologiskt eller histopatologiskt. Bland personer med DI kan det förekomma odiagnostiserade OI-patienter. DI typ II orsakas av mutationer på DSPP-genen, belägen på kromosom 4. Genprodukten är ett prekursorprotein som klyvs till två matrixproteiner: dentin-sialoprotein (DSP) och dentin-phosphoprotein (DPP). Dessa har betydelse för dentinets mineralisation [4]. Vid båda formerna av DI är dentinet därmed mjukare än normalt, vilket leder till att emaljens gungas loss och det dysplastiska dentinet snabbt nöts ner (figur 1). Som tecken på DI kan också en obliteration av pulparummet iaktas röntgenologiskt redan innan tänderna eruperat (figur 2). Tänderna kan slitas ner gravt och infektioner tillstå. Om inte behandling sätts in tidigt kan



Figur 1. DI typ I i primära dentitionen.

FOTO: BARBRO MALMGREN



**Figur II.**  
Obliterering före eruption vid DI.

sjukdomen leda till omfattande tandförluster och stort protetiskt rehabiliteringsbehov.

#### MÅLSÄTTNING MED FORSKNINGSPROJEKTET

I detta forskningsprojekt planerar vi att utreda prevalensen av DI typ II i Sverige och att undersöka eventuell förekomst av odiagnostiserad OI hos dessa patienter. Då behandling med bisfosfonater är vanligt förekommande hos patienter med svårare former av OI planerar vi också att undersöka hur bisfosfonatbehandling påverkar permanenta tänders eruption och primära tänders resorption. Vi ska även studera dentinets histopatologiska utseende vid bisfosfonatbehandling.

De genetiska analyserna syftar till att undersöka sambandet mellan olika mutationer i kollagen typ I-generna samt förekomst av olika tandutvecklingsstörningar. Det kliniska värdet av studierna är att öka vår kunskap om sambandet mellan OI och DI samt därigenom utveckla mer individanpassade preventions- samt behandlingsmetoder för barn och ungdomar med de aktuella sjukdomarna. Genom kunskap om de specifika mutationstyperna och konsekvenserna av dessa finns en större möjlighet att på ett tidigt stadium fatta beslut om optimal behandling. I förlängningen kan ökad förståelse inom området också leda till förbättrade möjligheter till genterapeutiska behandlingsalternativ.

#### REFERENSER

1. Sillence DO et al. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16(2): 101–16.
2. Malmgren B, Norgren S. Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand* 2002; 60(2): 65–71.
3. Sykes B, Ogilvie D, Wordsworth P, Wallis G, Mathew C, Beighton P, Nicholls A, Pope FM, Thompson E et al. Consistent linkage of dominantly inherited osteogenesis imperfecta to the type I collagen loci: COL1A1 and COL1A2. *Am J Hum Genet* 1990; 46(2): 293–307.
4. MacDougall M et al. Dentin phosphoprotein and dentin sialoprotein are cleavage products expressed from a single transcript coded by a gene on human chromosome 4. Dentin phosphoprotein DNA sequence determination. *J Biol Chem* 1997 Jan 10; 272(2): 835–42.

#### KRISTOFER ANDERSSON

**Ålder:** 29 år

**Familj:** Sambo

**Bor i:** Stockholm

**Arbetar:** Vid Karolinska institutet som ST-tandläkare och doktorand vid avdelningen för barn- och ungdomstandvård.



#### Varför började du med detta?

– Jag är mycket nyfiken. Steget till vetenskapligt arbete är inte särskilt långt. Det nationella teamet kring patienter med osteogenesis imperfecta (OI) vid Astrid Lindgrens barnsjukhus, har gjort det möjligt för oss att arbeta med ett stort material rörande en ovanlig sjukdom. Jag vill få fördjupad kunskap som kan komma mina patienter till del.

#### På vilket sätt får din forskning betydelse för patienter?

– Förhoppningsvis kan vi få ökad förståelse för de bakomliggande mekanismerna vid OI och dentinogenesis imperfecta (DI). Det kan leda till tidigare och förbättrad diagnostik samt behandling.

#### På vilket sätt kommer forskningen att få betydelse för dig och din karriär tror du?

– Den kommer att utveckla min förmåga att vetenskapligt bearbeta och analysera data. Dessutom leder den till många nya frågor, tankar och idéer som jag hoppas få möjlighet att arbeta vidare med.

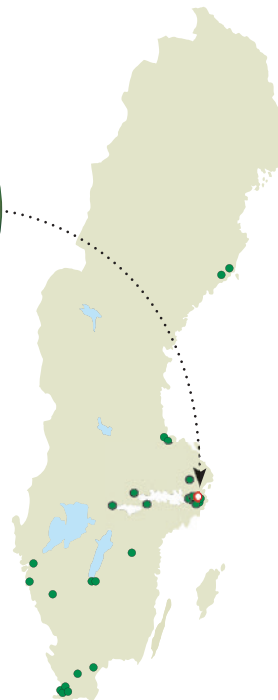
#### Vad ska du göra när forskarskolan är klar?

– Jag planerar att fortsätta med min forskar- och specialistutbildning. Forskarskolan ger en bred vetenskaplig bas att bygga vidare på.

#### Vilken nytta tror du att du får av det nätverk du bygger upp under forskarskolan?

– Samarbete är oerhört viktigt för framtidens forskning. Att lära känna varandra under de trevliga former som råder i forskarskolan är en bra start. Genom nätverket har vi kännedom om varandras intressen och kunskapsområden. Jag är övertygad om att detta kan ha stor betydelse för att stärka vår framtida forskning.

JANET SUSLICK



**»Genom nätverket har vi kännedom om varandras intressen ... Jag är övertygad om att detta kan ha stor betydelse för att stärka vår framtida forskning.«**