

# **Perinnölliset riisitaudin muodot ja niiden vaikutukset hampaistoon**

Lasten hammashoito ja oikomisoppi  
Hammaslääketieteen laitos  
Syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:  
HLK Harri Seppä

Ohjaaja:  
Professori Janna Waltimo-Sirén

6.5.2025  
Turku

Syventävien opintojen kirjallinen työ

**Oppiaine:** Lasten hammashoito ja oikomisoppi

**Tekijä(t):** Harri Seppä

**Otsikko:** Perinnölliset riisitaudin muodot ja niiden vaikutukset hampaistoon

**Ohjaaja(t):** Professori HLT EHL Janna Waltimo-Sirén

**Sivumäärä:** 27 sivua

**Päivämäärä:** 6.5.2025

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli koota ajankohtaista tutkimustietoa perinnöllisistä riisitaudeista ja niiden vaikutuksista hampaistoon. Työssä keskityttiin erityisesti X-kromosomaaliseen hypofosfatemiaan (XLH), mutta tarkasteltiin myös muita hypofosfateemisia ja D-vitamiiniin liittyviä tautimuotoja. Lisäksi työssä käsiteltiin hammaskudosten kehitystä ja mineralisoitumista sekä perinnöllisten riisitautien vaikutuksia tähän prosessiin. Lähteinä käytettiin pääasiassa vuoden 2004 jälkeen julkaistuja PubMed-tietokannan alkuperäisartikkeleita.

Perinnölliset riisitaudit voivat aiheuttaa monenlaisia muutoksia hampaistossa, kuten epätäydellisesti mineralisoitunutta interglobulaarista dentiiniä, normaalia laajempia pulpaonteloita ja spontaaneja absesseja. Riisitautien eri muotojen vertailu osoittaa, että vaikutusmekanismeiltaan erilaiset sairaudet voivat aiheuttaa samankaltaisia suuoireita. Diagnoosi voi perustua hammaslääkärin tekemiin suulöydöksiin jo ennen varsinaisen riisitaudin tunnistamista, joten hammaslääkärillä voi olla tärkeä rooli potilaan ohjaamisessa jatkotutkimuksiin.

Hammashoidossa korostuvat ennaltaehkäisy, varovaisuus invasiivisissa toimenpiteissä ja moniammatillinen yhteistyö. Perinnöllisten riisitautien kaltaiset harvinaissairaudet kuormittavat potilasta terveydellisesti, psyykkisesti ja taloudellisesti heikentäen potilaan elämänlaatua. Riisitautien varhainen tunnistaminen ja lääkityksen aloitus ajoissa vähentävät potilaalle koituvia haittoja.

**Avainsanat:** riisitauti, hypofosfatemia, hampaan kehitys, dentiini, hammaskiille

# Sisällysluettelo

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Yleistä riisitaudista</b>	<b>5</b>
<b>2.1</b>	<b>Hankitut riisitaudit</b>	<b>6</b>
2.1.1	Ravintoainepuutokset	6
2.1.2	Munuaissairaudet	7
2.1.3	Hormonitoiminnan häiriöt	7
2.1.4	Lääkeaineet	8
<b>2.2</b>	<b>Perinnölliset riisitaudit</b>	<b>8</b>
2.2.1	VDDR1A (Vitamin D-Dependent rickets type 1A)	9
2.2.2	VDDR1B (Vitamin D-Dependent rickets type 1B)	9
2.2.3	VDDR2A (Vitamin D-Dependent rickets type 2A)	9
2.2.4	VDDR2B (Vitamin D-Dependent rickets type 2B)	10
2.2.5	XLH (X-linked Hypophosphatemia)	10
2.2.6	ADHR (Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets)	10
2.2.7	ARHR (Autosomal Recessive Hypophosphatemic Rickets)	11
2.2.8	HHRH (Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria)	11
<b>2.3</b>	<b>Perinnöllisten riisitautilien vaikutusmekanismit hampaiston kehityksen ja mineralisaation häiriöissä</b>	<b>12</b>
2.3.1	Hampaiston normaali kehitys	12
2.3.2	D-vitamiiniriippuvaisten riisitautilien vaikutukset hammaskudokseen	12
2.3.3	Hypofosfateemisten riisitautilien vaikutukset hammaskudokseen	13
<b>3</b>	<b>Perinnöllisten riisitautilien vaikutukset hampaistoon</b>	<b>16</b>
<b>3.1</b>	<b>XLH:n vaikutukset hampaistoon</b>	<b>16</b>
3.1.1	Hampaiden kovakudokset	16
3.1.2	Pulpa ja juurikanavat	18
3.1.3	Infektiot ja periapikaalileesiot	19
3.1.4	Hampaiston kehitys ja puhkeaminen	21
<b>3.2</b>	<b>Muiden perinnöllisten riisitautilien vaikutukset hampaistoon</b>	<b>21</b>
<b>3.3</b>	<b>Perinnöllistä riisitautia sairastava hammaslääkärin vastaanotolla</b>	<b>23</b>
3.3.1	Diagnostiikka	23
3.3.2	Hoito	24
<b>4</b>	<b>Pohdinta</b>	<b>26</b>
	<b>Lähteet</b>	<b>28</b>

# 1 Johdanto

Tämä kirjallisuuskatsaus käsittelee riisitauteja ja niiden vaikutuksia hampaistoon. Pääasiassa opinnäytetyössä on keskitytty perinnöllisiin riisitauteihin, mutta myös hankittujen riisitautien patogeneesi ja vaikutukset purentaelimistöön esitellään tiivistetysti.

Riisitaudin kliininen kuva tunnettiin jo 1600-luvulla, mutta sairaus yhdistettiin D-vitamiinin puutteeseen vasta 1800-luvun alkupuolella, kun Sniadecki havaitsi auringonvalon puutteen vaikuttavan taudin ilmaantumiseen. Vasta 1900-luvun alussa osoitettiin, että UV-säteily ehkäisee riisitautia. 1930-luvulla sairaus saatiin lähes häviämään teollistuneissa maissa lisäämällä maitoon D-vitamiinia (M.F. Holick & T.C. Chen 2008). D-vitamiinin puutteesta johtuva riisitauti on kuitenkin edelleen yleinen erityisesti matalan tulotason maissa ja tietyissä riskiryhmissä, kuten tummaihoisilla ja peittävästi pukeutuvilla ihmisillä (T. Craviari ym. 2006).

Suurin osa riisitaudeista johtuu edelleen D-vitamiinin puutteesta, mutta myös harvinaisempia perinnöllisiä muotoja on olemassa. Ensimmäinen kliininen kuvaus perinnöllisestä riisitaudista julkaistiin vuonna 1937, kun Albright ym. raportoivat tapauksista, joissa sairaus ei reagoanut tavanomaiseen D-vitamiinihoitoon (F. Albright ym. 1937).

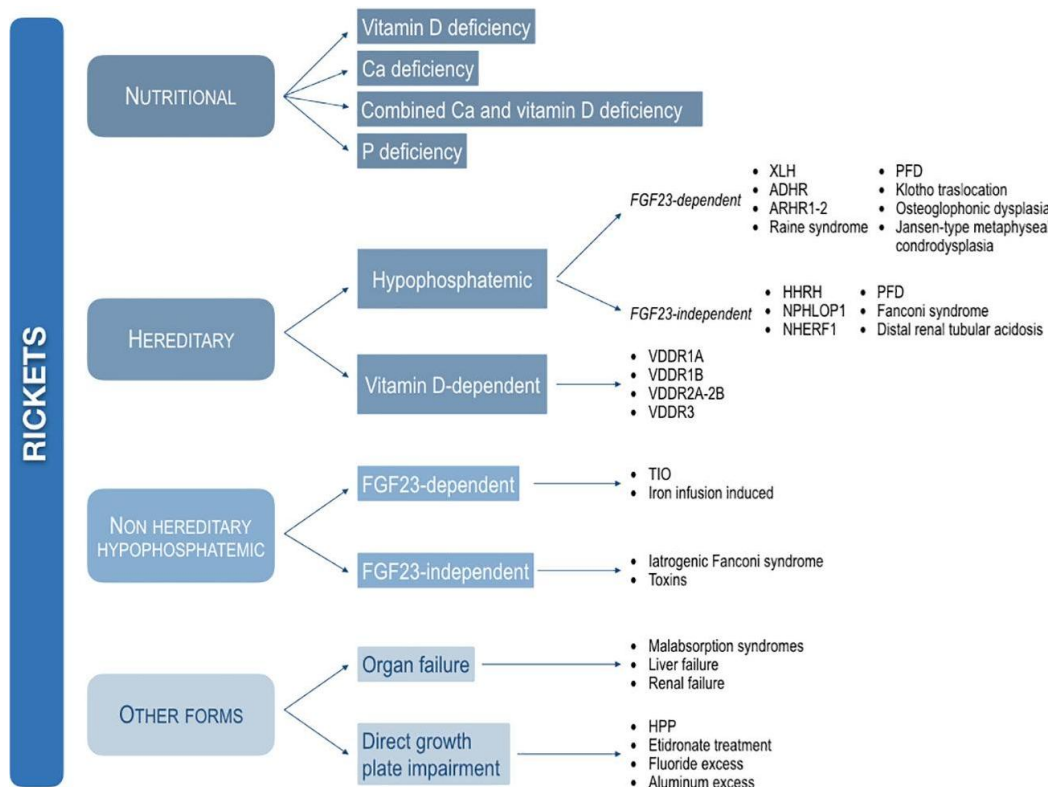
Kirjallisuuskatsauksen lähteinä on käytetty pääasiassa vuoden 2004 jälkeen julkaistuja PubMed-tietokannan alkuperäisartikkeleita. Kirjallisuuskatsauksessa ei käsitellä luustovaikutuksiltaan riisitautia muistuttavaa hypofosfatasiaa, sillä sitä ei luokitella varsinaisesti riisitaudiksi, vaan sairaus johtuu seerumin alkaalisen fosfataasin heikentyneestä aktiivisuudesta.

## 2 Yleistä riisitaudista

Riisitauti on lapsilla maailmanlaajuisesti esiintyvä sairaus, jonka tyypillisimmät näkyvät oireet johtuvat luiden epifyysilevyjen puutteellisesta mineralisaatiosta. Riittävä kalsiumin ja fosfaatin määrä on olennaista luun kehityksen ja terveyden kannalta. Maailmanlaajuisesti riisitaudin yleisin syy on D-vitamiinin puutos, mutta sairaus voi johtua myös kalsiumin tai fosfaatin puutteesta, perinnöllisistä tekijöistä, lääkaineista tai muista sairauksista. Riisitaudin kliinisiä ilmentymiä ovat luutumishäiriöt ja epämuodostumat luustossa, kasvun hidastuminen, luukipu, lihasten surkastuminen, viivästynyt hampaiden puhkeaminen sekä kiille- ja dentiinihypoplasia. Epämuodostumia syntyy helpoiten nopeasti kasvaviin ja eniten painoa kantaviin luihin. (B. Dahash ym. 2023). Luun kehittyessä osteoblastit tuottavat osteoidin eli luun orgaanisen matriisin ja mineralisoivat sen kalsiumsuolojen avulla. Riisitaudissa mineralisoitumatonta osteoidia jää luun epifyysilevyn alle, jolloin luu jää pehmeäksi (R. Chanchlani ym. 2020).

Riisitaudin esiintyvyys on lisääntynyt viime vuosikymmeninä sekä kehittyneissä että kehittyvissä maissa. Afrikan, Lähi-idän ja Aasian maissa esiintyvyys on 10–70 %. Kehittyneissä maissa riisitaudin esiintyvyys alle 3-vuotiailla on noin 3–10 tapausta 100000:ta kohden. Historiallisesti riisitaudin esiintyvyys on ollut kehittyneissä maissa laskussa D-vitamiinin tärkeyden ymmärtämisen jälkeen. Viimeaikaisen prevalenssin nousun yhtenä syynä pidetään vähäisempää auringonvalolle altistumista kuin aiemmin. (B. Dahash ym. 2023).

Riisitaudit voidaan jakaa patogeneesin perusteella kuvan 1 mukaisesti. (G. Baroncelli ym. 2024).



Kuva 1. Riisitaudit jaoteltuna patogeneesin mukaan. Lähde: Baroncelli GI, Comberiati P, Aversa T, Baronio F, Cassio A, Chiarito M, Cosci O di Coscio M, De Sanctis L, Di Iorgi N, Faienza MF, Fintini D, Franceschi R, Kalapurackal M, Longhi S, Mariani M, Pitea M, Secco A, Tessaris D, Vierucci F, Wasniewska M, Weber G, Mora S. Diagnosis, treatment, and management of rickets: a position statement from the Bone and Mineral Metabolism Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 19; 15:1383681.

## 2.1 Hankitut riisitaudit

### 2.1.1 Ravintoainepuutokset

D-vitamiinin puutos on selvästi yleisin syy riisitaudin kehittymiselle. Se on vältettävissä huolehtimalla riittävästä D-vitamiinin saamisesta ravinnosta ja altistumalla riittävästi auringon valolle. D-vitamiini säätelee veren kalsium- ja fosfaattitasoja, joten riittävä D-vitamiinin saanti on olennaista terveen luuston kehitykselle. Ravinnosta D-vitamiinia saadaan D<sub>2</sub>- ja D<sub>3</sub>-muodoissa. D<sub>2</sub>-vitamiinia saadaan pääasiassa kasvipohjaisesta ravinnosta ja D<sub>3</sub>-vitamiinia saadaan esimerkiksi kalasta, kananmunasta, maidosta ja ihon syntetisoimana auringon UVB-säteilyn vaikutuksesta. Elimistössä maksan entsyymit muuttavat D-vitamiinin kalsidioliksi, joka puolestaan muuttuu munuaisissa entsyymien vaikutuksesta aktiiviseksi metaboliitiksi kalsitrioliksi. Kalsitrioli säätelee elimistön kalsium- ja fosforitasapainoa. (R. Chanchlani ym. 2020).

On mahdollista, mutta harvinaista, että yksin kalsiumin puutos ruokavaliossa on riisitaudin syynä.

Tavallisesti kyse on D-vitamiinin puutoksesta, jolloin kalsiumin ja fosfaatin imeytyminen suolistosta

vähenee. Kalsiumtasojen aleneminen puolestaan saa aikaan lisäkilpirauhashormonitasojen (PTH) nousun. Kun veren kalsiumpitoisuus laskee liian matalaksi, PTH lisää kalsiumin vapautumista hajottamalla luustoa. Samalla PTH lisää kalsiumin takaisinimeytymistä munuaisissa ja vähentää fosfaatin takaisinimeytymistä. (R. Chanchlani ym. 2020).

Fosfaattia saadaan lähes kaikenlaisesta ravinnosta, esimerkiksi maitotuotteista, lihasta, viljasta ja pähkinöistä. Täten myöskään fosfaatin puutos ruokavaliossa ei ole lähes koskaan riisitaudin syynä. Useimmiten kyse on munuaisten lisääntyneestä fosfaatin erityksestä esimerkiksi munuaistubuluksiin liittyvän sairauden tai perinnöllisen riisitaudin aiheuttamana. (R. Chanchlani ym. 2020).

### 2.1.2 Munuaissairaudet

Fanconin oireyhtymä on sairaus, jossa munuaisten proksimaalisten tubulusten solut vaurioituvat. Seurauksena on fosfaatin ja myös muiden aineiden liiallinen erittyminen virtsaan, mikä voi johtaa hypofosfateemisen riisitaudin kehittymiseen. Fanconin oireyhtymä voi olla primaarinen sairaus tai johtua muista tekijöistä, kuten Lowen oireyhtymästä, Fanconi-Bickelin oireyhtymästä tai lääkaineista. (R. Chanchlani ym. 2020)

Myös krooninen munuaisten vajaatoiminta voi aiheuttaa luun mineralisaatiohäiriöitä, joita kutsutaan munuaisperäiseksi riisitaudiksi. Kroonisessa vajaatoiminnassa munuaisten kyky tuottaa 1-alfa-hydroksylaasi-entsyymiä alenee, mikä vähentää kalsitriolin tuotantoa. Tämä heikentää kalsiumin ja fosfaatin imeytymistä suolistosta. (R. Chanchlani ym. 2020)

### 2.1.3 Hormonitoiminnan häiriöt

Kuten aiemmin todettiin, liiallinen PTH:n erittyminen voi johtaa hypofosfatemiaan. Kyse voi olla primaarista hyperparatyreoosista, jossa PTH:n lisääntynyt erityks johtuu lisäkilpirauhasen kasvaimesta tai hyperplasiasta. PTH:n liikatuotanto kuitenkin lisää kalsitriolin tuotantoa, mikä edistää kalsiumin ja fosfaatin imeytymistä suolistosta, mutta tämä ei riitä kompensoimaan munuaisperäistä fosfaatin menetystä. (N. Perumal & R. Padidela 2024).

FGF23-hormonin (fibroblast growth factor 23) liikatuotanto on yleisin syy krooniselle hypofosfatemialle. FGF23 estää kalsitriolin muodostamista, mutta hypokalsemiaa ei yleensä esiinny, koska PTH-eritys lisääntyy kompensatorisen mekanismin vuoksi. FGF23-hormonin liikaeritystä esiintyy perinnöllisten riisitautien lisäksi esimerkiksi McCune-Albrightin oireyhtymässä ja kasvaimen liittyvässä osteomalasiassa. (N. Perumal & R. Padidela 2024)

#### 2.1.4 Lääkeaineet

Useat lääkeaineet tai ravintolisät voivat suurina määrinä pitkäkestoisesti annosteltuina aiheuttaa riisitautia tai osteomalasiaa erilaisten mekanismien kautta. Alumiinia sisältävät lääkkeet tai etidronaatti estävät suoraan luumatriisin proteiinien mineralisaatiota. Eräät lääkkeet, kuten rifampisiini ja fenytoiini voivat häiritä D-vitamiinin metaboliaa. Raudanpuutteeseen käytetyt lääkkeet, kuten rautapolymaltoosi tai sakkaroitu ferrioksidi, voivat nostaa FGF23-tasoa. (S. Fukumoto ym. 2015)

### 2.2 Perinnölliset riisitaudit

Perinnöllisten riisitautilien osuus on noin 13 % kaikista riisitaudeista. Ne voidaan jakaa D-vitamiiniriippuvaisiin riisitauteihin ja hypofosfateemisiin riisitauteihin. D-vitamiiniriippuvaiset riisitaudit johtuvat mutaatioista entsyymeistä, jotka liittyvät D-vitamiinin synteesiin, tai mutaatioista D-vitamiinireseptoreissa. D-vitamiiniriippuvaisista riisitaudeista tunnetaan muodot VDDR1A, VDDR1B, VDDR2A ja VDDR2B. Kaikilla edellä mainituilla sairauksilla on samanlaisia kliinisiä ja biokemiallisia riisitaudin ilmentymiä kuten hypokalsemiaan liittyvät väsymys, lihaskrampit ja kouristuskohtaukset sekä riisitautiin liittyvät kallon luun pehmeys, aukileiden myöhäinen sulkeutuminen, otsan prominenssi, suurentuneet ranteet, käyrät sääret, lyhytkasvuisuus ja kasvukipu. (S. Acar ym. 2017)

Hypofosfateemisissa perinnöllisissä riisitaudeissa fosfaatin takaisinimeytyminen tai kuljetus munuaistubuluksissa on heikentynyt fosfoniineihin tai fosfaatti-kotransporttereihin liittyvien mutaatioiden vuoksi. Hypofosfatemia aiheuttaa häiriöitä luuston mineralisaatiossa, ja taudeille tyypillisiä oireita ovat mm. kasvuhäiriöt, luukivut, alaraajojen virheasennot ja hampaiston kehityspoikkeavuudet. Hypofosfateemiseksi perinnölliseksi riisitaudiksi voidaan lukea ainakin 16 erilaista geneettistä poikkeamaa, joista X-kromosomin kautta dominantisti periytyvä XLH on selvästi yleisin sen prevalenssin ollessa n. 1:20000 (S. Acar ym. 2017). Esittelen tässä opinnäytetyössä kirjallisuudessa usein mainitut muodot XLH, ADHR, ARHR1, ARHR2 ja HHRH.

Lisäksi perinnöllisiin riisitauteihin liittyy usein myös hampaiston kehityshäiriöitä, joiden taustalla olevia solutason mekanismeja käsitellään kappaleessa 2.3 ja kliinisiä ilmentymiä kappaleessa 3.

### 2.2.1 VDDR1A (Vitamin D-Dependent rickets type 1A)

Taudin kuvasi ensimmäisenä A. Prader kollegoineen vuonna 1961. VDDR1A johtuu mutaatioista CYP27B1-geenissä, joka koodaa 1-alfahydroksylaasia. Sairaus periytyy resessiivisesti autosomissa. Mutaatioiden vuoksi kalsidiolia ei kyetä muuttamaan munuaisissa kalsitrioliksi eli D-vitamiinin aktiiviseksi muodoksi. Sairaudessa on, D-vitamiinin puutoksesta johtuvan riisitaudin tapaan, hypokalsemiaa, hypofosfatemiaa sekä kohonneet seerumin alkalisen fosfataasin (ALP) ja PTH-pitoisuudet. Toisin kuin D-vitamiinin puutosriisitautissa, kalsidiolitasot ovat yleensä normaalit. (S. Acar ym. 2017)

### 2.2.2 VDDR1B (Vitamin D-Dependent rickets type 1B)

Tämän sairauden kuvasi ensimmäisenä Casella kollegoineen vuonna 1994. Kyseessä on 25-hydroksylaasin puutteesta johtuva autosomissa resessiivisesti periytyvä erittäin harvinainen sairaus. Taudin ilmentymät ovat samanlaisia kuin VDDR1A:ssa, mutta kalsidiolin pitoisuus on alentunut. 25-hydroksylaasia koodaavan CYP11B-geenin mutaatioiden vuoksi kalsidiolia ei synny maksassa. (S. Acar ym. 2017)

### 2.2.3 VDDR2A (Vitamin D-Dependent rickets type 2A)

Tämä Brooks ja hänen kollegoidensa vuonna 1978 kuvailema sairaus on myös autosomissa resessiivisesti periytyvä. Sairauden aiheuttavat D-vitamiinireseptorigeeni VDR:n mutaatiot, jotka häiritsevät kalsitriolin vaikutusta kyseisissä reseptoreissa. Tauti ilmenee kliinisesti samanlaisena kuin D-vitamiinin puutteesta johtuva riisitauti tai aiemmin mainitut D-vitamiiniriippuvaiset riisitaudit, mutta potilaiden kalsitriolitasot ovat useimmiten korkeat. Tautiin liittyy myös alopeciaa, eli hiusten puuttumista kokonaan tai osittain. Tämän epäillään johtuvan D-vitamiinireseptorin roolista epidermaalisten keratinosyyttien proliferaatiossa ja erilaistumisessa. (S. Acar ym. 2017)

## 2.2.4 VDDR2B (Vitamin D-Dependent rickets type 2B)

VDDR2B:n kuvaili Hewinson kollegoineen vuonna 1993. Taudin kliiniset ja biokemialliset ilmentymät ovat täysin samanlaisia kuin VDDR2A:ssa, vaikka D-vitamiinireseptori ja sen muodostama VDR-RXR heterodimeeri toimivat täysin normaalisti. Sairaudessa mutaatio aiheuttaa hnRNP C1 ja C2 -proteiinien yliekspression, joka estää VDR-RXR heterodimeerin kiinnittymisen solujen DNA:han. (S. Acar ym. 2017)

## 2.2.5 XLH (X-linked Hypophosphatemia)

XLH on yleisin perinnöllinen riisitauti ja se johtuu X-kromosomissa dominoivasti periytyvästä PHEX-geenin mutaatiosta. PHEX-geeni tuottaa kypsissä osteoblasteissa ja odontoblasteissa toimivaa endopeptidaasia, joka vähentää FGF23-hormonin ilmentymistä. FGF23 estää fosfaatin takaisinimeytymistä munuaisissa ja vähentää myös munuaisten tuottaman kalsitriolin määrää. PHEX-geenin mutaation seurauksena FGF23-tasot kohoavat, mikä johtaa potilailla hypofosfatemiaan. Tyypillisesti lapsipotilailla esiintyy samanlaisia kliinisiä ilmentymiä kuin D-vitamiiniriippuvaisissa riisitaudeissa. Aikuisilla esiintyy osteomalasiaa, luukipua, hammasabsesseja ja selkäydinkanavan ahtaumaa. (S. Acar ym. 2017). XLH:n ja myös VDDR:n yhteydessä on havaittu esiintyvän myös kallon saumojen ennenaikaista luutumista eli kraniosynostoosia yleensä toisen tai kolmannen ikävuoden aikana. Seurauksena voi olla venekallo (skafokefalia), kallonsisäisen paineen nousu ja näköhermon nystyn turvotus. (B.L. Foster ym. 2014) Laboratorioarvoissa nähdään matala seerumin fosfaattipitoisuus, alentunut TRP (fosfaatin tubulaarinen takaisinimeytymisprosentti), normaali tai hieman kohonnut PTH, korkeat ALP-tasot (alkalinen fosfataasi) sekä normaalit kalsium- ja kalsidiolipitoisuudet. Seerumin kalsitriolitasot ovat normaalit tai matalat, vaikka tällaisessa tilanteessa elimistö pyrkisi normaalisti lisäämään kalsitriolituotantoa. (S. Acar ym. 2017)

## 2.2.6 ADHR (Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets)

ADHR johtuu mutaatiosta FGF23-geenissä. Tämä autosomissa dominoivasti periytyvä mutaatio aiheuttaa FGF23-hormonille gain-of-function-mutaation, joka estää sen pilkkomisen. Tämä johtaa FGF23-hormonin kohonneeseen pitoisuuteen ja aktiivisuuteen.

Sairaus on kliinisiltä ja biokemiallisilta ilmentymiltään samanlainen kuin XLH. (S. Acar ym. 2017)

### 2.2.7 ARHR (Autosomal Recessive Hypophosphatemic Rickets)

Sairaudesta tunnetaan tyypit 1 ja 2. ARHR1 johtuu DMP1-geenin (dentin matrix acidic phosphoprotein 1) inaktiivisuutta aiheuttavista mutaatioista. DMP1 on osteoblasteissa ja osteosyyteissä ilmenevä solunulkoisen väliaineen proteiini, joka estää FGF23:n ilmentymistä. DMP1-geenin mutaatiot johtavat muiden edellä mainittujen hypofosfateemisten riisitautilien tapaan kohonneeseen FGF23 pitoisuuteen ja hypofosfatemiaan. Toisin kuin muissa hypofosfateemisissa riisitaudeissa, ARHR1 potilailla tavataan osteoskleroosia kallonpohjassa ja kallon luissa. (S. Acar ym. 2017)

ARHR2 johtuu ENPP1-geenin (ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase) patologisista varianteista, jotka häiritsevät pyrofosfaattitasapainoa ja voivat lisätä FGF23:n eritystä. Mekanismia, jolla mutaatio aiheuttaa FGF23:n kohoamisen, ei vielä täysin tunneta, mutta vaikutus johtaa hypofosfatemiaan. (S. Acar ym. 2017)

### 2.2.8 HHRH (Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria)

HHRH on autosomissa resessiivisesti periytyvä sairaus, joka johtuu SLC34A3-geenin inaktivoivista mutaatioista. Kyseinen geeni säätelee fosfaatin takaisinimeytymistä munuaisissa, ja mutaation vuoksi fosfaatin erityks lisääntyy. Tästä seurannut hypofosfatemia stimuloi kalsitriolin tuotantoa, mikä lisää kalsiumin imeytymistä suolistosta. Potilailla tavataankin tyypillisten riisitaudin oireiden lisäksi hyperkalsemiasta johtuvia munuaiskiviä ja munuaisten kalkkeutumia. Toisin kuin edellä mainituissa hypofosfateemisissa riisitaudeissa, FGF23-hormoni ei ole osallisena sairauden synnyssä. HHRH-potilaille annettu fosfaattilisä antaa usein erinomaisen hoitovasteen. (S. Acar ym. 2017)

## 2.3 Perinnöllisten riisitautien vaikutusmekanismit hampaiston kehityksen ja mineralisaation häiriöissä

### 2.3.1 Hampaiston normaali kehitys

Hampaiston kehitys käynnistyy alkiokaudella epiteelin ja mesenkyymien vuorovaikutuksesta. Hampaiden kovakudokset kiille, dentiini ja sementti kehittyvät eri solutyypeistä. Kiille muodostuu ameloblastien ja dentiini odontoblastien erittämänä. Mineralisaatio alkaa ensin dentiinissä, minkä jälkeen kiille alkaa muodostua sen pinnalle. Hampaan kruunun muoto määräytyy ennen mineralisaation alkamista. Sementin muodostus käynnistyy juuren kehityksen myötä Hertwigin juuritupen hajottua (J.C. Hu & J.P. Simmer 2007).

Hammaskudosten mineralisaatiota säätelevät monet diffundoituvat kasvutekijät (esimerkiksi FGF) sekä solujen tuottamat solunulkoiset matriisiproteiinit (J.C. Hu & J.P. Simmer 2007). D-vitamiini, kalsium ja fosfaatti ovat ratkaisevassa asemassa mineralisaation onnistumisessa. D-vitamiini lisää kalsiumin ja fosfaatin imeytymistä suolistossa sekä vaikuttaa mineralisaation säätelyyn solunsisäisen D-vitamiinireseptorin (VDR) kautta (B.L. Foster ym. 2014).

### 2.3.2 D-vitamiiniriippuvaisten riisitautien vaikutukset hammaskudoksiin

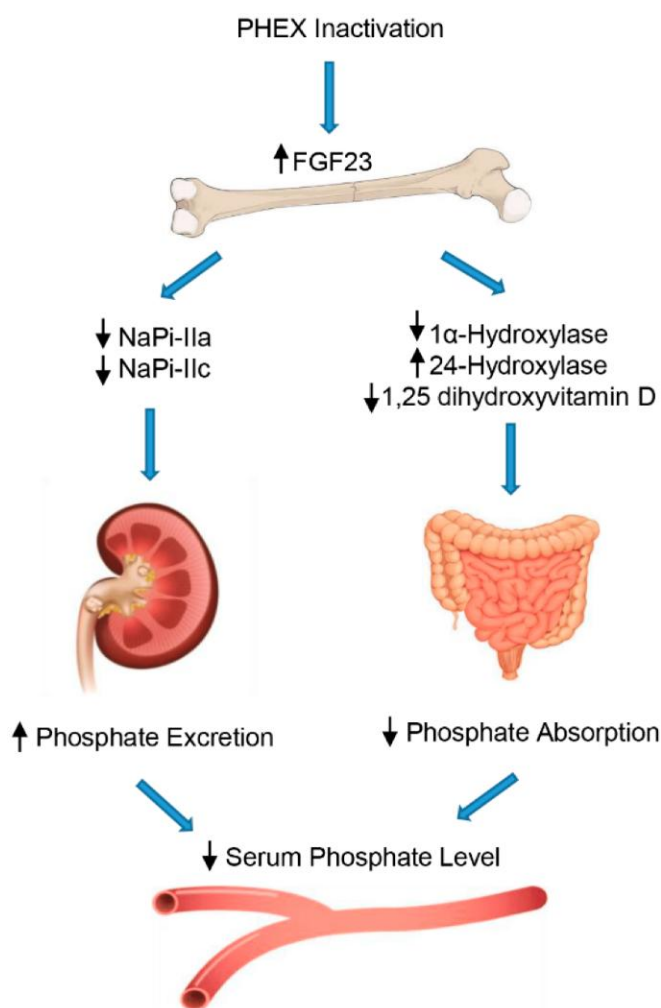
D-vitamiiniriippuvaisissa riisitaudeissa (VDDR1A, VDDR1B, VDDR2A ja VDDR2B) hammaskudosten mineralisaatio häiriintyy pääasiassa hypokalsemian seurauksena (S. Acar ym. 2017). VDDR1A:ssa ja VDDR1B:ssä taustalla on D-vitamiinin aineenvaihduntaan vaikuttava entsyymivika, jolloin aktiivista kalsitriolia ei muodostu riittävästi. VDDR2-muodoissa ongelma liittyy VDR:n toimintahäiriöön tai sen toiminnan estymiseen häiriintyneen signaalinvälityksen vuoksi (S.Acar ym. 2017).

Näissä taudeissa matalat kalsiumtasot johtavat sekä kiilteen että dentiinin mineralisaation häiriöihin (S. Acar ym. 2017, B.L. Foster ym. 2014). Eläinkokeissa on havaittu, että kiilleproteiinien ilmentyminen ja kiilleprismojen koko olivat pienentyneet myös hiirillä, joilla oli toimimaton D-vitamiinireseptori, mutta normaalit kalsiumtasot. Tämä viittaa siihen, että D-vitamiinilla voi olla myös suoria VDR-välitteisiä vaikutuksia hammaskudoksiin (Berdal ym. 2011).

### 2.3.3 Hypofosfateemisten riisitautilien vaikutukset hammaskudoksiin

Hypofosfateemiset riisitaudit, kuten XLH, ADHR, ARHRI ja ARHR2, perustuvat fosfaatin puutteeseen elimistössä. Yleensä syynä on FGF23:n liiallinen määrä verenkierrossa, joka lisää fosfaatin eritystä munuaisissa ja estää aktiivisen D-vitamiinin muodostusta (S. Acar ym. 2017, B.L. Foster ym. 2014). Fosfaatin puute heikentää dentiinin ja kiilteen mineralisaatiota ja johtaa usein puutteellisesti mineralisoituneeseen interglobulaariseen dentiiniin (B.L. Foster ym. 2014).

XLH:ssa FGF23:n liiallinen määrä johtuu PHEX-geenin mutaatiosta. PHEX-entsyymi ilmenee normaalisti osteosyyteissä ja vähentää niissä FGF23:n tuotantoa. Mutaatio estää tämän säätelyn, minkä seurauksena FGF23:a tuotetaan liikaa. Tämä johtaa fosfaatin lisääntyneeseen eritykseen munuaisissa sekä kalsitriolin muodostumisen estymiseen, mikä aiheuttaa hypofosfateemiaa. (C. Bergwitz & H. Jüppner 2012)



Kuva 2. XLH:n vaikutukset fosfaattitasapainon säätelyyn. Lähde: Romagnoli C, Iantomasi T, Brandi ML. Impact of X-Linked Hypophosphatemia on Muscle Symptoms. *Genes (Basel)*. 2022 Dec 19;13(12):2415.

Tutkimuksissa on havaittu, että esimerkiksi XLH:ssa hampaan solujen indusoima mineralisaatio on heikentynyt myös ilman hypofosfatemiaa, mikä viittaa hampaan soluissa paikallisesti vaikuttaviin häiriöihin. B. R. Coyac ym. (2018) havaitsivat tämän tutkimalla XLH-potilaiden hammaspulpnan soluja verraten niitä terveistä kontrolleista saatuihin soluihin mallissa, jossa seurattiin näiden solujen aikaansaamaa kolmiulotteisen kollageenimatriksin mineralisoitumista osteogeenisissä olosuhteissa, joissa fosfaatin määrä oli vakioitu. He esittivät mahdolliseksi syyksi heikentyneeseen mineralisaatioon PHEX-entsyymin puutteen aiheuttaman osteopontiinin (OPN) ja MEPE-ASARM-peptidin kertymisen, joka voi estää hydroksiapatiitin muodostumista (B.R. Coyac ym. 2018).

Edellä mainittu ASARM-peptidien kertyminen XLH:ssa tapahtuu, koska mutatoituneen PHEX-geenin tuottama endopeptidaasi ei kykene hajottamaan ASARM-peptidejä. ASARM-peptidejä syntyy MEPE- ja DMP1-proteiinien hajotessa, ja niiden kertymistä pidetään tärkeänä paikallisena mekanismina hypofosfateemisten riisitautien patogeneesissa. Kertyneet ASARM-peptidit sitoutuvat hydroksiapatiittiin ja estävät sen kasvua, mikä häiritsee dentiinin ja luun normaalia mineralisaatiota. (A. Martin ym. 2008)

DMP1-geenin mutaatiot aiheuttavat ARHR1-tyypin hypofosfateemisen riisitautimuodon. Siihen liittyy sekä FGF23:n säätelyn häiriöitä, että paikallisia vaikutuksia hammaskudoksessa. A. Rangianin ym. (2012) hiiritutkimuksessa selvitettiin DMP1-proteiinin ja fosfaatin erillisiä vaikutuksia kiilteen ja dentiinin solujen erilaistumiseen, apoptoosiin ja mineralisaatioon. Tutkimuksessa havaittiin, että DMP1:llä on merkittävä paikallinen vaikutus dentiinin, kiilteen ja dentiinitubulusten normaalissa kehityksessä. DMP1:n puute johti dentiinin ohenemiseen, tubulusten järjestäytymishäiriöihin sekä kiilteen ja pulpakudoksen poikkeavaan rakenteeseen. Lisäksi havaittiin, että DMP1 suojaa odontoblasteja ja ameloblasteja hyperfosfatemian aiheuttamalta apoptoosilta.

ARHR2:ssa ENPP1-geenin mutaatiot aiheuttavat FGF23:n liikaerityksen ja edelleen hypofosfatemian. ENPP1:n koodaama entsyymi osallistuu epäorgaanisen pyrofosfaatin (PPi) muodostukseen, jolla on vaikutuksia luun mineralisaatioon ja pehmytkudosten kalkkeutumiseen. Tarkkaa mekanismia, jolla ENPP1-mutaatiot lisäävät FGF23-eritystä, ei ole täysin selvitetty. Hiirikokeissa on havaittu ENPP1:n puutteen lisäävän FGF23:n ilmentymistä ja aiheuttavan luuston mineralisaatiohäiriöitä. (S. Acar ym. 2017)

ADHR:ssa taustalla on FGF23-geenin mutaatio, joka estää hormonin pilkkomisen. Normaalisti FGF23 hajoaa elimistössä nopeasti, mutta ADHR:ssä se pysyy verenkierrossa

pidempään. Tämä lisää fosfaatin eritystä munuaisissa ja vähentää kalsitriolin tuotantoa. Näin ADHR:n vaikutusmekanismi muistuttaa XLH:ta, vaikka taustalla on eri mutaatio. (C. Bergwitz & H. Jüppner 2012; Tavana ym. 2021)

### 3 Perinnöllisten riisitautien vaikutukset hampaistoon

Perinnölliset riisitaudit ovat hyvin harvinaisia, joten laajoja ja pitkäaikaisia seurantatutkimuksia on lähes mahdotonta toteuttaa. Keräämässäni aineistossani eniten tutkimustietoa löytyy yleisimmästä perinnöllisestä riisitaudista XLH:sta. Monet artikkeleista ovat tapausraportteja yhdestä tai muutamasta potilaasta, mutta mukana on myös muutamien kymmenien osallistujien poikkileikkaus- tai seurantatutkimuksia ja joitain kirjallisuuskatsauksia. Koska tutkimustietoa on olemassa erityisesti XLH:sta, käsitellään XLH:n vaikutuksia hampaistoon omana kokonaisuutenaan ja muiden perinnöllisten riisitautien hampaistovaikutuksia erikseen tämän jälkeen.

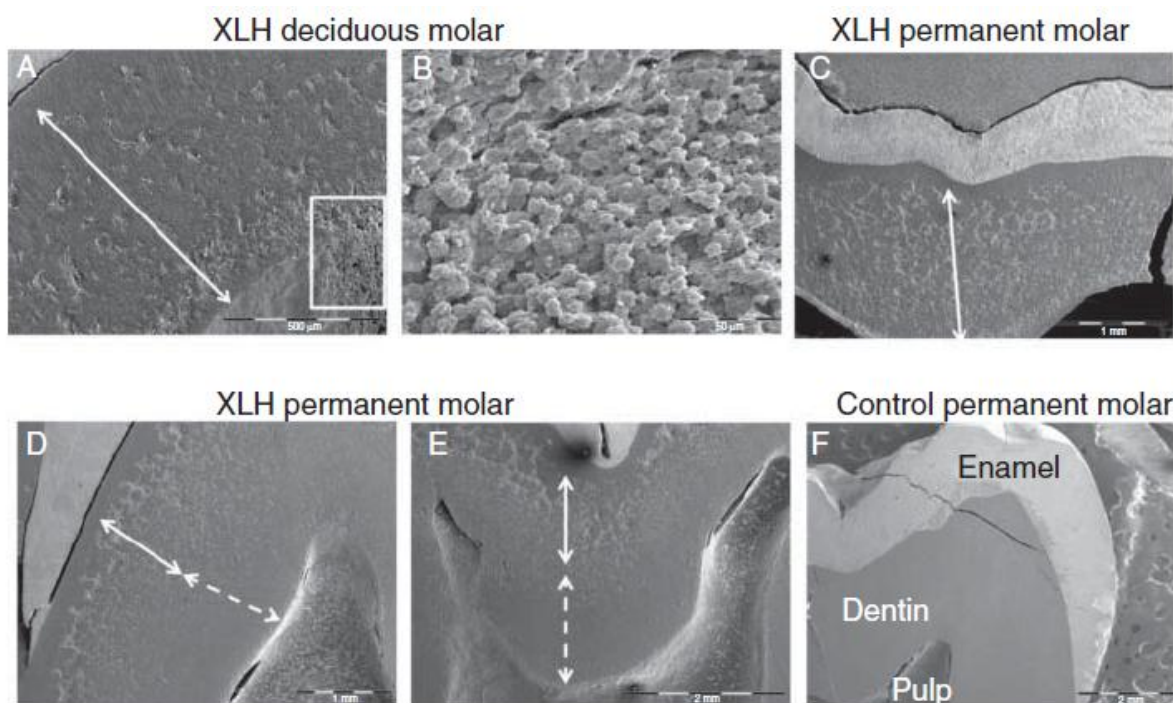
#### 3.1 XLH:n vaikutukset hampaistoon

##### 3.1.1 Hampaiden kovakudokset

XLH-potilaiden hampaiden kovakudokset poikkeavat merkittävästi terveistä kudoksista etenkin dentiinin osalta. Dentiinikerroksen ohuus, mineralisaatiohäiriöt, puutteellisesti mineralisoitunut niin sanottu interglobulaarinen dentiini ja normaalia laajempi mineralisoitumaton predentiinivyöhyke ovat yleisiä löydöksiä tutkimuksissa (A. Arhar ym. 2024; D. Clayton ym. 2021). A. Arharin ja kumppaneiden (2024) usean potilaan tapaus tutkimuksessa analysoitiin kolmelta XLH-potilaalta poistettuja maitohampaita SEM-menetelmällä, ja epätäydellisesti mineralisoitunutta dentiiniä havaittiin eniten dentiinin uloimmassa osassa. He tuovat tutkimuksessaan esiin, että joissain tutkimuksissa on tehty myös löydöksiä, joissa dentiinin pulpan läheisin osa on eniten hypomineralisoitunut. D. Claytonin ja kumppaneiden vuonna 2021 tekemässä tutkimuksessa analysoitiin kuuden XLH-lapsipotilaan poistettuja maitohampaita mikrotietokonetomografialla ja histologisin menetelmin. Kyseisessä tutkimuksessa todettiin dentiinin olevan kauttaaltaan vähemmän mineralisoitunutta ja sisältävän laajasti fuusioitumattomia mineralisaatioalueita. Myös mineralisoitumaton predentiinivyöhyke oli paksuudeltaan jopa 8-kertainen kontrollihampaisiin verrattuna, mikä viittaa dentiinin mineralisaation puutteellisuuteen.

I. Cremonesi ym. (2014) tutkivat kymmenen XLH-potilaan ja kuuden kontrollipotilaan kiilteen rakennetta ottamalla jäljennökset hampaistosta ja tutkimalla niitä pyyhkäiselektronimikroskoopilla (SEM). Tutkimuksessa kaikilla XLH-potilailla havaittiin

kiilteessä rakenteellisia poikkeamia, kuten syviä mikrohalkeamia, kraatterimaisia painaumia, epäsäännöllinen prisma rakenne, hypoplasiaa ja lohkeilua. TR Ribeiro ym. (2015) eivät havainneet neljälle XLH-potilaalle tehdyssä mikroCT-tutkimuksessaan eroa kiilteen mineraalitiheydessä XLH-potilaiden ja terveen kontrollin välillä. Joka tapauksessa kiilteen on havaittu olevan XLH:ta sairastavilla terveitä yksilöitä heikompaa. Esimerkiksi A. Arhar ym. (2024) mainitsevat koehenkilöiden kiilteestä löytyneen lohkeamia ja dentiiniin asti ulottuvia halkeamia erityisesti kusprien alueella. He esittävät, että taustalla saattaa olla myös kiillettä tukevan hypomineralisoituneen dentiinikerroksen puutteellinen kyky tukea kiillettä. XLH-potilaiden hampaat voivat olla myös väriltään poikkeavia. A. Arhar ym. (2024) raportoivat tutkimuksessaan XLH-potilaiden hampaiden olevan sävyltään maitolasimaisia tai kellertäviä.



Kuva 3. SEM-kuvia halkaistuista näytehampaista. A. 6-vuotiaan XLH-potilaan maitomolaari. B. Suurenno huokoisesta dentiinistä. C. XLH-aikuisen pysyvä molaari, potilas ei ole saanut hoitoa sairauteen kasvun aikana. D. ja E. 15-vuotiaan XLH-potilaan pysyvä molaari, saanut hoitoa kasvun aikana, mutta hoito aloitettu myöhään. F. Kontrollipotilaan molaari. Lähde: Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, Kamenicky P, Nevoux J, Prié D, Rothenbuhler A, Wicart P, Harvengt P. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect.* 2014 Mar 14;3(1):R13-30.

D. Clayton ja kumppanit (2021) havaitsivat tutkimuksessaan myös sementin olevan ohutta. XLH-potilailla juuren asellulaarisen sementtikerroksen paksuus oli keskimäärin 50 % tavanomaisesta. Tämä saattaa heikentää hampaan kiinnittymistä ja altistaa parodontaalisille ongelmille. Joissakin tutkimuksissa on havaittu lisäksi alveoliluun hypomineralisaatiota (A.

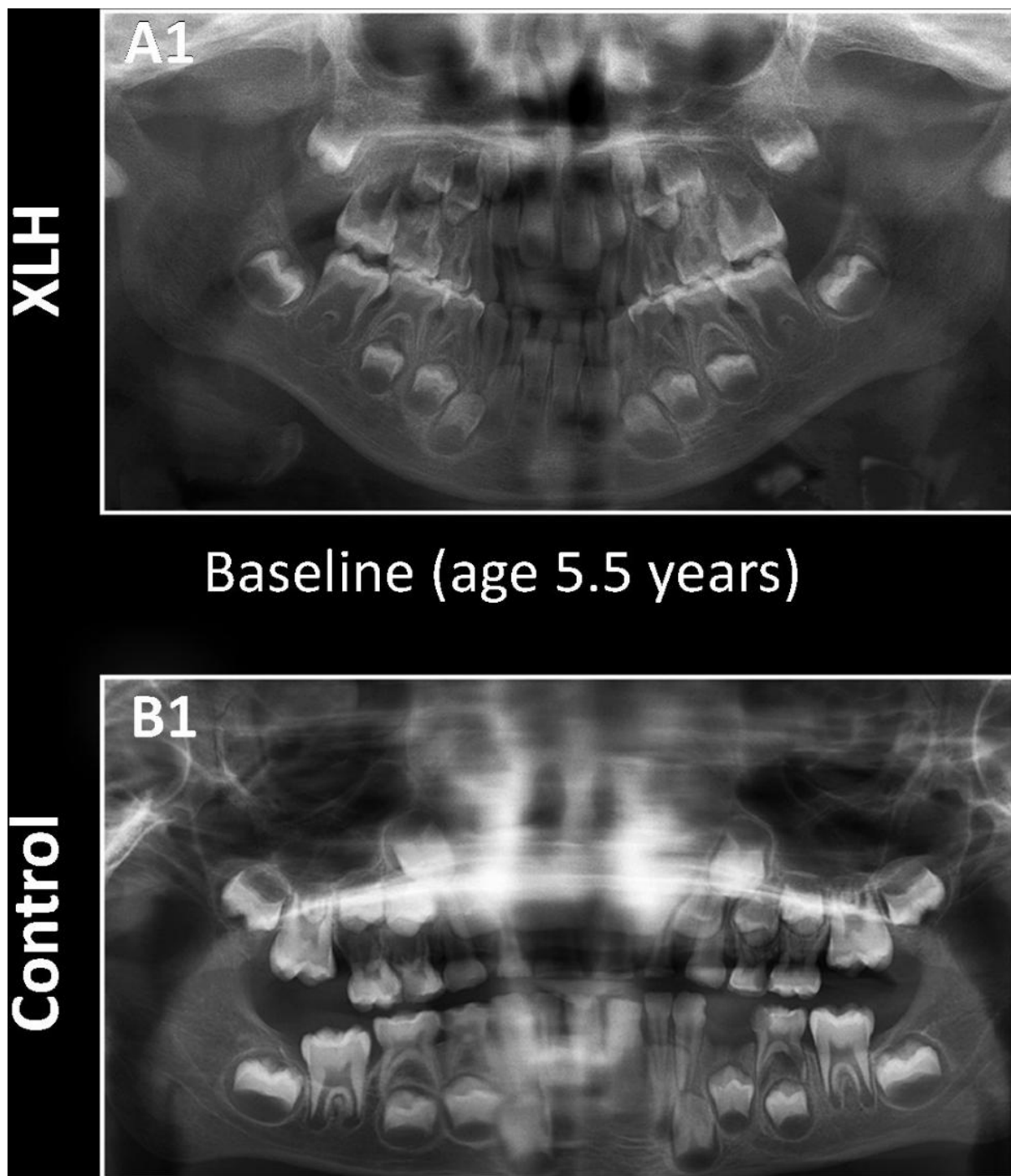
Arhar ym. 2024; B.L. Foster ym. 2014), mikä voi myös vaikuttaa hampaan kiinnitykseen ja lisätä parodontaalisten ongelmien riskiä.

Suurin osa tutkimuksissa histologisesti, panoraatomografiakuvauksella (PTG) tai SEM-analyysillä tutkituista hampaista on ollut maitohampaita. Tämä johtuu siitä, että näytteet on yleensä saatu lapsipotilailta, joita esiintyy tutkimusaineistoissa eniten ja joiden maitohampaita on usein poistettu hoidon yhteydessä. Tutkimuksissa ei kuitenkaan ole raportoitu merkittäviä eroja XLH:n aiheuttamissa muutoksissa maitohampaissa ja pysyvissä hampaissa, joten varmoja johtopäätöksiä niiden välisistä mahdollisista eroista ei voida tehdä.

### 3.1.2 Pulpa ja juurikanavat

Pulpakavumin ja juurikanavien rakenteelliset poikkeavuudet ovat tyypillinen löydös XLH:ssa. Useissa tutkimuksissa on havaittu laajoja pulpakavumeja ja lähelle kiillettä ulottuvia pulpasarvia (A. Arhar ym. 2024; A. Marin ym. 2021; G. Baroncelli ym. 2021; M.A. Souza ym. 2010). A. Marinin ja kumppaneiden (2020) tekemässä 26 potilaan chileläistutkimuksessa PTG-kuvissa havaittiin pulpakavumin normaalia laajempi koko 94 %:lla potilaista. Vuonna 2010 tehdyssä brasilialaisessa tutkimuksessa (M.A. Souza ym. 2010) laajoja pulpakavumeja esiintyi 43 %:lla potilaista. Pulpan röntgenkuvissa nähtävä laajuus on todennäköisesti ohuen dentiinikerroksen ja mineralisaatiohäiriön yhteisvaikutusta. Edellä kuvattu epätavallisen leveä pre dentiinivyöhyke (D. Clayton ym. 2021) viittaa siihen, että muodostuneen dentiinimatriksin mineralisaatio etenee poikkeavan hitaasti pre dentiinin ja dentiinin rajalla.

Juurikanavat voivat olla epänormaalin leveitä tai muodoltaan epäsäännöllisiä. Joissain tapauksissa on havaittu poikkeavuuksia juurten muodossa, esimerkiksi lyhyitä tai resorboituneita juuria. (A. Arhar ym. 2024; A. Larsson ym. 2023; A. Marin ym. 2021).



Kuva 4. Vertailussa 5,5-vuotiaan XLH-pojan (A1) ja samassa hampaiston kehitysvaiheessa olevan terveen kontrollin (B1) hampaisto. Pulpakavumin ja juurikanavien koossa on huomattava ero. Lähde: Brener R, Zeitlin L, Lebenthal Y, Brener A. Dental health of pediatric patients with X-linked hypophosphatemia (XLH) after three years of burosumab therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 15;13:947814.

### 3.1.3 Infektiot ja periapikaalileesiot

Edellä mainitun kaltaiset muutokset yhdessä heikentyneen dentiinin kanssa altistavat hampaat bakteerien tunkeutumiselle pulpaan. Myös mikrohalkeamat kiilteessä ja dentiinissä voivat

mahdollistaa bakteerien pääsyn pulpaan (A. Arhar ym. 2020; I.Cremonesi ym. 2014). XLH-lapsipotilaiden PTG-kuviin perustuvan tutkimuksen mukaan etuhampaat vaikuttavat olevan muita hampaita alttiimpia periapikaalisille infektioille. Tämä voi johtua etuhampaiden varhaisemmasta puhkeamisesta sekä ohuemmasta kiilteestä, joka tekee niistä alttiimpia kulumiselle ja halkeamille. (G. Baroncelli ym. 2021). Ruotsissa aikuisille XLH-potilaille tehdyssä tutkimuksessa (A. Larsson ym. 2023) juurihoidettujen hampaiden määrä oli merkittävästi korkeampi kuin kontrolliryhmissä. Alttiutta periapikaalisille tulehduksille vahvistavat myös A. Marinin ja kumppaneiden (2021) löydökset: 89 % aikuispotilaista oli kokenut periapikaalisia infektioita jossain vaiheessa, ja PTG-kuvissa havaittiin periapikaalisia tulehduksia 74 %:lla.

Usein periapikaalisiin tulehduksiin ei liity näkyvää kariesta tai traumaa XLH:ta sairastavilla, ja niihin voi liittyä absesseja ja fisteleitä. A. Larssonin ym. tutkimuksessa (2023) viidellä 21 potilaasta oli periapikaalisia infektioita ilman kariesta, traumaa tai näkyviä halkeamia. A. Arharin ym. (2024) tekemässä pitkän ajan kirjallisuuskatsauksessa spontaanit absessit ovat erittäin yleisiä. G. Baroncellin ym. (2021) tutkimuksessa puolestaan havaittiin, että 67 %:lla potilaista oli esiintynyt absesseja, ja kaikilla potilailla absesseihin liittyi fisteli eikä hampaissa ollut kariesta tai traumataustaa.



Kuva 5. Kolmevuotias XLH-potilas. Kuvassa tyypillisiä XLH:n ilmentymiä: fisteloivia spontaaneja absesseja, ohut kiille ja dentiini sekä epätavallisen laajat pulpakavumit. Lähde: Clayton D, Chavez MB, Tan MH, Kolli TN, Giovani PA, Hammersmith KJ, Bowden SA, Foster BL. Mineralization Defects in the Primary Dentition Associated With X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *JBMR Plus*. 2021 Mar 3;5(4):e10463.

### 3.1.4 Hampaiston kehitys ja puhkeaminen

Useissa tutkimuksissa on havaittu, että XLH voi vaikuttaa hampaiston kehitykseen ja puhkeamiseen ja altistaa purentavirheille. Hampaiden puhkeaminen saattaa viivästyä sekä maito- että pysyvissä hampaissa (A. Arhar ym. 2024). S.H. Al-Jundi & A.M. Hazza'a (2010) totesivat 21:n hypofosfateemista riisitautia sairastavien poikkileikkaustutkimuksessa hampaiden kehityksen viivästyneen 14 potilaalla. Viivästyminen vaihteli välillä 0,2–2,5 vuotta ja oli keskimäärin 0,37 vuotta. He kuitenkin tuovat tutkimuksessaan esiin, että aikaisemmin on saatu myös tutkimustuloksia, joissa viivästyminen ei ole havaittu, ja että tarvittaisiin pitkittäistutkimuksia asian todentamiseksi.

A. Arharin ja kumppaneiden (2024) tutkimukseen osallistuneilla havaittiin kaikilla jonkinasteisia purentavirheitä, kuten etualueen ahtautta, taka-alueen ristipurentaa, mesiaali- tai distaalipurentaa sekä yläkulmahampaiden ektooppista tai viivästynyttä puhkeamista. Tutkimuksessa esitettiin mahdolliseksi syiksi riittämättömän luun kasvun aiheuttama pienempi leuan koko tai leukojen epäsuhta. Myös M.A. Souza ym. (2010) havaitsivat, että 12/14 potilaasta kärsi jonkinlaisesta purentavirheestä, kuten avopurenasta, ristipurenasta tai kärkipurenasta. M. Hanischin ym. (2019) toteuttamassa kyselytutkimuksessa viitattiin mahdolliseen yhteyteen XLH:n ja leukojen epäsuhtien välillä, sillä suuri osa osallistujista (88,4 %) kertoi saaneensa oikomishoitoa ja yhdeksän 43 osallistujasta mainitsi itsellään olevan leukojen epäsuhtaa.

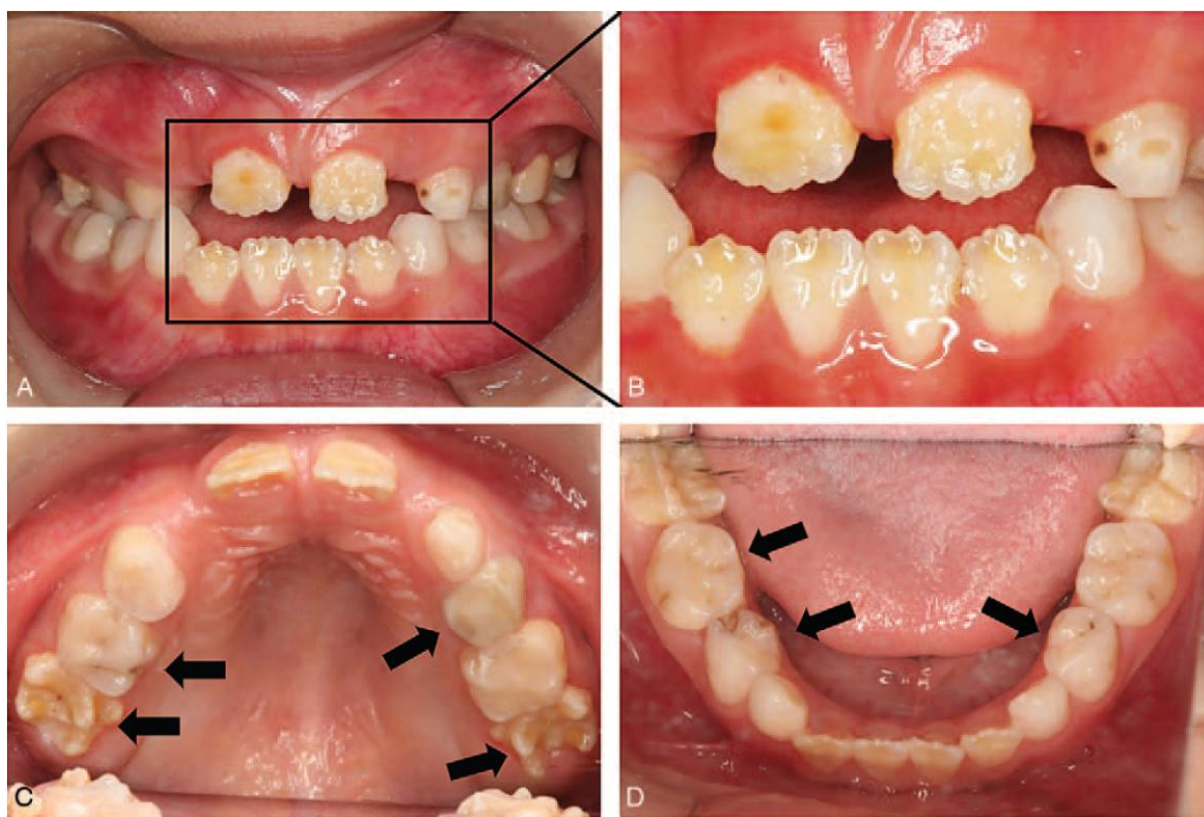
## 3.2 Muiden perinnöllisten riisitautien vaikutukset hampaistoon

Suurin osa kirjallisuudesta keskittyy XLH:n hampaistovaikutuksiin, mutta useissa tutkimuksissa on kuitenkin kuvattu samankaltaisia hammasilmentymiä myös muissa perinnöllisissä riisitaudeissa. Tarvitaan kuitenkin vielä lisää systemaattisia tutkimuksia, jotta saadaan tietoa erilaisten perinnöllisten riisitautien hampaistovaikutuksien eroista.

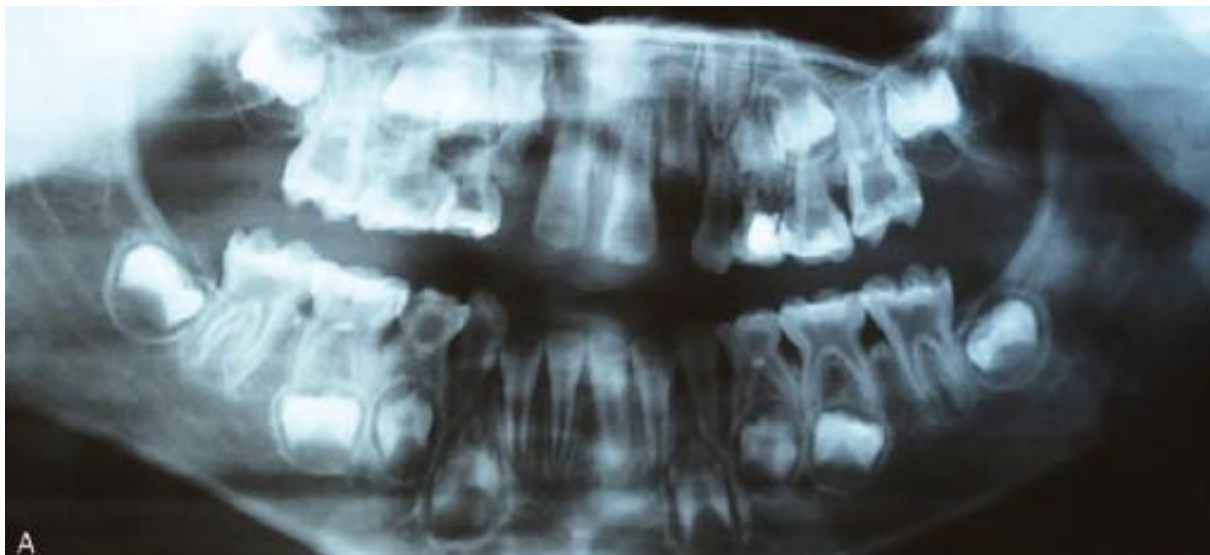
ARHR ja ADHR ovat molemmat harvinaisempia kuin XLH, mutta niiden aiheuttamat hammasmuutokset voivat olla suurelta osin lähes samanlaisia kuin XLH:ssa. ARHR-potilailla on havaittu ohutta dentiiniä ja kiillettä, laajoja pulpakavumeja, spontaaneja absesseja ja parodontaalaisia ongelmia (B.L. Foster ym. 2014). Vastaavanlaisia muutoksia on todettu myös

ADHR-potilailla, mutta dentiinin fenotyypistä on saatavilla vain vähän kliinistä tutkimustietoa (T. Su ym. 2023).

VDDR1:n kohdalla on kuvattu hypoplastista ja kellertävää kiillettä pysyvissä hampaissa, ja röntgenkuvissa on nähty laajoja pulpakavumeja ja lyhyitä juuria. Histologisesti on havaittu vaihtelevan kokoisia dentiinitubuluksia, globulaarista dentiiniä ja paksuunutta predentiinikerrosta. VDDR2-potilailla on havaittu laajoja pulpakavumeja, suuria pulpasarvia, pulpakiviä sekä ohutta kiillettä ja dentiiniä ja pysyvien viitosten puuttumista. (T. Su ym. 2023). Spontaanit periapikaaliset absessit ovat hyvin yleisiä VDDR-potilailla, ja ne voivat olla sairauden ensimmäinen havaittava oire (M.A. Souza ym. 2013).



*Kuva 6. Kymmenenvuotias VDDR1-potilas. Sävyltään kellertävän ruskeissa hampaissa on kiillehypolasiaa ja kariesta. Potilasta on lääkitty 3-vuotiaasta asti kalsium- ja D-vitamiinilisillä. Lähde: Liu AQ, Zhang LS, Guo H, Wu ML, Li TY, Xuan K, Wei KW. Long-term dental intervention and laboratory examination in a patient with Vitamin D-dependent rickets type I: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Oct 9;99(41):e22508.*



Kuva 7. PTG-kuva saman potilaan hampaistosta. Pysyvissä hampaissa havaittavissa kehityksen viivästymää. Puhjenneissa hampaissa tavallista laajemmat pulpakavumit ja ohut dentiini. Lähde: Liu AQ, Zhang LS, Guo H, Wu ML, Li TY, Xuan K, Wei KW. Long-term dental intervention and laboratory examination in a patient with Vitamin D-dependent rickets type I: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Oct 9;99(41):e22508.

HHRH:n (Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria) hammasilmentymistä on olemassa vain vähän tutkimustietoa. On kuitenkin huomionarvoista, että sairaus ei tiettävästi aiheuta hammasabsesseja eikä kraniofasiaalisia poikkeavuuksia, kuten kallon saumojen ennenaikaista luutumista ja kallon muodon muutoksia (C. Bergwitz & H. Jüppner 2012). Lisäksi HHRH:aan ei tavallisesti liity hampaiden kehityshäiriöitä, vaikka potilailla esiintyy luustokipuja ja lihasheikkoutta (R. Chanclani ym. 2020).

HHRH:ssa FGF23-tasot ovat matalat tai hieman normaalia alhaisemmat, mikä eroaa muista hypofosfateemisista riisitaudeista, joissa FGF23 on koholla. Tämä mahdollistaa kalsitriolitasojen nousun, mikä tehostaa kalsiumin ja fosfaatin imeytymistä suolistossa (C. Bergwitz & H. Jüppner 2012). Tämä voi olla ainakin osasy hampaiston poikkeavuuksien puuttumiselle.

### 3.3 Perinnöllistä riisitautia sairastava hammaslääkärin vastaanotolla

#### 3.3.1 Diagnostiikka

Perinnöllisissä riisitaudeissa, kuten XLH:ssa, ensimmäiset oireet voivat ilmetä hampaistossa ennen varsinaista diagnoosia. Spontaanit absessit tai periapikaaliset leesiot ilman näkyvää kariesta tai traumaa voivat olla ensimmäinen merkki luuston aineenvaihduntasairaudesta.

Sairauden varhainen diagnosointi antaa parhaat lähtökohdat potilaan normaalin kasvun ja kehityksen turvaamiselle sekä auttaa hampaiden vitaliteetin säilyttämisessä, mikä tukee hampaiden normaalia vaihduntaa ja pidentää pysyvien hampaiden elinikää. Spontaanien absessien esiintyessä potilas on ohjattava jatkotutkimuksiin. (R. Okawa ym. 2024, H. Kato ym. 2023)

Osa XLH-tapauksista johtuu de novo -mutaatioista, jolloin potilaan perhehistoriassa ei ole merkkejä sairaudesta. Taudin vakavuusaste voi myös vaihdella (S. Asano ym. 2021). Tällöin suun alueen poikkeavuudet voivat olla ensimmäisiä ja ainoita havaittavia oireita.

Diagnostiikassa voidaan hyödyntää radiologisia menetelmiä. PTG-kuvissa voidaan havaita esimerkiksi pulpakavumien poikkeava laajuus, dentiinikerroksen ohuus ja taurodontismia. Okawa ym. (2024) esittelivät tutkimuksessaan kvantitatiivisen menetelmän, jossa PTG-kuvien avulla dentiinidysplasian astetta voidaan arvioida vertailemalla pulpakavumin pinta-alaa hampaan pinta-alaan.

Vaikka usein potilaalla on jo todettu XLH ennen hammaslääkärikäyntiä, joskus hammaslääkäri voi olla ensimmäinen terveydenhuollon ammattilainen, joka epäilee taustalla olevaa systeemisairautta (R. Okawa ym. 2024). Huolellinen anamneesi ja oireiden tarkka tulkinta ovat olennaisia. Lopullinen diagnoosi perustuu laboratoriotutkimuksiin ja geenitesteihin (C.F. Munns ym. 2023).

### 3.3.2 Hoito

XLH-potilaan hammashoito vaatii yksilöllistä suunnittelua ja moniammatillista yhteistyötä. Dentiinin ja kiilteen heikon mineralisaation vuoksi ennaltaehkäisevä hoito on erityisen tärkeää (A. Linglart ym. 2014). Perinnöllistä riisitautia sairastavilla on kohonnut riski toistuviin juurihoitoihin ja hampaiden menetyksiin (J. Steur ym. 2024).

Sairauden konventionaalinen hoito fosfaattisillä ja aktiivisella D-vitamiinilla voi vähentää hammaskomplikaatioita etenkin silloin, kun se aloitetaan varhain (H. Kato ym. 2023). Konventionaalisen hoidon rinnalle on tullut myös FGF23:n monoklonaalinen vasta-aine burosumabi, jolla on lupaavia tuloksia hampaiston mineralisaation parantamisessa. Sen pitkäaikaisvaikutuksista hammasterveyteen tarvitaan lisää tutkimusta (A.Linglart ym. 2014; C.F: Munns ym. 2023).

Hampaat, joissa on periapikaalinen tulehdus, voidaan hoitaa juurihoidolla. Hoidon komplikaatioiden, kuten perforaatioiden riski on kuitenkin kohonnut rakenteeltaan poikkeavan ja ohuemman dentiinin vuoksi. Hampaan ennuste on siis arvioitava huolellisesti hoitoa suunniteltaessa ja noudatettava erityistä varovaisuutta preparoinnissa (B. Lee ym. 2017).

Hampaita suojaavina toimenpiteinä voidaan käyttää kruunutuksia ja pinnoituksia. Maitomolaareissa on hyödynnetty tehdasvalmisteisia teräskruunuja ja pysyvissä hampaissa esimerkiksi komposiittipinnoituksia tai keraamisia okklusaalitäytteitä. Kruunutuksessa preparointi on tehtävä erityisen varovaisesti laajojen pulpakavumiin ja hauraan hammaskudoksen vuoksi (B. Lee ym. 2017; M. James & R. Roudsari 2019).

Mikäli hampaita joudutaan poistamaan, voidaan protetiikassa harkita implanttihoidoa. Useissa tapausselostuksissa on raportoitu onnistuneista implanttihoidoista XLH-potilaille, mutta myös komplikaatioita kuten implanttien heilumista ja luutumishäiriöitä on kuvattu. Implanttahoito on suunniteltava huolellisesti ja lääkehoidon keskeytyminen esimerkiksi raskauden vuoksi voi vaikuttaa lopputulokseen (B. Lee ym. 2017; M. James & R. Roudsari 2019).

Omahoidon merkitys korostuu entisestään perinnöllistä riisitautia sairastavalla. Huolellinen suuhygienia, fluorinkäyttö sekä säännölliset hammaslääkärikäynnit ja fluorilakkaukset ovat tärkeitä infektioiden ehkäisyssä (A. Linglart ym. 2014). Koska potilailla voi olla kohonnut riski oireettomille infektioille, tulee tarkastusväliä tihentää ja turvautua röntgendiagnostiikkaan matalalla kynnyksellä, vaikka näkyvää kariesta ei olisi.

## 4 Pohdinta

Perinnölliset riisitaudit ovat aineenvaihduntasairauksia, joiden vaikutukset yksilöön ovat moninaisia ja oireiden vakavuus vaihtelee potilaiden välillä. Vaikka sairaudet ovat harvinaisia, hammaslääkärin on hyvä tunnistaa niiden yleisimmät piirteet, sillä suun alueen muutokset voivat olla ensimmäisiä havaittavia oireita. Varhainen jatkohoitoon ohjaaminen ja moniammatillinen yhteistyö parantavat suunterveyden lisäksi potilaan elämänlaatua kokonaisuudessaan. Perinnölliset riisitaudit ovat potilasta kuormittavia ja elämänlaatua heikentäviä sairauksia. Myös suunterveyteen liittyvä elämänlaatu on todettu tutkimuksissa alentuneeksi. Rungas hoidontarve ja tiheät tarkastusvälit kuormittavat potilaita psyykkisesti ja taloudellisesti (J. Steur ym. 2024; M. Hanisch ym. 2019). Suomessa näiden sairauksien hoito, hampaistomuutoksien vaatima hoito mukaan lukien, kuuluu erikoissairaanhoidon piiriin.

Eri riisitautiluodot voivat johtua erilaisista mekanismeista, mutta niiden vaikutukset hampaistoon voivat muistuttaa toisiaan. D-vitamiininpuutosriisitauti ja VDDR voivat molemmat aiheuttaa kiillehypoplasiaa, puuttuvia hampaita, interglobulaarista dentiiniä ja lisääntyntä riskiä periapikaalisille infektioille (V. Galhotra ym. 2015; S. Acar ym. 2017). L. D'Ortenzio ym. (2016) osoittivat histologisesti, että lapsuusiän D-vitamiinin puute voi aiheuttaa pysyviä mineralisaatiohäiriöitä dentiinissä. Vaikka VDDR-luodot perustuvat perinnöllisiin entsyymi- tai reseptorivirheisiin, niiden hampaistovaikutukset muistuttavat ravitsemuksellista luotoa.

XLH:n hammasilmentymät johtuvat hypofosfatemiasta ja sairauteen liittyvistä paikallisista säätelyhäiriöistä, kuten ASARM-peptidien kertymisestä. XLH:lle tyypillisiä löydöksiä ovat interglobulaarinen dentiini, laajat pulpakavumit, spontaanit absessit ja epäluodostuneet juuret, kun taas näkyvä kiillehypoplasia ei ole hallitseva löydös (J. Steur ym. 2024).

Lähdeartikkeleissa tuotiin esiin myös purentavirheiden, kuten etualueen ahtauden, taka-alueen ristipurennan, mesiaali- tai distaalipurennan sekä yläkulmahampaiden ektooppisen puhkeamisen yleisyys XLH:ssa. Syiksi purentavirheille esitettiin pääasiassa kallon ja leukojen luiden kasvun häiriöistä johtuva pienempi leukojen koko tai leukojen epäsuhta.

Maitohampaiden varhaisten menetysten vaikutusta purennan kehitykseen ei artikkeleissa käsitelty, vaikka niiden tiedetään voivan aiheuttaa ahtautta ja purentavirheitä pysyvässä hampaistossa. Kaiken kaikkiaan XLH:n ja muiden hypofosfateemisten riisitautilien väliset erot, kuten HHRH:n puuttuvat hammasmuutokset ja DMP1-geenin mutaation suora vaikutus

dentiinin muodostukseen, viittaavat siihen, että yksin hypofosfatemia ei selitä näiden sairauksien hammasilmentymiä.

Tämä kirjallisuuskatsaus korostaa, että hammaslääkärillä on tärkeä rooli näiden sairauksien tunnistamisessa ja osana moniammatillista hoitotiimiä. Ennaltaehkäisevät hoitotoimenpiteet voivat estää hampaiden infektoitumista, joten olisi toivottavaa, että hammaslääkärit ja -tekniikot säilyttäisivät tulevaisuudessakin esimerkiksi taidon tehdä minimaalisen preparoinnin vaativia ohuita kruunuja pysyviin molaareihin. Riisitauteihin liittyvän diagnostiikan ja hoidon ymmärtäminen voi parantaa merkittävästi potilaan elämänlaatua.

## Lähteet

Acar S, Demir K, Shi Y. Genetic Causes of Rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017 Dec 30;9(Suppl 2):88-105. doi: 10.4274/jcrpe.2017.S008. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29280738; PMCID: PMC5790329.

Albright F, Butler AM, Bloomberg E. Rickets Resistant to Vitamin D Therapy. *Am J Dis Child*. 1937;54(3):529–547. doi:10.1001/archpedi.1937.01980030073005

Al-Jundi SH, Hazza'a AM. Dental Development in Patients with Hypophosphatemia Rickets. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2010 Jan-Apr;3(1):1-4. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1046. Epub 2010 Apr 15. PMID: 27625549; PMCID: PMC4955037.

Arhar A, Pavlič A, Hočevlar L. Characteristics of oral health of patients with X-linked hypophosphatemia: case reports and literature review. *BDJ Open*. 2024 May 31;10(1):42. doi: 10.1038/s41405-024-00223-6. PMID: 38821917; PMCID: PMC11143263.

Berdal A, Molla M, Descroix V. Chapter 29 - Vitamin D and Oral Health, Editor(s): David Feldman, J. Wesley Pike, John S. Adams, *Vitamin D (Third Edition)*, Academic Press, 2011, Pages 521-532, ISBN 9780123819789

Asano S, Sako S, Funasaki Y, Takeshita Y, Niida Y, Takamura T. A mosaic mutation of phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome (PHEX) in X-linked hypophosphatemic rickets with mild bone phenotypes. *Endocr J*. 2021 Sep 28;68(9):1135-1141. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0809. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33907069.

Baroncelli GI, Comberiati P, Aversa T, Baronio F, Cassio A, Chiarito M, Cosci O di Coscio M, De Sanctis L, Di Iorgi N, Faienza MF, Fintini D, Franceschi R, Kalapurackal M, Longhi S, Mariani M, Pitea M, Secco A, Tessaris D, Vierucci F, Wasniewska M, Weber G, Mora S. Diagnosis, treatment, and management of rickets: a position statement from the Bone and Mineral Metabolism Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr

19;15:1383681. doi: 10.3389/fendo.2024.1383681. PMID: 38706696; PMCID: PMC11066174.

Baroncelli GI, Zampollo E, Manca M, Toschi B, Bertelloni S, Michelucci A, Isola A, Bulleri A, Peroni D, Giuca MR. Pulp chamber features, prevalence of abscesses, disease severity, and PHEX mutation in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Metab.* 2021 Mar;39(2):212-223. doi: 10.1007/s00774-020-01136-8. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32772199.

Bergwitz C, Jüppner H. FGF23 and syndromes of abnormal renal phosphate handling. *Adv Exp Med Biol.* 2012;728:41-64. doi: 10.1007/978-1-4614-0887-1\_3. PMID: 22396161; PMCID: PMC5234086.

Brener R, Zeitlin L, Lebenthal Y, Brener A. Dental health of pediatric patients with X-linked hypophosphatemia (XLH) after three years of burosumab therapy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Aug 15;13:947814. doi: 10.3389/fendo.2022.947814. PMID: 36051396; PMCID: PMC9425915.

Chanchlani R, Nemer P, Sinha R, Nemer L, Krishnappa V, Sochett E, Safadi F, Raina R. An Overview of Rickets in Children. *Kidney Int Rep.* 2020 Apr 11;5(7):980-990. doi: 10.1016/j.ekir.2020.03.025. PMID: 32647755; PMCID: PMC7335963.

Clayton D, Chavez MB, Tan MH, Kolli TN, Giovani PA, Hammersmith KJ, Bowden SA, Foster BL. Mineralization Defects in the Primary Dentition Associated With X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *JBMR Plus.* 2021 Mar 3;5(4):e10463. doi: 10.1002/jbm4.10463. PMID: 33869987; PMCID: PMC8046057.

Coyac BR, Hoac B, Chafey P, Falgayrac G, Slimani L, Rowe PS, Penel G, Linglart A, McKee MD, Chaussain C, Bardet C. Defective Mineralization in X-Linked Hypophosphatemia Dental Pulp Cell Cultures. *J Dent Res.* 2018 Feb;97(2):184-191. doi: 10.1177/0022034517728497. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28880715; PMCID: PMC6429567.

Craviari T, Pettifor JM, Thacher TD, Meisner C, Arnaud J, Fischer PR; Rickets Convergence Group. Rickets: an overview and future directions, with special reference to Bangladesh. A summary of the Rickets Convergence Group meeting, Dhaka, 26-27 January 2006. *J Health Popul Nutr.* 2008 Mar;26(1):112-21. PMID: 18637536; PMCID: PMC2740674.

Cremonesi I, Nucci C, D'Alessandro G, Alkhamis N, Marchionni S, Piana G. X-linked hypophosphatemic rickets: enamel abnormalities and oral clinical findings. *Scanning.* 2014 Jul-Aug;36(4):456-61. doi: 10.1002/sca.21141. Epub 2014 Mar 27. PMID: 24677288.

Dahash BA, Sankararaman S. Rickets. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562285/>

Foster BL, Ramnitz MS, Gafni RI, Burke AB, Boyce AM, Lee JS, Wright JT, Akintoye SO, Somerman MJ, Collins MT. Rare bone diseases and their dental, oral, and craniofacial manifestations. *J Dent Res.* 2014 Jul;93(7 Suppl):7S-19S. doi: 10.1177/0022034514529150. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24700690; PMCID: PMC4107543.

Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, Takeuchi Y, Matsumoto T. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia - proposal by an expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society. *Endocr J.* 2015;62(8):665-71. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0289. Epub 2015 Jul 4. PMID: 26156530.

Galhotra V, Ahluwalia P, Jodhka S, Sethi S, Gambhir R. Effect of Nutritional Rickets on Dental Development in North Indian Children: A Prospective Study. *J Ped Dent* 3.3 (2015): 88-91.

Hanisch M, Bohner L, Sabandal MMI, Kleinheinz J, Jung S. Oral symptoms and oral health-related quality of life of individuals with x-linked hypophosphatemia. *Head Face Med.*

2019 Mar 23;15(1):8. doi: 10.1186/s13005-019-0192-x. PMID: 30904023; PMCID: PMC6431058.

Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr;87(4):1080S-6S. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080S. PMID: 18400738.

Hu JC, Simmer JP. Developmental biology and genetics of dental malformations. *Orthod Craniofac Res.* 2007 May;10(2):45-52. doi: 10.1111/j.1601-6343.2007.00384.x. PMID: 17552940.

James M, Roudsari RV. Prosthetic rehabilitation of a patient with X-linked hypophosphatemia using dental implants: a case report and review of the literature. *Int J Implant Dent.* 2019 Apr 22;5(1):15. doi: 10.1186/s40729-019-0169-3. PMID: 31006822; PMCID: PMC6475631.

Kato H, Okawa R, Ogasawara T, Hoshino Y, Hidaka N, Koga M, Kinoshita Y, Kobayashi H, Taniguchi Y, Fukumoto S, Nangaku M, Makita N, Hoshi K, Nakano K, Ito N. Effect of Conventional Treatment on Dental Complications and Ectopic Ossifications Among 30 Adults With XLH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 May 17;108(6):1405-1414. doi: 10.1210/clinem/dgac732. PMID: 36524341.

Larsson A, Regnstrand T, Skott P, Mäkitie O, Björnsdóttir S, Garming-Legert K. Dental health of patients with X-linked hypophosphatemia: A controlled study. *Front Oral Health.* 2023 Mar 21;4:1087761. doi: 10.3389/froh.2023.1087761. PMID: 37026091; PMCID: PMC10070686.

Lee BN, Jung HY, Chang HS, Hwang YC, Oh WM. Dental management of patients with X-linked hypophosphatemia. *Restor Dent Endod.* 2017 May;42(2):146-151. doi: 10.5395/rde.2017.42.2.146. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28503481; PMCID: PMC5426218.

Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K, Chaussain C, Esterle L, Guillaume-Czitrom S, Kamenicky P, Nevoux J, Prié D, Rothenbuhler A, Wicart P, Harvengt P. Therapeutic

management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect.* 2014 Mar 14;3(1):R13-30. doi: 10.1530/EC-13-0103. PMID: 24550322; PMCID: PMC3959730.

Liu AQ, Zhang LS, Guo H, Wu ML, Li TY, Xuan K, Wei KW. Long-term dental intervention and laboratory examination in a patient with Vitamin D-dependent rickets type I: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020 Oct 9;99(41):e22508. doi: 10.1097/MD.00000000000022508. PMID: 33031289; PMCID: PMC7544169.

Lori D'Ortenzio, Isabelle Ribot, Emeline Raguin, Annabelle Schattmann, Benoit Bertrand, Bonnie Kahlon, Megan Brickley, The rachitic tooth: A histological examination, *Journal of Archaeological Science*, Volume 74, 2016, Pages 152-163, ISSN 0305-4403, <https://doi.org/10.1016/j.jas.2016.06.006>.

Marin A, Morales P, Jiménez M, Borja E, Ivanovic-Zuvic D, Collins MT, Florenzano P. Characterization of Oral Health Status in Chilean Patients with X-Linked Hypophosphatemia. *Calcif Tissue Int.* 2021 Aug;109(2):132-138. doi: 10.1007/s00223-021-00841-4. Epub 2021 Apr 10. PMID: 33839802.

Martin A, David V, Laurence JS, Schwarz PM, Lafer EM, Hedge AM, Rowe PS. Degradation of MEPE, DMP1, and release of SIBLING ASARM-peptides (minhibins): ASARM-peptide(s) are directly responsible for defective mineralization in HYP. *Endocrinology.* 2008 Apr;149(4):1757-72. doi: 10.1210/en.2007-1205. Epub 2007 Dec 27. PMID: 18162525; PMCID: PMC2276704.

Munns CF, Yoo HW, Jalaludin MY, Vasanwala R, Chandran M, Rhee Y, But WM, Kong AP, Su PH, Numbenjapon N, Namba N, Imanishi Y, Clifton-Bligh RJ, Luo X, Xia W. Asia-Pacific Consensus Recommendations on X-Linked Hypophosphatemia: Diagnosis, Multidisciplinary Management, and Transition From Pediatric to Adult Care. *JBMR Plus.* 2023 May 1;7(6):e10744. doi: 10.1002/jbm4.10744. PMID: 37283655; PMCID: PMC10241092.

Okawa R, Takagi M, Nakamoto T, Kakimoto N, Nakano K. Evaluation of dental manifestations in X-linked hypophosphatemia using orthopantomography. *PLoS One.*

2024 Jul 26;19(7):e0307896. doi: 10.1371/journal.pone.0307896. PMID: 39058679; PMCID: PMC11280221.

Perumal NL, Padidela R. Phosphate Homeostasis and Disorders of Phosphate Metabolism. *Curr Pediatr Rev.* 2024;20(4):412-425. doi: 10.2174/1573396319666221221121350. PMID: 36545737.

Rangiani A, Cao ZG, Liu Y, Voisey Rodgers A, Jiang Y, Qin CL, Feng JQ. Dentin matrix protein 1 and phosphate homeostasis are critical for postnatal pulp, dentin and enamel formation. *Int J Oral Sci.* 2012 Dec;4(4):189-95. doi: 10.1038/ijos.2012.69. Epub 2012 Dec 21. PMID: 23258378; PMCID: PMC3633060.

Ribeiro TR, Costa FW, Soares EC, Williams JR Jr, Fonteles CS. Enamel and dentin mineralization in familial hypophosphatemic rickets: a micro-CT study. *Dentomaxillofac Radiol.* 2015;44(5):20140347. doi: 10.1259/dmfr.20140347. Epub 2015 Feb 4. PMID: 25651274; PMCID: PMC4628496.

Romagnoli C, Iantomasi T, Brandi ML. Impact of X-Linked Hypophosphatemia on Muscle Symptoms. *Genes (Basel).* 2022 Dec 19;13(12):2415. doi: 10.3390/genes13122415. PMID: 36553684; PMCID: PMC9778127.

Souza MA, Soares Junior LA, Santos MA, Vaisbich MH. Dental abnormalities and oral health in patients with Hypophosphatemic rickets. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(10):1023-6. doi: 10.1590/s1807-59322010001000017. PMID: 21120305; PMCID: PMC2972601.

Steur J, Bohner L, Jackowski J, Hanisch M, Oelerich O. Oral health and oral-health-related quality of life in people with X-linked hypophosphatemia. *BMC Oral Health.* 2024 Feb 21;24(1):259. doi: 10.1186/s12903-024-04028-9. PMID: 38383400; PMCID: PMC10880295.

Su T, Zhu Y, Wang X, Zhu Q, Duan X. Hereditary dentin defects with systemic diseases. *Oral Dis.* 2023 Sep;29(6):2376-2393. doi: 10.1111/odi.14589. Epub 2023 Apr 24. PMID: 37094075.

Tavana N, Thilakavathy K, Kennerson ML, Ting TH. Genetic basis of hereditary hypophosphataemic rickets and phenotype presentation in children and adults. *Endokrynol Pol.* 2021;72(4):366-394. doi: 10.5603/EP.a2021.0062. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34292571.