

原文題目(出處)：	Mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome): oral and radiographic findings and ultrastructural/chemical features of enamel and dentin Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;105:72-8
原文作者姓名：	Gunseli Guven, Zafer C. Cehreli, Ceyhan Altun, Metin S, ençimen, Semra Ide, Sevgi H. Bayari, S, eniz Karaçay
通訊作者學校：	GULHANE MEDICAL ACADEMY AND HACETTEPE UNIVERSITY
報告者姓名(組別)：	Int. L 組 趙珮吟
報告日期：	97/03/11

內文：

前言：

Mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome, MPS I-H) 是一種體染色體隱性的遺傳，影響自身的代謝機制，因為 α -L-iduronidase enzyme 缺少活性，所以 glycosaminoglycans(黏多醣)分解不完全而堆積，最後可能會導致器官或系統的功能受到破壞。

而這篇報告是表現出一位患有 MPS I-H 的男孩他的口腔、牙齒和 X 光影像上的表現。針對這為病患被所拔除的 9 顆乳牙來做 3 方面的檢查：

1. scanning electron microscopy
2. X-ray diffraction analysis
3. Flourier transform infrared spectroscopy

跟一般健康人的乳牙相比，可以發現有下列幾項不同處：

1. dentinal tubules 非常狹窄，且呈不規則的波浪排列
2. enamel-dentin junction 有 microgap
3. enamel prism 呈現不規則的排列
4. enamel 和 dentin 的蛋白質的結構也有改變
5. dentin 的 mineral/matrix 的比例有增加→蛋白質的含量比正常的 dentin 少

簡介：

MPS I 是一種體染色底隱性遺傳上的缺陷，是因為 lysosomal hydrolase α -L-iduronidase 的活性有缺陷甚至是完全沒有活性所造成的。因為這種酵素是負責分解 glycosaminoglycans (GAGs)、heparin sulfate、dematan sulfate，所以這種酵素有缺陷，將使上述物質會累積在各種不同的組織中。

MPS I 中較嚴重的是 Hurler syndrome(MPS I-H)，它的症狀在較早期就會出現，且會影響到中樞神經系統。

MPS I 中較緩和的是 attenuated, Hurler-Scheie, Scheie syndrome，它的症狀會在較晚期才出現，且不會影響到中樞神經系統。

MPS I-H 在世界上的盛行率是 1:100,000，除非病患能接受骨髓移植的治療，否則一般都會在 20 歲以前死亡。臨床上的表徵包括下列幾項：

1. 侏儒
2. 心智遲緩
3. 骨骼變形
4. 疝氣
5. 心臟病
6. 系統性高血壓
7. 肝腎腫大

而口腔及牙齒上的臨床表徵包括：

1. 牙齦增生
2. 巨舌症
3. high-arched palate
4. 下顎支較短且 condyle 變形
5. 有發育不全的釘狀牙且萌發受到阻礙
6. 局部 dentigerous cyst-like 的 radiolucencies

近年來雖然有許多報導及統計資料顯示 MPS I-H 的口腔及牙齒上的表徵，但卻較少研究探討在顯微構造及化學上的變化，所以這篇報告就是探討一位罹患 MPS I-H 的小男孩所拔除的 9 顆乳牙，利用下列三方面來做研究：

1. scanning electron microscopy (SEM)
2. X-ray diffraction analysis (XRD)
3. Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR)

Case report:

一位 13 歲的男孩被轉到兒童牙科做定期的口腔檢查，而這個男孩已在 10 年前在小兒科被檢查出患有 MPS I-H，而最一開始被診斷為是 MPS 的是在患者 10 個月時靠下列的臨床表徵：

1. 粗糙的臉
2. 鼻樑塌陷
3. 胸腰椎駝背(thoracolumbar gibbus)
4. 肝腎腫大
5. 疝氣
6. 影像學發現：湯匙狀的肋骨(spatulated ribs)
駝背變形
脊椎體的前下邊緣處有鳥嘴般的突出物
掌骨上有 cuboidal changes
7. 最重要的診斷~尿液中的 dermatan sulphate 增加，及白血球中的 α -L-iduronidase enzyme 缺少活性

臨床上我們可以發現病患有發展較遲緩上的現象，包括：

1. 骨骼上的變形：脊椎後凸(kyphosis)、rotated legs、短胖的手骨(short stubby hands)
2. 臉部特徵上包括：
 - ✓ 兩側角膜混濁
 - ✓ 眼瞼是斜的
 - ✓ 鼻樑是平的
 - ✓ 鼻孔外展
 - ✓ 鼻尖向上翹
 - ✓ 嘴巴大、嘴唇厚

雖然這位病患的開口極度受限，但因為有 anterior open bite，所以還是可以檢查口內的情況：

既存的乳牙和恆牙都沒有蛀牙，且牙齦也非常厚；乳牙的 enamel 發育不全，可看到 enamel 上有小凹痕，但是在萌發中的恆牙則沒有這種情形。



從 13 歲的 pano 片來看：可以發現在那些還沒萌發的恆牙，以及下顎支的區域有些 cyst-like 的 bony destruction，且比較在 8 歲的時候幫病患拍的 pano 片中也再一次的證實這一點。而比較這兩個不同時期的 pano 片，可以發現有下列幾點：

1. 乳牙的 pulp chamber 非常的小，pulp canal 也非常細，甚至有出現閉鎖的情形
2. 下顎第一大臼齒是顆巨齒
3. 下顎第二大臼齒的位置沒有改變
4. 下顎第三大臼齒則非常的小
5. 下顎的 condyle 則發育上有缺陷，這可說明為何病患的開口度受到限制



Age 13



Age 8

目前擬定的治療計畫：

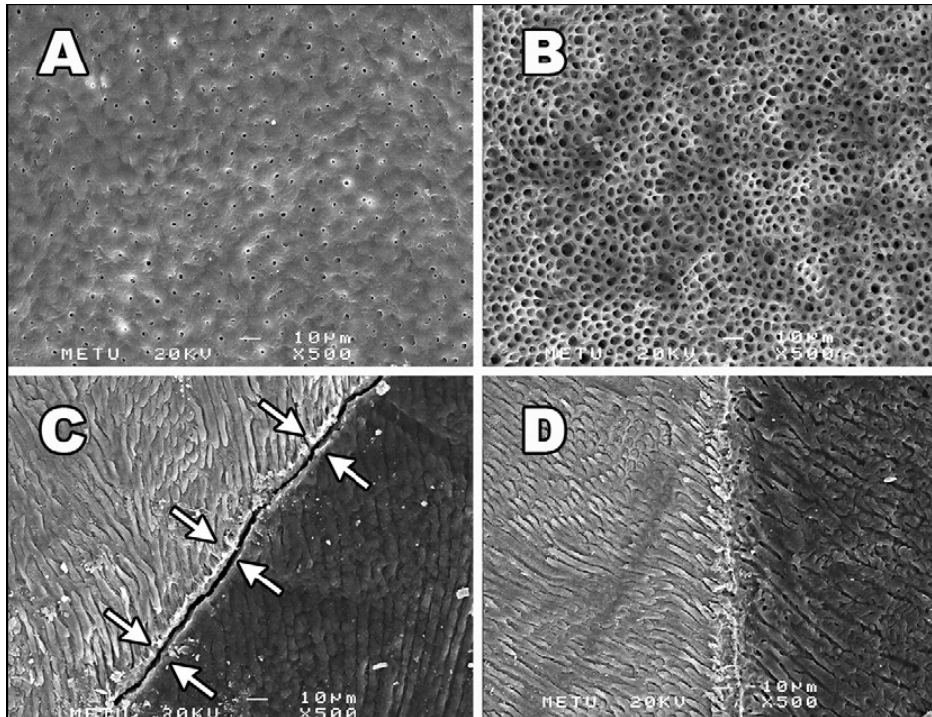
拔除兩側上顎的第一及第二乳臼齒、左右兩顆下顎乳犬齒、右邊的下顎第一及第二乳臼齒、左邊下顎第二乳臼齒，並在下顎兩側的犬齒極小白齒區施行 marsupialization，讓受阻礙的恆齒能萌發出來。因為下顎支兩側的骨性支持不好，所以安排手術移除在下顎第一、第二及第三大臼齒區的 cyst-like lesion。而拔掉的牙齒則拿來做 SEM、XRD、和 FTIR，且和正常牙齒做比較。

SEM Evaluation

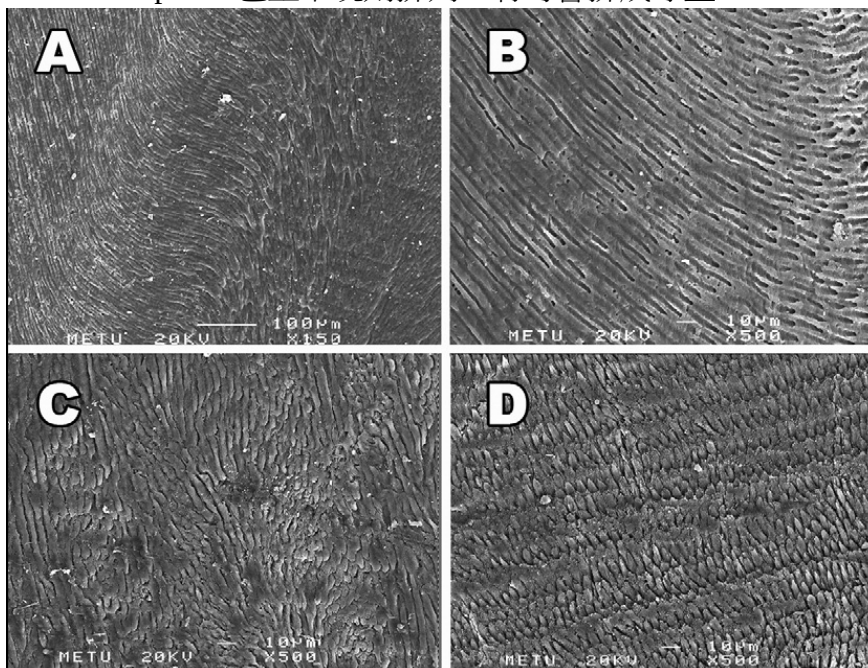
用 low-speed saw(Isomet 1000; Buehler, Lake Bluff, IL)配合 coolant water 將病患的牙齒及健康人的牙齒從近遠心處切開做磨片，將此標本浸泡在 hexamethyldisilazane(Electron Microscopy Sciences, Hatfield, PA)30 分鐘乾燥，然後用濾紙包著放入小玻璃瓶中包持真空 24 小時，再用 gold-palladium(Balzers-SCd 050 sputter coater, Germany)噴灑在標本上，即可在 SEM(JSM-6400 V; JEOL, Tokyo, Japan)下觀察標本。

可以觀察到 MPS I-H 的牙齒和正常牙齒有下列幾點不同處：

1. dentinal tubules 的直徑在 pulp end 的地方較窄，且較正常牙齒小，分部也較廣
2. enamel-dentin junction 有缺陷



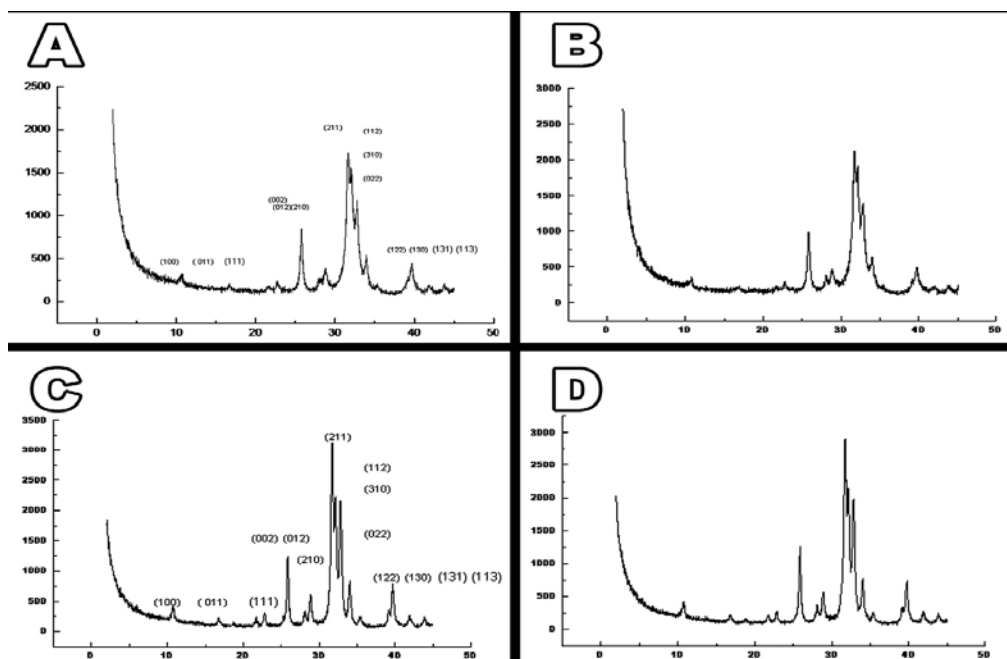
3. dentinal tubule 呈不規則的波浪般排列
4. enamel prism 也呈不規則排列，有時會排成球型



XRD Analysis

取 20 個正常和病患的牙齒的 X-ray powder diffraction patterns 的值來做測量，測量單位是 $\text{CuK}\alpha$ radiation ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$)，利用 Philips manual spectrogoniometer (LabX, Midland, Canada) 來做測量，測量的範圍在 $5^\circ \leq 2\theta \leq 50^\circ$

用 Scherrer's equation 和 Bragg reflection 來測量每個標本的 hydroxyapatite (HA) crystallite size，發現大約的值是 17.7nm ，和正常標本的 HA peak 差不多，所以可以知道在 XRD analysis 上病患的牙齒和正常牙齒並沒有顯著的差別。



FTIR Analysis

標本磨成粉後做成 KBr pellets 來做檢驗(1mg sample/100mg KBr)，而這些標本的 FTIR 的分析是利用 Perkin Elmer Spectrum One FTIR spectrometer (Boston, MA)在室溫下做測量，測量的值的範圍在 $400\sim 4000\text{cm}^{-1}$ ，interferograms 平均值是 400 scans/4cm resolution。Background spectra 是在相同的環境下收集，再自動減去標本的 spectra。測量基本值包括：

- ✓ ν_1, ν_3 phosphate(PO_4^{3-}) stretching($900\sim 1200\text{cm}^{-1}$)
- ✓ amide I ($1595\sim 1720\text{cm}^{-1}$)
- ✓ ν_2 carbonate(CO_3^{2-})($850\sim 890\text{cm}^{-1}$)

測量標本的 1. mineral/matrix 的比值是測量 ν_1, ν_3 phosphate(PO_4^{3-}) stretching ($900\sim 1200\text{cm}^{-1}$)和 amide I ($1595\sim 1720\text{cm}^{-1}$)

2. carbonate 的含量則是測量 ν_1, ν_3 phosphate(PO_4^{3-}) stretching ($900\sim 1200\text{cm}^{-1}$)和 ν_2 carbonate(CO_3^{2-})($850\sim 890\text{cm}^{-1}$)

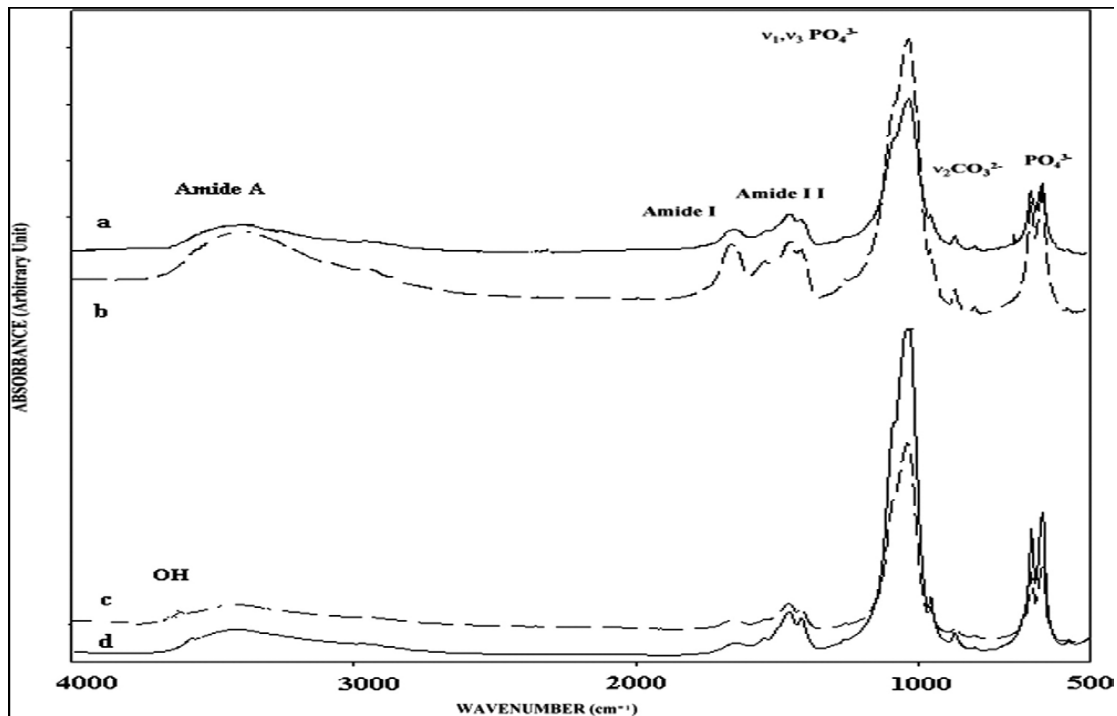
測量結果發現：1. amide I bands 在 MPH I-H affected dentin 的值較高 (normal: 1659cm^{-1} ; affected: 1663cm^{-1})

2. amide I bands 在 MPH I-H affected enamel 的值較高 (normal: 1646cm^{-1} ; affected: 1654cm^{-1})

→代表兩個硬組織的 protein 的組成有所改變

3. mineral/matrix 的比例有增加→
在鈣化組織的礦物質的量有所增加

4. phosphate 的量有增加→protein 的含量較正常的 dentin 值少



Discussion

普遍來說，這位病患所表現出的臨床和影像學上和隻前的報告都大致相同，除了這位病患的上顎未萌發第一大臼齒是釘狀齒是沒有之前的證據有顯示外。所以我們歸納出目前這位病患他的影像學上的特徵有下列幾點：

1. 乳臼齒的 pulp space 較小
2. 巨齒症
3. 下顎大白齒的 ectopy
4. 最重要的是 condyle 發育不完全，導致病患的開口度受度限制
5. 下顎兩側發現有 dentigerous cyst-like 的 lesion，導致骨頭逐漸受到破壞
(這點在病患 8 歲時所拍攝的 pano 片中即可觀察出來，但因當時內科醫師並沒有發現，所以沒有及時把病患轉給牙醫師做治療及處理，若此 lesion 能再當時及時做治療，則至少能將 lesion 控制在可接受圍繞在 dental follicle 的 3mm 內)
6. 但在 8 歲所拍攝的 pano 片中並無法發現 canine-premolar area 開始出現 cyst-like lesions
(針對此位病患此區的 lesion 比較好的手術方式是 marsupialization，因為它可保留阻生齒，且可幫助其繼續萌發)
7. 在下顎支兩側的 lesions (建議較晚再動手術，因為此區域的 osseous support 是較複雜的)

還有一些是報告上有，但此位病患沒有表現出來的是：

1. stylohyoid ligament 的鈣化
2. 硬顎前面的區域較平
(是 Hurler syndrome 的典型症狀：因為患者的 GAGs 的累積，導致有巨舌症的現象，會對硬顎產生壓迫所導致)

在 SEM 的檢查上發現因為 GAGs 的累積，也導致了 enamel 和 dentin 的構造上改變：

1. enamel prism 排列較亂→臨床上發現 enamel 的發育較不完全，會有小凹陷
2. enamel-dentin junction 有 microgap
3. dentinal tubules 在 pulp end 的地方的直徑較狹窄

(dental tubules 中有較多硬組織的累積，導致 pulp space 較小)

在 XRD 的檢查上發現：HA crystals 的結構在病患牙齒及健康牙齒上並沒有顯著的差異

在 FTIR 的檢查上發現：

1. MPS I-H affected teeth 的 enamel 和 dentin 的蛋白質組成有所改變(因為 amide I band 有移動到較高的位置)
2. mineral/matrix 的比例有增加→鈣化組織中的礦物質含量有改變，磷酸量有增加，蛋白質量有減少的趨勢

題號	題目
1	請問下列哪種疾病是與醣類的新陳代謝障礙無關? (A) Glycogen storage disease (B) Mucopolysaccharidosis (C) Lipid proteinosis (D) Amyloidosis
答案(D)	出處：Oral & Maxillofacial pathology CH.17
題號	題目
2	下列哪項特徵與 Mucopolysaccharidosis 無關? (A) 細胞內儲存過多的 hepartin sulfate (B) 尿液中黏液多醣的排泄量 (C) 青少年時開始發生，約於 40 歲前死亡 (D) 顎骨內有黏液多醣的 follicle，使顎骨破壞
答案(C)	出處：Oral & Maxillofacial pathology CH.17