

Hyperostosis cranialis interna

Citation for published version (APA):

Waterval, J. J. (2014). *Hyperostosis cranialis interna*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20140613jw>

Document status and date:

Published: 01/01/2014

DOI:

[10.26481/dis.20140613jw](https://doi.org/10.26481/dis.20140613jw)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Hyperostosis cranialis interna is a bone dysplasia which is confined to the skull. There is intracranial hyperostosis and osteosclerosis of the calvaria (skull cap) and the the skull base. The disease has an autosomal dominant inheritance pattern.

To compare the disease to similar bone dysplasias, a review is presented in **Chapter 2**. The ossification of the skull is described in detail, especially the neurocranium, the bone surrounding the brain. As in the rest of the body, in the skull two types of ossification take place: intramembranous ossification is bone formation initiated by mesenchymal stem cells. The calvaria originate largely from intramembranous ossification. Endochondral bone formation is bone formation out of cartilage occurring in different stages. The skull base is largely formed out of endochondral bone formation.

In the review it becomes clear that almost all bone dysplasias display abnormalities throughout the whole skeleton, although predominant involvement of the craniofacial area is common. The disorders can be divided based on metabolic differences: dysplasias with *decreased bone resorption* (e.g. osteopetroses, craniometaphyseal disease, dysosteosclerosis), *increased bone turnover* (e.g. Paget's disease of bone) and *increased bone formation* (e.g. high-bone-mass phenotype, Van Buchem disease, Camurati-Engelmann disease). In the past years many genetic – and hence concurrent molecular – underlying causes of the different diseases have been detected, giving more insight in the pathology and, eventually equally important, different pathways that are essential in bone homeostasis.

In **Chapter 3** the clinical course of HCI is described containing data of 14 patients. Hyperostosis of the skull base causing narrowing of the neuroforamina gives the early symptoms in HCI. Almost all patients present with facial palsy as their first symptom (first or second decade), due to narrowing of the (porus) of the internal auditory canal and entrapment of the facial and vestibulocochlear nerves. Facial palsy is House-Brackmann grade II-IV after an initial temporary complete paralysis. Subclinical hearing loss is often present. Sensorineural hearing loss occurs gradually and is often mild to moderate, but can be severe or profound and also acute. (Bilateral) internal auditory canal decompression is definitely advised in young symptomatic patients, in which skull base anatomy is not grossly distorted.

Anosmia due to hyperostosis of the rima olfactoria is another possible symptom. There is no treatment for this symptom. Neuropathy of the trigeminal nerve should be treated if it presents as neuralgia. Optic neuropathy can occur in severely affected patients and can lead to vision loss, either (sub)acute or slowly progressive.

Symptoms due to decreasing intracranial volume occur later in life and only in severely affected patients. Arnold-Chiari malformation, chronic headache and intracranial hypertension are documented.

In **Chapter 4**, the value of several neurophysiological tests, related to the clinical course of the disorder, is investigated. Ten affected individuals and 13 unaffected family members are tested with visual evoked potentials, masseter reflex, blink reflex, pure tone and speech audiometry, stapedial reflexes, otoacoustic emissions, brainstem evoked response audiometry and electronystagmography.

Apart from tonal and speech audiometry, BERA appears to be very useful to monitor the cochlear nerve function, because a presymptomatic increase of latency time peak I-V is common. (Periodic) vestibular function tests are reliable and of vital importance, because vestibular dysfunction develops gradually and has major clinical impact, especially if present bilaterally. Visual evoked potentials are important to monitor optic nerve function in combination with radiological and ophthalmologic examinations and can be decisive for surgical intervention. We do not advise the routine use of blink and masseter reflex.

In **Chapter 5** the radiologic features of HCI are described. CT scans of affected individuals are analysed and compared to scans of unaffected family members as well as to an age- and sex-matched control group. Linear measurements of the inner table (tabula interna), the diploë (medulla), and the outer table (tabula externa) of different skull locations are performed. Furthermore bone density measurements of the same regions are presented. Neuroforamina widths are recorded as well.

The first radiological abnormalities are subtle: both within the calvaria as well as the skull base small hypodense vesicular islands arise within the medulla. Then focal hyperdense sclerotic spots arise at the border of inner table and the inner diploë, initially without significant thickening of the inner table. Gradually, the hyperdense spots merge, enlarge and form a hyperostotic inner table. In adult patients, there is significant thickening of the skull in the frontal, parietal, temporal, and occipital regions, which is mainly due to thickening of the inner table of the skull. The density of the deposited hyperostotic bone is lower than normal cortical bone.

The width of the porus of the internal auditory canal can decrease to less than 1 mm compared to 4 mm in unaffected individuals. Generally there is extensive pneumatization of both the paranasal sinuses, as well as the mastoid. Mastoid air cells, however, are gradually replaced by sclerotic bone. Other important radiological landmarks are a sclerotic and enlarged stylomastoid process, unaffected middle and inner ear and subtle mandibular exostoses.

In **Chapter 6** site-specific bone metabolism of patients with HCI was measured using ^{18}F -Fluoride PET/CT. Unaffected family members and unrelated patients were used as controls. Apart from visual assessment of the PET scans, standardised uptake values (SUVs) at different anatomical sites are assessed: frontal bone, sphenoid bone, petrous bone, clivus and control sites. The ^{18}F -fluoride uptake in the entire skull is also measured assessing the uptake in successive axial slides.

It is found that fluoride uptake is statistically significantly higher in the sphenoid bone and clivus regions of patients. No significant differences are seen between the groups concerning the total uptake of the skull. Furthermore, visual assessment confirms CT findings concerning the pathogenesis of calvarial hyperostosis: visually the metabolic activity is located mainly at the transition of the medulla and the base of the hyperostotic border.

This study confirms that ^{18}F -fluoride PET/CT is a very sensitive imaging technique in determining metabolic activity, showing differences in small population sizes, even in conditions with an indolent character. Whereas ^{18}F -fluoride PET/CT is a reliable imaging modality useful in research setting, there is no place for its routine use in HCl patients. Performing this study, ^{18}F -fluoride has been reintroduced as a potentially useful tracer for other bone-related disorders.

Chapter 7 gives an overview of all biochemical bone-related markers that have been assessed in the patients (and non-affected family members): total serum calcium, ionised serum calcium, albumin, parathyroid hormone (PTH) and 25-hydroxy vitamin D were all compared to normative values and no significant differences were found in any marker. C-terminal propeptide of type I collagen (PINP, marker of bone formation) and cross-linked telopeptide of type I collagen (ICTP, marker of bone resorption) were also assessed, but these are more difficult to compare due to age-dependent differences. PINP was found to be relatively lower in affected patients. Furthermore, in chapter 7 histologic images are shown of biopsy specimens of affected bone.

In **Chapter 8** the results of genetic linkage analysis are reported. A genomic search is performed on this family. More than 400 polymorphic markers spread across the genome are analysed. With these results, LOD scores (logarithm of odds) are calculated for each chromosome. Based on the results of the LOD score calculations, genes already known to cause bone dysplasias with involvement of the skull such as *SOST*, *LRP5*, *LRP4*, *ANKH* and *TGFB1* can be excluded as disease causing genes in this family because of LOD scores below -2. One region shows a LOD score of +4.09: a region of 8.3 cM at chromosome 8p21. This region encompasses 4.35 Mb and contains 64 genes. It can be concluded that the gene responsible for HCl is located within this part of the genome. Sequence analysis of three bone-related candidate genes in this region (*BMP1*, *LOXL2* and *ADAM28*) does not show any mutations.

Chapter 9 and 10 are casuistics. Both chapters are about the consequences of internal auditory canal narrowing. In chapter 9 bilateral internal auditory canal decompression via middle fossa approach is described in a child with bilateral short-term facial palsy with good postoperative recovery of facial nerve function. Chapter 10 describes auditory brainstem implantation in a patient with long-term complete bilateral sensorineural hearing loss due to internal auditory canal narrowing. Although

audiologically succeeded, we are faced with an important complication, likely to be caused by the altered cerebrospinal fluid dynamics in a severely hyperostotic skull. These reports underscore that surgical intervention is favoured early in life and that extensive counselling about potential risks is essential.

Chapter 11 comprises the general discussion, conclusions and future perspectives of this research.

Samenvatting

Hyperostosis cranialis interna (HCI) is een bottaandoening die zich beperkt tot de schedel. De ziekte kenmerkt zich door intracraniale hyperostose (overmatige botaanmaak) en osteosclerose (bot met een toegenomen botdichtheid) van zowel het schedeldak als de schedelbasis. De aandoening heeft een autosomaal dominant overervingspatroon.

In **Hoofdstuk 2** wordt er een overzicht gepresenteerd om de aandoening te kunnen plaatsen in het scala van vergelijkbare bottaandoeningen. Allereerst wordt hierin de ossificatie van de schedel beschreven, met name het neurocranium, het bot rondom de hersenen. Zoals elders in het lichaam kent ook de schedel twee types verbening: intramembraneuze en endochondrale ossificatie. De calvariën (het schedeldak) worden grotendeels intramembraneus gevormd, dat wil zeggen directe botvorming uit mesenchymale stamcellen, vanuit bindweefsel. De schedelbasis wordt grotendeels gevormd door endochondrale botvorming. Hierbij vindt groei plaats vanuit meerdere groeikernen en ontstaat bot vanuit kraakbeen. In de review komt naar voren dat bijna alle botdysplasieën afwijkingen in het gehele skelet vertonen, alhoewel craniofaciale afwijkingen vaak overheersen. Er wordt in de literatuur vaak een metabole classificatie gemaakt van de verschillende aandoeningen: aandoeningen waarbij er sprake is van *verminderde botresorptie* (bv. osteopetroses, craniometaphyseal disease, dysosteosclerosis), *verhoogde botombouw* (bv. Paget's disease of bone) en *toegenomen botaanmaak* (bv. high-bone-mass phenotype, ziekte van Van Buchem, Camurati-Engelmann disease). In de afgelopen jaren is er bij veel ziekten een genetische – en daarmee vaak ook een moleculaire – oorzaak gevonden. Dit heeft bij veel aandoeningen inzicht gegeven in de pathofysiologie. Vaak gaf ook het ontdekken van de pathofysiologie van een bepaalde aandoening nieuwe inzichten in verschillende stappen en cascades van de normale botstofwisseling.

In **Hoofdstuk 3** wordt het klinisch beloop van HCI beschreven aan de hand van data van 14 patiënten. Vroege symptomen van HCI worden doorgaans veroorzaakt door hyperostose van de schedelbasis. Hierdoor treedt er vernauwing op van de verschillende neuroforamina. Bijna alle patiënten presenteren zich initieel met een facialisparesis (eerste of tweede decade) ten gevolge van vernauwing van de porus van de meatus acusticus internus (ofwel inwendige gehoorgang) en dus beknelling van de nervus facialis en nervus vestibulocochlearis. Een facialisparesis is meestal House-Brackmann graad II tot IV na een tijdelijke volledige paralyse. Ten tijde van de facialisparesis is er ook al vaak presymptomatisch gehoorverlies. Perceptief gehoorverlies is langzaam progressief en is doorgaans mild tot matig, maar kan ook ernstig zijn. Acuut gehoorverlies is ook beschreven. (Bilaterale) decompressie van de inwendige gehoorgang is absoluut aangewezen bij jonge symptomatische patiënten, waarbij de anatomie van de schedelbasis nog niet significant verstoord is.

Anosmie ontstaat ten gevolge van hyperostose ter plaatse van de rima olfactoria. Hier bestaat geen behandeling voor. Neuropathie van de nervus trigeminus moet behandeld worden als er sprake is van neuralgie. Neuropathie van de nervus opticus kan optreden bij ernstig aangedane patiënten en kan leiden tot visusverlies, (sub)acuut ofwel langzaam progressief. Symptomen ten gevolge van een verminderd intracranieel volume ontstaan pas later en alleen bij ernstig aangedane patiënten. Er zijn gevallen van Arnold-Chiari malformatie, chronische hoofdpijn en een verhoogde intracraniele druk.

In **Hoofdstuk 4** wordt de waarde van verschillende neurofysiologische tests onderzocht. Bij 10 aangedane en 13 niet-aangedane familieleden werden visual evoked potentials, masseter reflex, blink reflex, toon- en spraakaudiometrie, stapediussreflexen en otoakoestische emissies, hersenstamaudiometrie (BERA) en elektronystagmografie afgenomen.

Behalve toon- en spraakaudiometrie bleek BERA zeer waardevol voor het monitoren van de functie van de nervus cochlearis. Bij BERA-onderzoek worden vaker verlengde piek I-V latentietijden gevonden voordat patiënten symptomatisch zijn. (Periodieke) vestibulaire functietesten zijn betrouwbaar en zeer belangrijk, aangezien vestibulaire dysfunctie geleidelijk ontstaat. Vestibulaire dysfunctie kan een zeer belangrijke invloed hebben op patiënten, vooral als het bilateraal aanwezig is.

Visual evoked potentials zijn belangrijk voor het opvolgen van de functie van de nervus opticus, in combinatie met radiologisch en oogheelkundig onderzoek. Het resultaat kan doorslaggevend zijn in de besluitvorming omtrent chirurgische decompressie van de zenuw. De resultaten van de blink en de masseter reflex zijn onzes inziens niet consistent en routinegebruik van deze testen is dan ook niet aanbevolen.

In **Hoofdstuk 5** worden de radiologische karakteristieken van HCI beschreven. CT-scans van aangedane individuen worden geanalyseerd en vergeleken met scans van niet-aangedane familieleden en met een controlegroep gematcht op leeftijd en geslacht. De resultaten van lineaire metingen van de tabula interna, de diploë (medulla) en de tabula externa worden getoond. Verder worden er densiteitsmetingen uitgevoerd van dezelfde regio's; ook wordt de breedte van verschillende neuroforamina gemeten en vergeleken.

De eerste radiologische afwijkingen zijn subtiel: zowel ter plaatse van de calvaria als ook de schedelbasis ontstaan er kleine hypodense blazige eilandjes in de medulla. Later ontstaan er focaal hyperdense sclerotische laesies op de grens van de tabula interna met (de binnenzijde van) de medulla. De hyperdense laesies confluëren, vergroten en vormen uiteindelijk een volledig hyperostotische tabula interna die progressief verdikt. Bij volwassen patiënten wordt er een significante verdikking gevonden van het schedelbot in de frontale, pariëtale, temporale en occipitale regio's, voornamelijk ten

gevolge van hyperostose van de tabula interna. Verder wordt er aangetoond dat de densiteit van het pathologisch afgezet bot lager is dan dat van normaal corticaal bot. De porus van de inwendige gehoorgang vernauwt doorgaans tot minder dan 1 mm in vergelijking met circa 4 mm bij gezonde volwassenen. In het algemeen is er bij de patiënten sprake van uitgesproken pneumatisatie van de neusbijholtes en ook het mastoïd. De luchtcellen in het mastoïd maken langzaam plaats voor sclerotisch bot.

Andere belangrijke radiologische kenmerken zijn: een sclerotische en verbrede processus stylo-mastoïdeus, een *niet* aangedaan middenoor en binnenoor en kleine mandibulaire exostoses.

In **Hoofdstuk 6** wordt de mate van botmetabolisme bij patiënten op verschillende gemeten door gebruik te maken van ^{18}F -Fluoride PET/CT. Niet-aangedane familieleden en niet-gerelateerde patiënten worden als controles gebruikt. Behalve visuele beoordeling van de PET-scans wordt de SUV (standardised uptake value) gemeten op verschillende anatomische lokaties: os frontale, os sphenoidale, os petrosum, clivus en controle-plekken. De ^{18}F -fluoride opname in de gehele schedel wordt ook gemeten door de opname in opeenvolgende axiale coupes te bepalen.

Er wordt vastgesteld dat de fluoride uptake significant hoger is bij HCl patiënten in de regio van het os sphenoidale en de clivus. Er werd geen significant verschil gevonden wat betreft de totale ^{18}F -fluoride opname van de schedel. Visuele analyse van de PET/CT scans bevestigt het beeld dat bij de CT-studie werd verkregen over de pathogenese van de hyperostose ter hoogte van de calvaria: de metabole activiteit bevindt zich met name ter hoogte van de overgang van de medulla naar de basis van de hyperostotische tabula interna.

Deze studie bevestigt dat ^{18}F -fluoride PET/CT een zeer gevoelige beeldvormende techniek is wat betreft de bepaling van botmetabole activiteit. Er worden verschillen aangetoond in kleine groepen bij een aandoening met een indolent beloop. ^{18}F -fluoride PET/CT heeft voornamelijk dus een meerwaarde in het kader van wetenschappelijk onderzoek, er is echter geen plaats voor routine ^{18}F -fluoride PET/CT in klinische setting. Deze studie heeft ^{18}F -fluoride opnieuw op de kaart gezet als potentieel nuttige tracer bij dynamisch beeldvormend onderzoek voor andere botgerelateerde aandoeningen.

Hoofdstuk 7 geeft een overzicht van de biochemische botgerelateerde merkers die bij de patiënten (en niet-aangedane familieleden) bepaald zijn: totaal serum calcium, geïoniseerd serum calcium, albumine, parathyroïd hormoon (PTH) en 25-hydroxyvitamine D. Alle waarden zijn vergeleken met normatieven en er worden geen significante verschillen gevonden. C-terminal propeptide van type I collageen (PINP, botvormingsmerker) en cross-linked telopeptide van type I collageen (ICTP, botresorptiemarker) zijn ook gemeten, maar onderlinge vergelijking is moeilijker in verband met de leeftijdsgebonden verschillen in de waarden. PINP was relatief lager in de aangedane individuen. Verder worden er in dit hoofdstuk afbeeldingen getoond van histologische coupes van aangedaan bot.

In **Hoofdstuk 8** worden de resultaten van de genetische koppelingsanalyse getoond. Er is een genomestudie werd verricht bij de familie. Meer dan 400 polymorfe merkers verspreid over het hele genoom zijn geanalyseerd. Met de resultaten zijn LOD-scores (logarithm of odds) berekend voor elk chromosoom. Op basis van de resultaten van de LOD-scores (< -2) zijn bepaalde genen met belangrijke betrokkenheid bij botstofwisseling worden uitgesloten van betrokkenheid bij HCI: *SOST*, *LRP5*, *LRP4*, *ANKH* en *TGFB1*. Eén regio toont een LOD-score van +4.09: een regio van 8.3 cM op chromosoom 8p21. Deze regio bevat 4.35 Mb met daarin 64 genen. Er wordt geconcludeerd dat het gen dat verantwoordelijk is voor HCI zich bevindt in dit gebied van het genoom. Sequentieanalyse van drie botgerelateerde kandidaatgenen in deze regio (*BMP1*, *LOXL2* en *ADAM28*) tonen geen mutaties.

Hoofdstuk 9 en 10 bevatten casuïstiek. Beide hoofdstukken hebben te maken met de gevolgen van vernauwing van de inwendige gehoorgang. In hoofdstuk 9 wordt de bilaterale decompressie van de inwendige gehoorgang beschreven bij een kind met (relatief) kortstondige bilaterale facialisparese met goed post-operatief resultaat. Hoofdstuk 10 gaat over het plaatsen van een “auditory brainstem implantaat” bij een patiënt met langdurige bilaterale volledige doofheid. Hoewel de ingreep een audiologisch succes is, treedt er een belangrijke complicatie op, mogelijk deels ten gevolge van de veranderde liquorcirculatie in de ernstig hyperostotische schedel. Deze casus onderstrepen het belang van vroege chirurgische interventie, indien mogelijk, en ook het belang van uitgebreide inlichting van patiënten over de risico's van dergelijke ingrepen.

Hoofdstuk 11 is een algemene beschouwing. Ook worden de conclusies van het onderzoek genoemd en worden de toekomstperspectieven van het onderzoek geschetst.