

Pyknodysostose

Diagnostiske overvejelser og behandling af to patienttilfælde

Jesper Noer Petersen, Annette Haagerup, Sven Erik Nørholt, Thomas Klit Pedersen, Anders D. Børglum og Leif Mosekilde

Pyknodysostose er et syndrom der hører til gruppen af skleroserende knogledysplasier. Syndromet manifesterer sig bl.a. ved diverse kraniofaciale anomalier. Pyknodysostose har en del knoglemetaboliske fællestræk med osteopetrose (Albers-Schönbergs syndrom). De særegne kliniske karakteristika ved pyknodysostose samt identifikationen af en syndromspecifik mutation i cathepsin K-genet har dog verificeret pyknodysostose som et selvstændigt syndrom. I dag kendes 14 forskellige sygdomsmutationer i cathepsin K-genet, heraf er tre tidligere beskrevet hos danske patienter. Vi præsenterer her en klinisk, knoglemetabolisk og genetisk gennemgang af to danske patienter med pyknodysostose. En fjerde sygdomsmutation beskrives for første gang hos en dansk patient. Patienterne er i behandling på afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Århus Kommunehospital.

P yknodysostose (PDO), (gr. *pyknos* tæt, fast + gr. *dys* dårlig + lat. *os* knogle), er en sjælden autosomal recessiv sygdom der bl.a. er karakteriseret ved udtalte kraniofaciale anomalier.

Før 1962, hvor syndromet fik sin selvstændige betegnelse (1), blev lidelsen betragtet som en type kleidokranial dysostose med træk af osteopetrose (2). Der er flere forhold der peger på at fx malerkunstneren *Toulouse-Lautrec* havde netop dette syndrom (3).

Også i dag indgår osteopetrose (OP) og kleidokranial dysostose som vigtige kliniske differentialdiagnoser, hvortil yderligere kan føjes mandibulosakral dysplasi og osteogenesis imperfecta.

De senere års genforskning har identificeret sygdomsgenet for PDO, cathepsin K-genet (CTSK), som er beliggende på kromosom 1q21 (4). De første tre danske sygdomsmutationer er rapporteret efter molekylærgenetisk undersøgelse af syv danske patienter (5). I dag kendes mindst 14 forskellige sygdomsmutationer i CTSK-genet, og undersøgelse af otte danske patienter med PDO er beskrevet (6).

Patienter med PDO lider oftest af fragile knogler. Årsagen er en fejl i knoglemetabolismen, hvor osteoblasternes kontinuerlige knogleformation ikke som normalt opvejes af osteoklasternes resorptive processer. Derved nedsættes knogleremodelleringen. Det er en genetisk betinget manglende funktion af det lysosomale og proteolytiske enzym cathepsin K som er årsag til den nedsatte knoglematriksresorption, et enzym der normalt produceres i store mængder i osteoklasterne.

Resultatet er at knoglevævet bliver tiltagende kompakt, sklerotisk og skørt (7), og patologiske frakturer forekommer jævnlige i barndommen og i voksenalderen (8). Op mod 70% af patienter med PDO besværes livet igennem af multiple frakturer (9).

Karakteristisk for PDO er ligeledes en markant reduceret voksen kropshøjde. Hovedet syner relativt stort, neurokraniet er dolikocefalt som følge af et fremstående pande- og nakkeparti. Der ses manglende lukning af kraniets fontaneller og ofte af sutura lambdoidea.

Kalvariets knogle er tynd og kompakt uden diapløe. Sinus frontalis mangler, og de paranasale bihuler er små eller helt obliteratede (10).

Mellemansigtet er præget af hypoplasi som bevirker en tendens til exophthalmus, en krum stor næse («papegøjenæse») samt sagittal og transversel underudvikling af maksillen. Karakteristisk for øjnene kan ligeledes være en blålig toning af bindehinden. Underansigtet er kendetegnet ved en ekstremt afladet mandibulær kæbevinkel og et vigende hageparti (11).

Intraoralt forekommer anteriort og posteriort krydsbid som følge af den sagittalt og transverselt formindskede overkæbe, og ganen er midsagittalt præget af en dyb fure. Der er forsinket eller manglende frembrud af permanente tænder og deraf ofte forsinket eksfoliation af primære tænder (12). Tænderne kan være misdannede med korte rødder og obliteration. Hypercementose (13) og aplasier af permanente tænder er ligeledes beskrevet (11).

Den forøgede densitet og sklerose af knoglerne medfører også nedsat vaskularitet af kæberne, resulterende i en markant forøget risiko for udvikling af osteomyelitis, specielt i tilslutning til dentale infektioner (14).

Foruden de kraniofaciale og dentale anomalier er PDO også kendetegnet ved div. ortopædiske forandringer, herunder hypoplasi af laterale del af klavikler, tragtformet brystkasse, afkortede terminale phalanges på hænder og fødder (»trommestiklignende«) samt afbøjning af de lange rørkogler medførende »hjulben«. Kyfose og skoliose ses ofte.

Patient nr. 1

En 55-årig mand blev i maj 1999 henvist til Afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Århus Kommunehospital, pga. en absces i højre kind (Fig. 1,2).

Forhistorie

Patienten havde i tidlig barndom fået stillet diagnosen OP og havde i årenes løb haft minimum 35 ekstremitetsfrakturer.

Patienten var som 43-årig behandlet for en kæbefraktur som opstod i relation til fjernelse af 7[÷]. Helingsforløbet havde været kompliceret og særdeles langvarigt.

Aktuel tilstand

Ved indlæggelsen var patienten febril med påvirket almentil-

stand. Ved den kliniske undersøgelse blev fundet abscesdannelse i højre regio buccalis. Patienten angav hypæstesi sv.t. innervationsområdet for højre n. mentalis. Intraoralt sås tandløs overkæbe og i underkæben et reststandsæt fra 4[÷] til 7[÷]. I overkæben bar patienten HO, i underkæben unitorprotese. I regio 6[÷] sås et ca. 3x2 cm stort område med slimhindedehiscens efter nylig biopsi. Den blottede knogle forekom nekrotisk (Fig. 2).

På baggrund af ovenstående fund blev stillet diagnosen osteomyelitis acuta.

Behandling

På mistanke om penicillinallergi indledtes behandling med intravenøs Dalacin (600 mg x 3) samt Metronidazol (500 mg x 3). I generel anæstesi blev foretaget oprensning af den nekrotiske knogle som var påfaldende hård at bore i. Det var ikke muligt efterfølgende at lukke slimhindedefekten. Der blev foretaget ekstraoral incision og drænage af den kutane absces hvorfra der fremkom rigelige mængder pus.

Efterforløbet var indledningsvis upåfaldende med god effekt af kirurgisk og antibiotisk behandling. Podningssvaret viste mange ikke-hæmolytiske streptokokker. Der blev fortsat med antibiotica i.v. endnu én uge og efter udskrivning med antibiotica peroralt.

Fjorten dage senere opstod eksacerbation og den beskrevne behandling blev gentaget med god effekt. Mhp. at øge vaskulariteten af den afficerede kæbeknogle indledtes hyperbar iltbehandling (HBO) i tryktank (3,5 x atm. P). Imidlertid led patienten af klaustrofobi, og behandlingen måtte opgives.

Under indlæggelsen fik patienten konstateret obstruktiv søvnapnø, og der blev fremstillet en ansigtsmaske til natbrug.



Fig. 1. Patient nr. 1. A: Patienten en face: »papegøjenæse«, exophthalmus og blå sclerae. B: Patienten i profil: frontal »bossing«, maksillær hypoplasi og mandibulær retrognati.

Fig. 1. Patient no. 1. A: Patient full face: »Parrot beak-like nose«, exophthalmos and bluish sclerae. B: Patient in profile: Frontal bossing, maxillary hypoplasia and mandibular retrognathia.

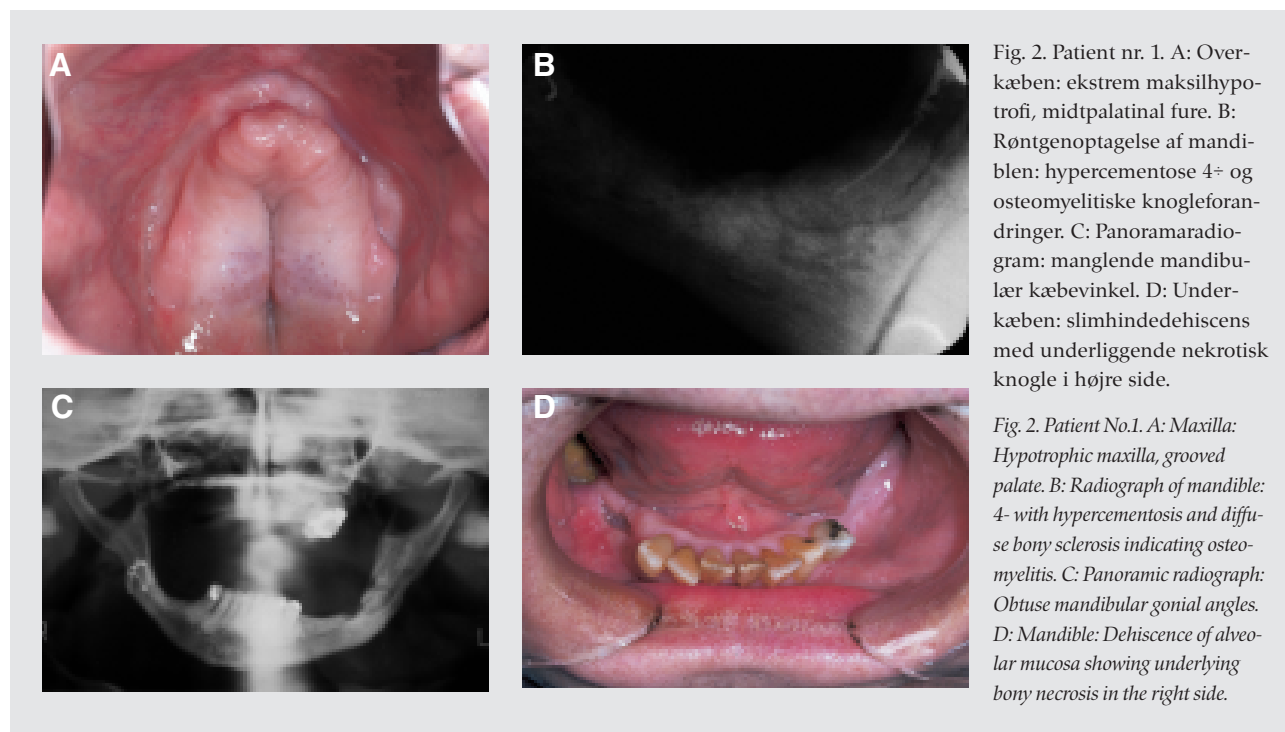


Fig. 2. Patient nr. 1. A: Overkæben: ekstrem maksilhypotrofi, midtpalatal fure. B: Røntgenoptagelse af mandiblen: hypercementose 4+ og osteomyelitiske knogleforandringer. C: Panoramadiagram: manglende mandibulær kæbevinkel. D: Underkæben: slimhindedehiscens med underliggende nekrotisk knogle i højre side.

Fig. 2. Patient No.1. A: Maxilla: Hypotrophic maxilla, grooved palate. B: Radiograph of mandible: 4+ with hypercementosis and diffuse bony sclerosis indicating osteomyelitis. C: Panoramic radiograph: Obtuse mandibular gonial angles. D: Mandible: Dehiscence of alveolar mucosa showing underlying bony necrosis in the right side.

Der var efterfølgende vekslende perioder med remission og eksacerbation, bl.a. blev 4+ ekstraheret med forsinket heling. Der blev forsøgt vedvarende behandling med antibiotica, men pga. gastrointestinale gener aftog patientens kompliance med aftagende symptomer. Området med dehiscens på pars alveolaris var aktuelt ikke fuldstændigt helet, der sås dog begyndende granulering fra den omkringliggende slimhinde.

Syndromdiagnostiske overvejelser

Patientens henvisningsdiagnose, OP, harmonerede ikke med det kliniske symptombillede. OP forårsager selv i milde tilfælde aflukning af kraniets foramina medførende kompression af kraniennerver (hjernenerverne II, III, VII og VIII) (15) med deraf følgende syns- og hørehandicap. Denne patient havde ingen affektion af synet eller hørelsen. OP giver sig ligeledes ofte til kende ved hepatosplenomegali som følge af ekstramedullær hæmatopoiese (idet rørknogler og dermed også den blodproducerende røde marv oblitererer) (16); dette var ej heller tilfældet. Røntgenundersøgelse af patienten viste skoliose i rygsøjlen samt udtalt callusdannelse sv.t. tidligere ekstremitetsfrakturer. Der var forøget sklerose af lange rørknogler, men uden fuldstændig obliteration af marvrømmene, som der normalt ses ved OP. Ligeledes havde patienten persisterende fontaneller, hvilket også står i kontrast til OP, hvor der omvendt er tale om en generel fortykkelse af neurokraniet uden persisterende suturer (17).

Patienten havde i øvrigt korte fingre og tæer, tæt kropsbygning med en højde på ca. 165 cm. Også den øvrige klinik harmonerede med de tidligere beskrevne fænotypiske træk for PDO. Patienten afkræftede familiære dispositioner.

Genetisk udredning

Ved blodprøveanalyse blev genomisk DNA (arvemassen) ekstraheret, hvorefter CTSK-genet blev undersøgt for mutationer gennem en totrins strategi. Først blev genet undersøgt for tidligere identificerede mutationer hos danske patienter vha. en restriktionsenzymbaseret analyse (5). Analysen viste en enkelt base-mutation, 121-1G→A. Mutationen ødelægger den normale splejningsmekanisme og bevirker derved et tab af 41 aminosyrer i det producerede cathepsin K-enzym. Dernæst, for at identificere ikke tidligere observerede mutationer hos danske patienter, blev hver enkeltbase af de syv DNA-segmenter der udgør den proteinkodende del af genet, undersøgt vha. direkte sekventering. Der blev fundet *nonsense*-mutationen R241X, som bevirker at proteinsyntesen stopper præmaturt, og det producerede enzym mangler de C-terminale 89 aminosyrer. Denne mutation er velkendt fra mexicanske, tjekkiske og spanske patienter (4,18,19). Mutationen blev endvidere verificeret ved restriktionsenzymbaseret analyse. Denne analyse fandt ikke mutationen hos 100 raske kontrolpersoner.

Patienten havde således en splejningsmutation i det ene

CTSK-gen og en *nonsense*-mutation i det andet. I overensstemmelse med de kliniske fund kunne det hermed diagnostisk konkluderes at patienten havde PDO og ikke OP.

Knoglemetabolisk udredning

Radiologisk fandtes diffus osteosklerose med øget trabekulær og kortikal knoglemængde. Der sås tegn efter tidligere lårbensbrud (osteosyntese) samt krumning af begge lår- og skinneben.

Biokemisk var patienten normokalkæmisk med let øget serumintakt PTH. Der var normal nyrefunktion og serumfosfat. Serum 25-hydroxyvitamin D var let nedsat, mens serum 1,25-dihydroxyvitamin D var normal. Der var normal serumbasisk fosfatase og urin NTx/creatinin-ratio, tydende på normal knogleomsætning.

Knoglemineralbestemmelse (Hologic QDR 2000) viste en betydelig øget knoglemængde i bl.a. lændehvirvler og underarme. Den totale mineralmængde i skelettet var 3,138 kg.

Knoglebiopsi kunne ikke foretages pga. en ekstremt hård hofteknogle.

Konklusionen var en typisk pyknodysostose kompliceret med vitamin D-mangel og let sekundær hyperparatyroidisme.

Patient nr. 2

En 15-årig pige blev i april 1999 henvist til det kraniofaciale center i Århus (Fig. 3,4) mhp. ortognatkirurgisk korrektion af en vækstbetinget kæbeanomali.

Forhistorie

Patienten havde i 1989 fået stillet diagnosen PDO. I perioden 1992-98 blev hun årligt kontrolleret på Afdeling for Pæodonti på Tandlægeskolen i København, der fandt typiske stigmata for PDO, herunder følger efter flere tidligere ekstremitetsfrakturer, generelt forsinket tandfrembrud, ektopi af permanente førstemolarer, aplasi af +5, trangstilling i over- og underkæbens frontregioner, bilateralt krydsbid, tiltagende mandibulært horisontalt overbid og dybt bid. Der var foretaget ekstraktion af 2+2 pga. trangstilling.

Aktuel tilstand

Ved den ortodontisk-kirurgiske visitation i august 2000 konstateredes hypoplasi af mellemansigtet, sagittal og transversal hypoplasi af maksillen samt relativ mandibulær prognati (Fig. 4). Klinisk viste patienten mange fænotypiske tegn på PDO, herunder persistens af sutura lambdaidea, dystrofiske klavikler samt korte fingre og tæer. Højde efter endt vækst var ca. 160 cm.

Knoglemetabolisk udredning

Radiologisk fandtes diffus osteosklerose med tæt trabekulær knogletegning og fortykket corticalis, spec. i de lange rørknogler. Der fandtes følger efter fraktur af 4. metatars på højre fod samt pseudartrose efter fraktur af højre klavikel. På flere af fingrene fandtes yderstykkerne karakteristisk meget korte og uden processus unguicularis.

Biokemisk fandtes patienten normokalkæmisk med nor-



Fig. 3. Patient nr. 2. A: Patienten en face: tandløst udseende, smalle skuldre pga. dysplastiske klavikler. B: Patienten i profil: underudviklet mellemansigt.

Fig. 3. Patient No.1. A: Patient full face: Edentulous appearance, narrow shoulders caused by atrophic clavicles. B: Patient in profile: Reduced dimension of middle face.

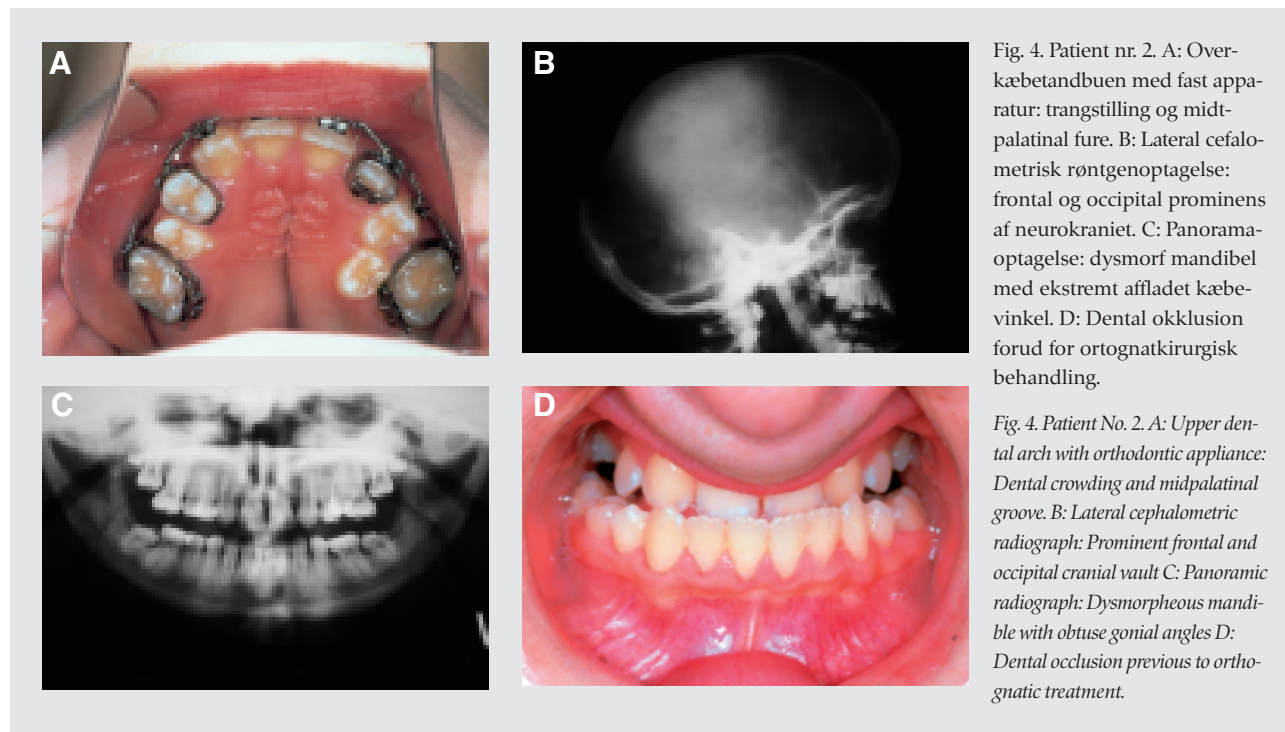


Fig. 4. Patient nr. 2. A: Overkæbetandbuen med fast apparatur: trangstilling og midtpalatinal fure. B: Lateral cefalometrisk røntgenoptagelse: frontal og occipital prominens af neurokraniet. C: Panoramaoptagelse: dysmorf mandibel med ekstremt afladet kæbevinkel. D: Dental okklusion forud for ortognatkirurgisk behandling.

Fig. 4. Patient No. 2. A: Upper dental arch with orthodontic appliance: Dental crowding and midpalatal groove. B: Lateral cephalometric radiograph: Prominent frontal and occipital cranial vault. C: Panoramic radiograph: Dysmorphic mandible with obtuse gonial angles. D: Dental occlusion previous to orthognathic treatment.

mal serum-PTH. Nyrefunktionen, serumfosfat og D-vitaminmetabolitter var ligeledes normale. Knoglespecifik serumbasisk fosfatase var sv.t. alderen, mens urin-NTx/kreatinin-ratio var lav, tydende på en normal knogleformation med relativt nedsat knogleresorption.

Knoglemineralmåling (Hologic QDR 2000) viste øget knoglemængde i vertebrae lumbales, hofteregionen, collum femoris og underarm. Den totale mineralmængde i skelettet var 2,519 kg.

Knoglebiopsi fra crista iliaca med tetracyclin dobbeltmærkning viste breddeøgede kortikale bræmmer med et relativt smalt marvmellemrum. Den trabekulære knoglemængde var øget med brede anastomoserende bjælker. Remodelleringsaktiviteten var sparsom uden sikre resorptionslakuner. Osteoklaster og osteoblaster var morfologisk normale. Der var normal knoglemineralisering bedømt ud fra tetracyclin-afljringen.

Konklusionen var en typisk PDO. Analysen indikerede normal, omend forlænget knogleformationskapacitet.

Genetisk udredning

I forbindelse med knogleanalysen blev frataget DNA til genetisk undersøgelse. Mutationsundersøgelse blev foretaget som beskrevet under patient nr. 1, idet der dog allerede ved den restriktionsenzymbaserede analyse kunne identificeres to mutationer tidligere observeret hos danske patienter (5).

Den ene var splejningsmutationen 121-1G→A, som også fandtes hos patient nr. 1, og den anden var en *missense*-mutation, L309P, som ændrer en enkelt aminosyre fra leucin til prolin i position 309 af det mature cathepsin K-enzym.

Behandling

Patienten blev tilbudt ortognatkirurgisk behandling med osseodistraktion af maksillen.

Postoperativt blev der over 25 dage foretaget en kontinuerlig avancering af maksillen på ca. 15 mm. Efter én måneds retentionsperiode blev det fastsiddende apparatur fjernet og erstattet af et ekstraoralt protraktionsapparat.

Diskussion

Der er aktuelt ingen effektiv medicinsk terapi af PDO (20). Absorption af calcium fra føden har vist sig at være udtalt forøget, hvorfor indtaget kan forsøges begrænset (21).

Patienter med PDO har som følge af den tiltagende sklerotiske knoglestruktur en generelt nedsat blodforsyning til knoglevævet, herunder kæbeknoglen (13). Osteomyelitis, specielt i relation til mandiblen, er nævnt flere steder i litteraturen (14). Der beskrives særdeles langvarige og komplicerede forløb, i enkelte tilfælde med behov for radikal hemimandibulektomi med indsætning af rekonstruktionsskinne for at sikre underkæbens kontinuitet (8).

Som følge af PDO-patienternes generelle knogleaffektion

vil muligheden for genopbygning med autologe mikrovaskulariserede knogletransplantater (fx fibula-transplantat) efter en evt. ossøs resektion umiddelbart være mindre hensigtsmæssigt, idet der kan være arvævsforandringer i donorknoglens periost og omgivende kar som følge af tidligere fraktur (15).

En relativt konservativ behandling af PDO-patienter med osteomyelitis, hvor patienterne efter adækvat kirurgisk oprensning af den afficerede kæbeknogle behandles i længere tid med antibiotica, bør således nok være første valg. Antibiotica med speciel affinitet til knoglevæv, evt. clindamycin, kan anvendes. Protoser som kan kompromittere helingen, fx unitor med friendsadel som ved patient nr. 1, bør seponeres under helingsperioden.

Den kompromitterede vaskularitet af kæbeknoglerne vil måske kunne indicere en understøttende behandling med HBO. På patienter der har gennemgået stråleterapi på kæberne, har profylaktisk HBO vist at forbedre knoglens blodforsyning og dermed også helingspotentialer efter kirurgiske indgreb (22,23). En sådan HBO-behandling bør i så fald anvendes profylaktisk frem for terapeutisk, fx forud for planlagt tandekstraktion i underkæben.

Til trods for den forøgede risiko for udvikling af osteomyelitis ved kæbekirurgisk behandling af PDO-patienter, vil vi ikke desto mindre stå tilbage med en gruppe der har et stort funktionelt og psykosocialt behov for ortodontisk-kirurgisk korrektiv behandling. Behovet synes specielt åbenlyst for de yngre patienter med PDO, og ortognatkirurgi med godt resultat er da også refereret i litteraturen (11).

Specielt for patient nr. 2 var der behov for en så stor fremføring og sænkning af maksillen at det ville være vanskeligt at foretage med en traditionel maksilosteotomi. En sådan operation ville kræve kraftig mobilisering af maksillen, transplantation af knogle til osteotomilinen samt placering af osteosyntese, faktorer som ville indebære en betydelig infektionsrisiko. Med en gradvis avanceret vha. osseodistraktion kunne bløddelene løbende adaptere sig med en samtidig kontinuerlig knoglenydannelse i osteotomilinen.

En indledende behandling med HBO forud for behandlingen blev overvejet, men fravalgt, dels som følge af et godt helingspotentialer jf. knogleanalysen, dels pga. den relativt sjældnere forekomst af osteomyelitis i maksillen sammenlignet med i mandiblen (24). Patientens osseodistraktionsbehandling var uden komplikationer; fire mdr. efter endt distraktion var maksillen fortsat stabil i sin nye position, og kontrolrøntgen viste normal knogleheling sv.t. osteotomilinen.

English summary

Pycnodysostosis. Diagnostic distanglement and treatment of two patients

Pycnodysostosis (PDO) is a rare syndrome that belongs to the group of craniotubular bone dysplasias. Throughout life the bones of the affected patients are becoming increasingly sclerotic, the main reason being a decreased osteoclastic activity.

PDO is inherited as an autosomal recessive disorder caused by mutations in the Cathepsin K gene positioned on chromosome 1q21.

PDO has many general phenotypic characteristics such as impaired skeletal growth with reduced adult height, developmental deformity in the skeleton and shortened fingers and toes. Most of the affected patients have a history of recurrent fractures of the long bones due to brittleness.

Craniofacial findings are a dolichocephalic skull with one or more persistent fontanelles, a hypoplastic middle face with exophthalmos, blue sclera and a beaked nose. The mandible has a very characteristic obtuse gonial angle whereas the maxilla is reduced in all dimensions. A high grooved palate is very characteristic.

The teeth are often delayed in eruption, and increasing hypercementosis is often seen. Agenesis in the permanent dentition is also described. Osteomyelitis in the mandible is very common due to the sclerosis that leads to impaired bony vascularity.

Osteopetrosis is the main differential diagnosis.

In this present article the diagnostic disentanglement and maxillofacial surgical treatment of two patients with PDO is described.

Tak til specialtandlæge *Jørn Bjerregaard* og adm. overtandlæge, ph.d. *John Jensen* for medvirken i planlægning og behandling af de omtalte patienter.

* Fig. 1 og Fig. 3 vises efter skriftligt samtykke fra de pågældende personer.

Litteratur

1. Maroteaux P, Lamy M. La pycnodysostose. *Presse Med* 1962; 70: 999-1002.
2. Montanari U. Achondroplasia disostosi cleid- crania digitale. *Chirurgia Organi Movimento* 1923; 7: 379.
3. Maroteaux P, Lamy M. The malady of Toulouse- Lautrec. *JAMA* 1965; 191: 715-7.
4. Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, Desnick RJ. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science* 1996; 273: 141- 4.
5. Haagerup A, Hertz JM, Christensen MF, Binderup H, Kruse T. Cathepsin K gene mutations and 1q21 haplotypes in patients with pycnodysostosis in an outbred population. *Eur J of Hum Gen* 2000; 8: 431-6.

6. Haagerup A, Christensen MF, Hertz JM, Kruse T. Pyknodysostose – fælles stamfar til en del af danske patienter. Ugeskr Læger 2001 (In press).
7. Soto TJ, Mautalen CA, Hojman D. Pycnodysostosis: Metabolic and histologic studies. Birth Defects 1969; 5: 109-16.
8. Schmitz JP, Gassmann CJ, Bauer AM, Smith BR. Mandibular reconstruction in a patient with pycnodysostosis. J Oral Maxillofac Surg 1996; 54: 513-7.
9. Taylor MM, Moore TM, Harvey JP jr. Pycnodysostosis. A case report. J Bone Jt Surg Am 1978; 60: 1128-30.
10. Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Levin LS. Syndromes of the head and neck. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 1996. p. 285-7.
11. Ilankovan V, Moos KF. Pyknodysostosis: case report with surgical correction of the facial deformity. Br J Oral Maxillofac Surg 1990; 28: 39-42.
12. Francisco JV, Nicholoff TJ. Pyknodysostosis: an unusual presentation in a denture wearer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 72: 693-5.
13. O'Connell AC, Brennan MT, Francomano CA. Pycnodysostosis: orofacial manifestations in two pediatric patients. Pediatr Dent 1998; 20: 204-7.
14. Alibhai ZA, Matee MI, Chindia ML, Moshy J. Presentation and management of chronic osteomyelitis in an African patient with pycnodysostosis. Oral Dis 1999; 5: 87-9.
15. Barbaglio A, Cortelazzi R, Martignoni G, Nocini PF. Osteopetrosis complicated by osteomyelitis of the mandible: A case report including gross and microscopic findings. J Oral Maxillofac Surg 1998; 56: 393-8.
16. Bakeman RJ, Abdelsayed RA, Sutley SH, Newhouse RF. Osteopetrosis: A review of the literature and report of a case complicated by osteomyelitis of the mandible. J Oral Maxillofac Surg 1998; 10: 1209-13.
17. Mintz SM, Martone CH, Anavi Y. Avoiding problems in patients with craniotubular bone disorders. J Am Dent Assoc 1993; 124: 116-8.
18. Johnson MR, Polymeropoulos MH, Vos HL, Ortiz de Luna RI, Francomano CA. A nonsense mutation in the cathepsin K gene observed in a family with pycnodysostosis. Genome Res 1996; 6: 1050-5.
19. Hou WS, Bromme D, Zhao Y, Mehler E, Dushey C, Weinstein H, et al. Characterization of novel Cathepsin K-mutations in the pro and mature polypeptide regions causing pycnodysostosis. J Clin Invest 1999; 103: 731-8.
20. Favus MJ, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 367-8.
21. Cabreas ML, Fromm GA, Roca JF. Pycnodysostosis: some aspects concerning kinetics of calcium metabolism and bone pathology. Am J Med Sci 1976; 271: 215-20.
22. Larsen PE. Placement of dental implants in the irradiated mandible: a protocol involving adjunctive hyperbaric oxygen. J Oral Maxillofac Surg 1997; 55: 967-71.
23. Granström G, Tjellström A, Brånemark PI. Osseointegrated implants in irradiated bone: a case-controlled study using adjunctive hyperbaric oxygen therapy. J Oral Maxillofac Surg 1999; 57: 493-9.
24. Bathi RJ, Masur VN. Pyknodysostosis – a report of two cases with a brief review of the literature. Int J Oral Maxillofac Surg 2000; 29: 239-42.

Forfattere

Jesper Noer Petersen, specialtandlæge i uddannelse, Sven Erik Nørholt, specialtandlæge, ph.d., og Thomas Klit Pedersen, specialtandlæge, ph.d.

Afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Århus Kommunehospital

Annette Haagerup, læge, og Anders D. Børglum, lektor, læge, ph.d. Institut for Human Genetik, Aarhus Universitet

Leif Mosekilde, professor, dr.med.

Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C, Århus Amtssygehus