

# Trikodentoossøst syndrom

## En oversigt og præsentation af et tilfælde

**Rikke Louise Østergaard, Sven Kreiborg og Erik Niebuhr**

Det trikodentoossøse syndrom er en skeletdysplasi der nedarves autosomt dominant. Lidelsen er karakteriseret ved at involvere den kraniofaciale region og udvise alvorlige dentitionsafvigelse. I artiklen beskrives de kliniske forandringer der ses ved syndromet, illustreret ved et patienttilfælde fra Specialklinikken for Børn med Medfødte og Erhvervede Ansigtsmisdannelser ved Afdeling for Pæodonti, Tandlægeskolen, Københavns Universitet.

Formålet med artiklen er at beskrive hvordan en skeletdysplasi kan påvirke udviklingen af den kraniofaciale region og tandsystemet, samt at fremhæve at børnetandlægen ud fra et kendskab til karakteristiske forandringer ved skeletale dysplasier kan bidrage til tidlig diagnostik, behandlingsplanlægning og rådgivning i forbindelse med syndromer.

**T**rikodentoossøst syndrom (TDO) er en sjælden skeletdysplasi der blev defineret og navngivet i 1972 af *Lichtenstein et al.* (1). Syndromet er beskrevet i flere store slægter i USA, og lidelsen er tillige diagnosticeret i Danmark.

### Litteraturgennemgang

#### *Genetiske forhold*

Arvegangen for TDO er autosomal dominant (2). Der ses komplet penetrans, men varierende fænotypisk ekspressivitet (3).

Genet der er ansvarlig for TDO, er lokaliseret til kromosom 17's lange arm (17q21), men selve patogenesen er stadig uafklaret (4).

#### *Generelt sygdomsbillede*

Navnet trikodentoossøst syndrom refererer til de tre væv der hovedsageligt er påvirket: hår, tænder og knogler. Der ses normal legemshøjde, vægt og intellekt (5). Der er ikke beskrevet øget hyppighed af knoglepatologi, fx øget tendens til fraktur eller tumorudvikling. Levetid og fertilitet anses for normal. Generelt beskrives en forsinkelse af den skeletale modenhed (2,5,6). Der kan forekomme involvering af de lange rørknogler med en øget densitet (2,6,7). Forandringer af neglene er rapporteret i nogle tilfælde hvor neglene er beskrevet som skøre og skrøbelige (6).

#### *Hårforandringer*

Forandringer af håret er ved fødslen rapporteret hos 85% og viser sig som krøllet, tyndt og kruset hår (3,5-7). Kun ca. 50% viser disse forandringer i en voksen alder (6). Lys- og elektronmikroskopiske undersøgelser af hårstrå fra TDO-individer viser ingen forandringer i strukturel opbygning når de sammenlignes med normale hårstrå (6). Øjenvipperne er lange og buede (2,5).

#### *Dentale forandringer*

Et af hovedtrækkene ved de dentale forandringer er emaljehypoplasier i både det primære og det permanente tandsæt. På tandens emaljeoverflade ses isolerede eller sammenflydende pits samt gule og brunlige misfarvninger (5). Det kliniske billede af emaljeoverfladen minder meget om det billede der kan ses ved amelogenesis imperfecta (6), hvilket i nogle tilfælde kan gøre det vanskeligt at differentiere mellem disse to lidelser.

Kvalitative vurderinger af røntgenbilleder og kvantitative målinger af emaljens tykkelse viser at emaljen generelt er tynd og kun udgør ca. 10% af normal tykkelse (5). Undersøgelse af emaljens ultrastrukturelle opbygning viser en næs-

ten aprismatisk emalje. Prismatisk struktur ses kun i den emalje der ligger helt tæt på emalje-dentin-grænsen (5). Hypomineralisering af emaljen er beskrevet i flere tilfælde, men det er ikke fastlagt med sikkerhed om dette er et karakteristisk træk for TDO (5).

Dentindysplasi er blevet beskrevet, men hvorvidt denne er medfødt eller en sekundær følge af et udtalt tandlid er uvist (6,7).

Et andet hovedtræk ved sygdommen er taurodonti. Antallet af afficerede tænder og forandringens omfang varierer. Taurodonti forekommer i såvel den primære som den permanente dentition (2,7). Rødderne beskrives generelt som korte, og der ses et stort foramen apicale (2). Der beskrives en øget tendens til abscesdannelse, hvilket antages at være forårsaget af de ovenfor nævnte forandringer af emaljen samt taurodontien (2,5-7).

Yderligere beskrives en fordoblet DMFS-score hos patienter med TDO, primært som følge af mistede tænder (6). Dette stemmer godt overens med den hyppige forekomst af voksne TDO-patienter der er tandløse (6). Enkelte undersøgelser har vist en højere prævalens af caries hos TDO-familier (7).

Der ses ofte aplasi af permanente tandanlæg ved TDO (6,7), og både de primære og de permanente tænder er mindre end normalt (5,6). Almindeligvis ses der eruptionsproblemer som forsinket eller standset eruption og multiple retinerede tænder (2,5-7). Samlet fører disse forandringer til et tandsæt præget af spredtstilling og malokklusion.

#### *Kraniofaciale forandringer*

De kliniske forandringer af kraniet omfatter en dolikocefal hovedform (langskalle) med frontal protrusion samt makrocefali (2,7). Kraniebasis beskrives som lang og afladet, og der ses en for tidlig lukning af sutura sagittalis (2,7). Kalvariet har forøget tykkelse og densitet, og der ses obliteration af diploë mellem den ydre og indre kortikale lamel (2).

Af faciale forandringer er beskrevet en lille maksil, en mandibel med lav ramushøjde samt forøget mandibularvinkel (2,7). En undersøgelse af en slægt med TDO viste dog ingen signifikante ændringer i maksillens størrelse samt i ramushøjden (7). Der ses en generelt øget densitet af knoglestrukturen med forøget tykkelse af kraniebasis, obliteration af processus mastoideus og manglende udvikling af sinus frontalis (2). Generelt er beskrevet en stor fænotypisk variation mht. de kraniofaciale forandringer (6,7).

#### **Patienttilfælde**

Patienten var en 13-årig pige der blev henvist fra Taleinstituttet i Hellerup for medvirken til diagnostisk udredning. Den primære årsag til henvisningen var, ud over en vis kraniofacial dysmorfologi (Fig. 1), nogle alvorlige forstyrrelser i dentitionen (Fig. 2). Under anvendelsen af databasen POSSUM (8) stillede diagnosen TDO.

#### *Generelt*

Patienten var af normal højde og vægt for alderen. Hun var



*Fig. 1. Ansigtfoto af patienten en face (A) og i profil (B) ved 13 år. Håret er tæt og kruset, og kalvariet forekommer stort i forhold til ansigtet. Ansigtstrækkene er plumpe og øjenafstanden let forøget.*

Fig. 1. Facial photo of the patient en face and in profile at the age of 13. The hair is dense and kinky and the calvaria appears large relative to the face. The facial features are coarse and the eye distance is a little increased.

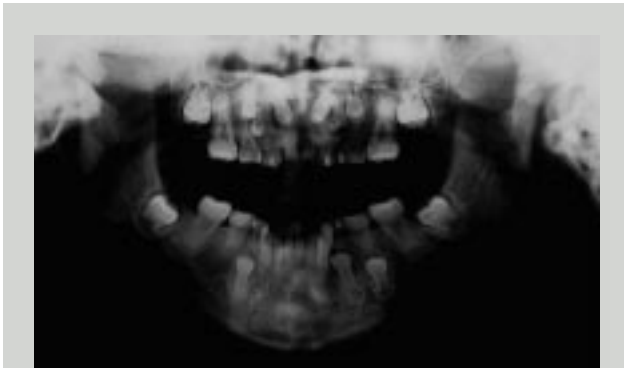


Fig. 2. Panoramadiagram af patienten ved 13 år. Der ses aplasi af 2+2 og 5- samt taurodonti af samtlige permanente 1. molarer og primære 2. molarer. Persistens af primære tænder og forsinket eruption af flere permanente tænder.

Fig. 2. Panoramic radiograph of the patient at the age of 13. It shows agenesis of 2+2 and 5- and taurodontism of all permanent 1st molars and deciduous 2nd molars. It also shows interruptions in the normal exfoliation of deciduous teeth and delayed eruption of several permanent teeth.

født med en isoleret inkomplet ganespalte og led følgende af talebesvær, og hun havde i den forbindelse fået foretaget en svælgplastsplastik i niårsalderen. Der sås en høj, smal gane med ardannelse efter operationen for ganespalten. Den bløde gane var kort og var vha. den udførte svælgplastsplastik fæstnet til svælgets bagvæg. Hun havde høretab og brugte høreapparat på begge sider. Hverken faderen, moderen eller søsteren havde ganespalte eller andre kendte anomalier.

#### Hårforandringer

Håret var tæt og let krøllet. Hårstrukturen syntes tynd og kruset (Fig. 1).

#### Dentale forandringer

Dentalstadiet var DS3, M1. Der var aplasi af 2+2 og 5-. Samtlige præmolarer var mikrodonte. Rødderne på de permanente incisiver i underkæben var tynde og gracile, mens rødderne på de permanente incisiver i overkæben var korte. Samtlige permanente 1. molarer og 05÷05 viste taurodonti. Der var forsinket resorption af samtlige persisterende primære tænder, og der sås forsinket eruption af 3+3 samt af samtlige præmolarer og permanente 2. molarer. 3+3 var ektopisk lejrede med udvidet perikoronarrum, mens perikoronarrummet om 5,4+4,5 og ÷5 var forsnævrede. Anlæggene for 4+4 var roteret 90° (Fig. 2).

Der sås normalt horisontalt overbid og neutral okklusion

på 6+/6÷, +6/÷6. Der var dybt bid samt invertering af 03+03 (Fig. 3).

Der var let spredstilling i overkæbens frontregion og trangstilling i underkæben.

#### Kraniofaciale forandringer

Kalvariet forekom stort i forhold til ansigtet, og hovedformen var dolikocefal.

Ansigtstrækkene forekom plumpe med bred pande, mandibulær prognati, og en forøget nedre ansigtshøjde. Øjenafstanden var let forøget, og der sås en bred, afladet næserod (Fig. 1).

Kranierøntgenbilleder viste at kalvarieknoglerne var fortykkede, og der var generel osteopetrose af både kraniebasis, ansigtsskelet og columna cervicalis. Der var ingen udvikling af sinus maxillaris bilateralt og ingen markeringer af diploë mellem den ydre og indre kortikale lamel i kalvariet. Kranierøntgenbilleder bekræftede at kraniet var stort, og at hovedformen var dolikocefal, samt at den ossøse øjenafstand var forøget.

#### Diskussion

I litteraturen beskrives arvegangen for TDO som autosomal dominant; ud fra dette kunne det forventes for patienten med TDO at en af forældrene havde syndromet. Det er derfor bemærkelsesværdigt at ingen af forældrene syntes at være afficerede. En forklaring kunne være at patientens sygdoms-gen er fremkommet som en nyopstået mutation så patienten derved er den første i familien med syndromet. En anden



Fig. 3. Mundfoto af frontregionen ved 13 år. Der ses invertering af 03+03, aplasi af 2+2 samt dybt bid.

Fig. 3. Mouth photo of the anterior region at the age of 13. It shows inversion of 03+03, agenesis of 2+2 and a deep bite.

forklaring er en mild klinisk ekspressivitet af sygdomsgenet hos den ene af forældrene som følge af den udtalte variabilitet i den kliniske fænotype.

Sammenholdes litteraturens beskrivelse af forandringerne ved TDO med sygdomsbilledet for patienttilfældet, ses der flere overensstemmelser. *Håret* havde den karakteristiske tynde og krusede struktur. *Dentalt* havde patienten problemer med tanddannelsen i form af aplasi, taurodonti samt ændret rod morfologi. Det er bemærkelsesværdigt at der ikke sås emaljehypoplasi hos patienten, hvilket antages forklaret ved variationen i klinisk ekspressivitet. Der sås desuden udtalte problemer med eruptionen, malposition af flere tænder samt malokklusion og ganespalte. Forandringerne af ganen er ikke fundet beskrevet i litteraturen. *Kraniofacialt* sås patienten at have en ændret hovedform samt en forøget tykkelse og densitet af kalvariet og kraniebasis.

Forandringerne ved TDO synes generelt at være begrænset til de kraniofaciale og dentale strukturer i modsætning til andre skeletdysplasier, som fx pycnodysostosis, kleidokranial dysplasi og osteogenesis imperfecta, der ud over forandringer i de kraniofaciale og dentale strukturer yderligere synes at påvirke andre dele af skelettet (2). Det er karakteristisk at der for hver enkelt skeletdysplasi ses en række forandringer der er specielle for det enkelte syndrom og derfor af differentialdiagnostisk betydning, men overordnet ses involveringen af det ossøse væv at påvirke nogle generelle strukturer, herunder dentitionen. Ved TDO kan afvigelser i dentitionen tænkes tilskrevet den fortættede knoglestruktur samt de dårlige pladsforhold i kæberne. Endvidere antages en fejl i knoglemetabolisme og remodelering at påvirke resorptionen af de primære tænder og forsinke/standse eruptionen af de permanente tænder.

Et generelt kendskab til hvilke strukturer der er involveret ved syndromer, er vigtigt for at få mistanke om tilstedeværelsen af et syndrom. Børnetandlægen bør derfor være specielt opmærksom på nogle af de dysmorfologiske træk af kalvariet, ansigtet og de orale forhold der ofte er involveret, da dette kan bidrage til tidlig diagnostik og behandling.

Muligheden for tidlig diagnostik er yderligere blevet forbedret af genteknologiens landvindinger inden for identificering af sygdomsgener for syndromer. En blodprøve af patienten kan analyseres specifikt for det pågældende syndrom og kan derved i mange tilfælde bekræfte eller afkræfte tilstedeværelsen af det mistænkte syndrom.

## English summary

*Tricho-dento-osseous syndrome (TDO). Review of literature and report of a case*

TDO is a skeletal dysplasia and is inherited as an autosomal dominant trait. The tissues affected are hair, teeth and bone. The hair is described as kinky at birth, but with a tendency to straighten later in life. The main dental manifestations include abnormal tooth development and delayed tooth eruption, resulting in a dentition dominated by malocclusion. The main craniofacial abnormalities are dolichocephaly and increased density plus thickness of the bones of the calvaria and the skull base. TDO is further characterized by phenotypic variation in its clinical manifestation. A case of a 13-year-old girl with the syndrome is presented.

## Litteratur

1. Lichtenstein J, Warson R, Jorgenson R, Dorst JP, McKusick VA. The tricho-dento-osseous (TDO) syndrome. *Am J Hum Genet* 1972; 24: 569-82.
2. Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Levin LS. Syndromes of the head and neck. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1990. p. 285-7, 861-3, 249-52, 155-66.
3. Hart TC, Bowden DW, Bolyard J, Kula K, Wright JT. Genetic linkage of the tricho-dento-osseous syndrome to chromosome 17q21. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 2279-84.
4. Price JA, Bowden DW, Wright JT, Pettenati MJ, Hart TC. Identification of a mutation in DLX3 associated with tricho-dento-osseous (TDO) syndrome. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 563-9.
5. Wright JT, Roberts MW, Wilson AR, Kudhail R. Tricho-dento-osseous syndrome. Features of the hair and teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 487-93.
6. Wright JT, Kula K, Hall K, Simmons JH, Hart TC. Analysis of the tricho-dento-osseous syndrome. Genotype and phenotype. *Am J Med Genet* 1997; 72: 197-204.
7. Kula K, Hall K, Hart T, Wright JT. Craniofacial morphology of the tricho-dento-osseous syndrome. *Clin Genet* 1996; 50: 446-54.
8. Murdoch Institute for Research into Birth Defects. Pictures of standard syndromes and undiagnosed malformation. Version 4.0. Melbourne, 1994.

## Forfattere

Rikke Louise Østergaard, stud.odont.

Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Sven Kreiborg, professor, dr.odont.

Afdeling for Pædodonti, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Erik Niebuhr, lektor, dr.med.

Institut for Medicinsk Biokemi og Genetik, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet