

# Pycnodysostosis

## En oversigt og præsentation af et tilfælde

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

Pycnodysostosis er en skeletdysplasi der nedarves autosomt recessivt. Lidelsen er karakteriseret ved at involvere skelettet generelt, den kraniofaciale region og tandsystemet. Artiklen beskriver de kliniske forandringer der ses ved syndromet, dels på basis af litteraturen, dels illustreret ved et patienttilfælde fra Specialklinikken for Børn med Medfødte og Erhvervede Ansigtsmisdannelser ved Afdeling for Pædodonti, Tandlægeskolen, Københavns Universitet.

Formålet med artiklen er at beskrive hvordan en skeletdysplasi som pycnodysostosis kan påvirke udviklingen af såvel skelettet som den kraniofaciale region og tandsystemet. Børnetandlægen kan ud fra et kendskab til karakteristiske forandringer af dels skelettet som helhed, dels tandsystemet ved skeletdysplasier bidrage til tidlig diagnostik, behandlingsplanlægning og rådgivning i forbindelse med syndromer.

Pycnodysostosis (PD) er en sjælden skeletdysplasi der blev karakteriseret og navngivet i 1962 af *Maroteaux & Lamy* (1). Tidligere var PD blevet opfattet som en atypisk form af andre kendte skeletdysplasier, som fx osteopetrosis, kleidokranial dysplasi og akondroplasi (2). Der er rapporteret over 100 tilfælde i litteraturen (3), og lidelsen er tillige diagnosticeret i Danmark.

Til trods for at PD er et ret sjældent syndrom, har det i historien fået en del opmærksomhed, da man mener at den franske kunstner *Henri de Toulouse-Lautrec* havde dette syndrom (2-6).

### Litteraturgennemgang

#### *Genetiske forhold*

PD er autosomt recessivt nedarvet med komplet penetrans. Inden for de sidste par år er genet for PD og de tilgrundsiggende mutationer blevet identificeret. Den involverede region er kromosom 1's lange arm (1q21), og genet er nærmere bestemt Cathepsin K-genet (6). Identifikationen af genet for PD tyder på at patogenesen er relateret til en fejl i lysosomerne (6).

#### *Generelt sygdomsbillede*

Der ses en generelt nedsat legemshøjde, hvilket skyldes at ekstremiteterne er forkortede, mens truncus er af normal størrelse (4). Der ses generel osteosklerosering af skelettet, og fingrene er korte; de er brede distalt og har derved et »trommestik«-lignende udseende (4). På røntgenbilleder af hænder og fødder ses osteolytiske forandringer af den distale ende af de terminale phalanges der fremstår afkortede og viser tegn på opløsning (4).

Konsekvenserne af skleroseringen af knoglerne er en øget tendens til osteomyelitis og patologisk knoglefraktur (7). Knoglefraktur forekommer hyppigst midt på de lange rørknogler, og i enkelte tilfælde ses mandibelfraktur (7). Af andre skeletale forandringer kan nævnes en tendens til kalveknæthed samt osteolyse af den laterale del af clavicalae. Neglene er beskrevet som hypoplastiske og skøre (4).

Der er rapporteret om flere tilfælde af respirationsinsufficiens: apnø, udtalt snorken, hyppige infektioner i luftvejene samt tendens til opkastning i forbindelse med måltiderne (8).

#### *Kraniofaciale forandringer*

Kraniofaciale anomalier er hyppigt forekommende ved PD. Kalvariet har en frontal og occipital protrusion, og hovedformen er dolikocefal (4). På røntgenbilleder kan ses at de fleste kranielle suturer og fontaneller forbliver vidt åbne, selv i voksenalderen (4). Kalvariet fremstår tyndt med en øget densitet og manglende markering af diploë (4).

De faciale forandringer involverer især mandiblen, som

udviser manglende udvikling af gonionområdet (4,7). Processus articularis og processus coronoideus har øget længde, og der ses ofte hypoplasi af hagepartiet (7). Yderligere er der ofte hypoplasi af maksillen (4,7). Selve ansigtet er relativt lille i forhold til kraniet (4). Blødtvævsfordelingen i ansigtet er hyppigt ændret som følge af de udtalte morfologiske ændringer af mandiblen samt hypoplasi af maksillen. Dette ses som en ændret form af kinderne samt tendens til blødtvævsophobning under hagen, resulterende i dobbelthage.

Øjnene er ofte let udstående med let hævede øjenbryn. Næsen er flad svarende til næseroden (7). Patientens ansigt er blevet beskrevet som fugleagtigt (7). Røntgenbilleder af ansigtsskøglernerne viser en sklerosering af sinus frontalis og af flere af de paranasale sinus der enten ikke er synlige eller som fremstår små (4).

#### *Dentale forandringer*

PD er karakteriseret af en række dentale anomalier der forekommer i meget varierende grad. Et af hovedtrækkene er problemer i forbindelse med eruptionen. Såvel forsinket, for tidlig som ektopisk eruption er beskrevet i litteraturen (2,4). Forsinket og ektopisk eruption er ofte forbundet med persistens af primære tænder (2). Et andet karakteristisk træk er malposition af tænderne (7), hvilket ofte resulterer i malokklusion, trangstilling og en høj forekomst af caries og marginal parodontitis som følge af dårlige vilkår for optimal mundhygiejne (7). Malokklusion opstår yderligere pga. generelt mindre tandbuer, specielt ses der ofte underudvikling af overkæbetandbuen, hvilket kan medføre krydsbid samt udtalt trangstilling i overkæben (7).

Der kan ses fejl i tanddannelsen som emaljehypoplasi, korte og stumpede rødder og aplasi af flere af de permanente tandanlæg (4). Yderligere er der rapporteret om obliteration af pulpahuler samt hypercementose (7). Tandstørrelsen og tandformen kan være ændret (7).

#### *Øvrige orale forandringer*

Der ses ofte en dyb medial fure i ganen (4,7) samt i enkelte tilfælde makroglossi (7). Endvidere kan der ses øget længde af den bløde gane (4,8), hvilket sammen med den mandibulære retrognati menes at være en af årsagerne til den tidligere omtalte respirationsinsufficiens og de omtalte spiseproblemer (8).

#### **Patienttilfælde**

Patienten var en 10-årig dreng der blev henvist fra et sygehus for medvirken til behandlingsplanlægning. Den primære årsag til henvisningen var tandproblemer. Diagnosen PD var blevet stillet i de tidlige leveår.

#### *Generelt*

Der sås en stærkt nedsat legemshøjde (119 cm sv. t. <5%) og -vægt (24,3 kg), skønt patienten havde været i væksthormonbehandling siden han var syv år. Han var i øvrigt blevet behandlet for flere frakturer af de lange rørknogler og for rygproblemer. Patientens havde fra spædbarnsalderen været plaget af løbende næse, mundrespiration, snorken og uregelmæssig respiration. Desuden havde der været to tilfælde med akut otitis media. Der var fjernet polypper to gange. Kliniske fotos af patientens hånd viste at hænderne og fingrene var korte og brede distalt med tendens til det karakteristiske »trommestik«-udseende (Fig. 1). Der var ingen oplysninger i familieanamnesen om søskende. Endvidere var det uvist om forældrene havde kendte anomalier, eller om der forekom slægtskab mellem forældrene.

#### *Kraniofaciale forandringer*

Kalvariet var stort i forhold til ansigtet med en frontal protrusion, og hovedformen var dolikocefal. Panden syntes smal i forhold til parietalregionen. Ansigtsskelettet forekom retrognat, og øjenafstanden var let mindsket. Yderligere sås let udstående øjne, hypoplasi af hagepartiet og en ændret blødtvævsfordeling, dels under øjnene, hvilket påvirkede formen af kinderne, dels under hagen, resulterende i dobbelthage. Der sås ingen ændringer af håret (Fig. 2).

Kranierøntgenbilleder viste en let osteopetrosis af såvel kalvariet, kraniebasis som ansigtsskelettet. Sinus frontalis var ikke udviklet, og sinus maxillaris fremstod meget utydeligt.



Fig. 1. Billede af hænderne ved ti år. Fingrene er korte og brede distalt (»trommestik«-udseende).

Fig. 1. Photo of the hands at the age of ten. The fingers are short and the terminal part is wide (»drumstick« appearance).

Kranierøntgenbilleder bekræftede yderligere den afvigende kranie- og kæbeform. Kalvarieformen var dolikocefal i forbindelse med såvel frontal som occipital protrusion. Kæberne var retrognate, og mandiblens form var ændret med manglende udvikling af gonionområdet bilateralt og forøget længde af processus coronoideus og processus condylaris. Samtlige suturer og fontaneller var vidt åbne (Fig. 3).

#### *Dentale forandringer*

Dentalstadiet var DS1, M1. Der var aplasi af 5÷5. Eruptionen af de permanente tænder var generelt stærkt forsinket. Der var ektopisk lejring af 8+8 (lokaliseret okklusalt for anlæggene af 7+7) og ÷7 (mesioverteret). Der var sket tandvandring og tandkipping i mesial retning af 6÷6 (Fig. 4). 1+1 og ÷2 var distoroteret 45°. 2+ var placeret palatinalt, og 2÷ var placeret lingualt (Fig. 4). Formen af permanente 1. molarer i underkæben var ændret, med mindsket faciolingual dimension og forøget mesiodistal dimension (Fig. 4).

De sagittale relationer var svære at vurdere som følge af utilstrækkelig eruption, men i frontregionen sås normale relationer, og i sidesegmenterne sås mesial okklusion. Vertikalt var der åbent bid i frontregionen og i højre side. Transversalt sås midtlinieforskydning i frontregionen på ca. 3 mm til venstre side. Generelt syntes okklusionen meget ustabil. Der sås ekstrem trangstilling i begge kæber (Fig. 4).

#### *Øvrige orale forandringer*

Der sås en smal, men intakt gane med en bløddelsophobning.

### **Diskussion**

Arvegangen for PD beskrives i litteraturen som autosomt recessiv; for patienten forelå der ingen oplysninger om hvorvidt forældrene var afficerede, eller hvorvidt der var slægtskab mellem forældrene. Ud fra den autosomt recessive arvegang må det forventes at forældrene ikke var afficerede, men at begge forældre var bærere af sygdomsgenet i heterozygot form. Slægtskab mellem forældrene er en mulighed.

Det er karakteristisk for autosomt recessive sygdomme at variationen i den kliniske fænotype generelt er lille. Dette synes bekræftet i nærværende patientbeskrivelse, hvor der ses en god overensstemmelse mellem litteraturens beskrivelse af forandringerne ved PD og sygdomsbilledet for patienten. *Det generelle sygdomsbillede* var karakteriseret af en nedsat legemshøjde og -vægt samt en generel sklerosering af skelettet. Af *kraniofaciale forandringer* sås dolikocefali, en forøget densitet af kalvariet og kraniebasis, underudviklede bihuler, manglende udvikling af gonionområdet samt vidt åbne suturer i kalvariet. Patienten havde endvidere den for sygdommen karakteristiske blødtvævsfordeling i ansigtet, med

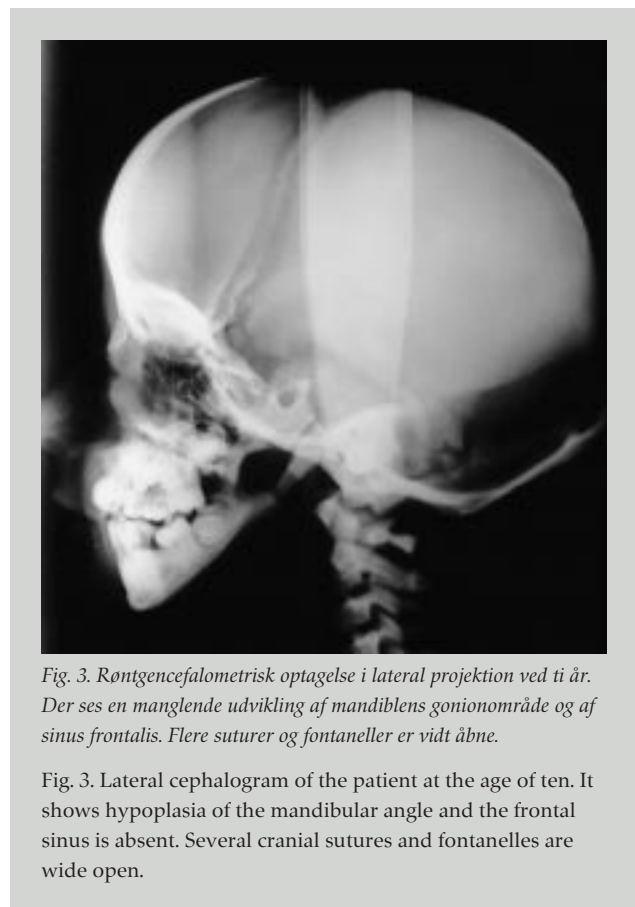
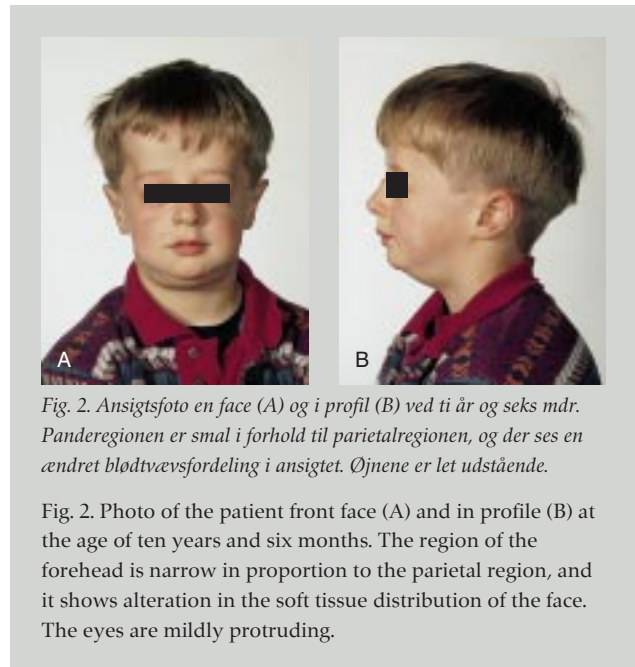




Fig. 4. Mundfoto ved ti år. A: Overkæben. Der ses ekstrem trangstilling og en smal gane med blødtvævsophobning. B: Underkæben. Der ses ekstrem trangstilling og en ændret form af 6÷6.

Fig. 4. Intraoral photo at the age of ten. A: The maxilla. It shows pronounced crowding of the teeth and the palate is narrow with compilation of soft tissue in the midline. B: The mandible. It shows pronounced crowding of the teeth and the morphology of 6÷6 is changed.

en ændret form af kinderne samt tendens til dobbelthage. De dentale forandringer var udtalte forstyrrelser i eruptionen samt malposition af flere tænder og en udtalt malokklusion. Derudover var der aplasi af flere tænder samt ændret krone- og rodformologi. Endvidere sås en smal gane med blødtvævsophobning i midtlinien.

Fælles for skeletdysplasier er at de påvirker udviklingen af det ossøse væv, hvilket fører til karakteristiske forandringer af såvel knoglerne som af andre væv, fx tænderne. Af fælles træk kan nævnes den generelt øgede densitet af knoglestrukturen, ændring af hovedformen og ansigtsmorfologien samt udtalte dentale afvigelser i såvel tanddannelsen som tandruptionen. En række skeletdysplasier, heriblandt PD, synes ikke at være begrænset til den kraniofaciale region, men involverer derimod hele skelettet. For PD ses i en tidlig alder en nedsat legemshøjde, ændret morfologi af fingrene samt respirationsproblemer. Kendskab til og opmærksomhed omkring at tidlige somatiske forandringer kan være manifestationer af en generel skeletdysplasi kan spille en væsentlig

rolle for at få mistanke om tilstedeværelsen af et syndrom og derved være af stor betydning for tidlig diagnostik.

Genteknologiens identificering af sygdomsgener kan bidrage til diagnostik ved at bekræfte eller afkræfte en mistanke om et aktuelt syndrom på et tidligt tidspunkt.

### English summary

*Pycnodysostosis. Review of literature and report of a case*

Pycnodysostosis is a skeletal dysplasia inherited as an autosomal recessive trait. The general pathological picture consists of dwarfism, an overall increased bone density and dysplasia of the terminal phalanges. The main craniofacial abnormalities are dolicocephaly, several wide open cranial sutures and fontanelles, hypoplasia of the mandibular angle and alteration in the soft tissue distribution of the face. The main dental manifestations include abnormal tooth eruption and malposition of the teeth leading to malocclusion and crowding in the dentition. A case of a ten-year-old boy with the syndrome is presented.

### Litteratur

1. Maroteaux P, Lamy M. La pycnodysostose. *Presse Méd* 1962; 70: 999-1002.
2. Ferguson JW, Brown RH, Cheong LY. Pycnodysostosis associated with delayed and ectopic eruption of permanent teeth. *Int J Paediatr Dent* 1991; 1: 35-41.
3. Polymeropoulos MH, Ortiz De Luna RI, Ide SE, Torres R, Rubenstein J, Francomano CA. The gene for pycnodysostosis maps to human chromosome 1cen-q21. *Nat Genet* 1995; 10: 238-9.
4. Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Levin LS. *Syndromes of the head and neck*. 3rd ed. Oxford University Press; 1990. p. 285-7.
5. Gelb BD, Edelson JG, Desnick RJ. Linkage of pycnodysostosis to chromosome 1q21 by homozygosity mapping. *Nat Genet* 1995; 10: 235-7.
6. Gelb BD, Shi G-P, Champman HA, Desnick RJ. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science* 1996; 273: 1236-8.
7. Muto T, Michiya H, Taira H, Murase H, Kanazawa M. Pycnodysostosis. Report of a case and review of the Japanese literature, with emphasis on oral and maxillofacial findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 449-55.
8. Nielsen EL. Pycnodysostosis. Six cases with new symptoms and an autopsy. *Acta Paediatr Scand* 1974; 63: 437-42.

### Forfattere

Rikke Louise Østergaard, cand.odont.

Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Sven Kreiborg, professor, dr.odont.

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

Erik Niebuhr, lektor, dr.med.

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