

# Pycnodysostose

## Korte samenvatting

- Pycnodysostose is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het CTSK-gen, dat codeert voor het lysosomale enzym cathepsine-K.
- Typerend voor deze aandoening zijn een gegeneraliseerde osteosclerose met slecht genezende pathologische fracturen en een geringe lichaamslengte.
- Pycnodysostose wordt veelal gediagnosticeerd in de kinderjaren, maar in sommige gevallen pas op veel latere leeftijd.
- De levensverwachting van patiënten met pycnodysostose is normaal.

## Wat is pycnodysostose? [9](#), [10](#), [11](#), [12](#), [13](#)

Pycnodysostose is een zeer zeldzame autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte, behorend tot de groep lysosomale stapelingsziekten. Deze aandoening is een specifieke vorm van osteopetrose. Prominente kenmerken zijn een gegeneraliseerde osteosclerose met slecht genezende pathologische fracturen en een geringe lichaamslengte.

Omdat Toulouse-Lautrec aan deze aandoening leed, wordt pycnodysostose ook wel het Toulouse-Lautrecsyndroom genoemd.

Hoewel de levensverwachting van patiënten met pycnodysostose normaal is, kan de ziekte de kwaliteit van leven in belangrijke mate negatief beïnvloeden door symptomen als de geringe lichaamslengte, het optreden van spontane fracturen, gebitsafwijkingen en obstructieve slaapapneu ten gevolge van dysmorphie van de kaken.

## De oorzaak van pycnodysostose [5](#), [9](#), [10](#), [11](#), [12](#), [13](#)

Pycnodysostose wordt veroorzaakt door mutaties in het CTSK-gen, die resulteren in een deficiëntie van het lysosomale enzym cathepsine-K. Dit enzym speelt een belangrijke rol in het botmetabolisme.

## Het mechanisme van pycnodysostose [1](#), [2](#), [3](#), [8](#)

Het enzym cathepsine-K heeft een hoge expressie in rijpe osteoclasten en is essentieel voor de afbraak van collageen type I en andere eiwitten in de botmatrix. Een deficiëntie van cathepsine-K resulteert in een gestoorde botresorptie, met een verhoogde botmineraaldichtheid en skeletafwijkingen tot gevolg.

# Symptomen van pycnodysostose [4](#), [6](#), [7](#), [8](#), [9](#), [10](#), [11](#), [12](#)

## Klinische presentatie

Pycnodysostose is een specifieke vorm van osteopetrose. Typisch voor deze aandoening zijn een gegeneraliseerde osteosclerose met slecht genezende pathologische fracturen en een geringe lichaamslengte. Daarnaast hebben patiënten met deze ziekte over het algemeen craniële afwijkingen zoals een grote schedel met persisterende fontanellen en schedelnaden, hypoplasie van de maxilla en de mandibula met een stompe mandibulaire hoek, dysplasie van de clavicula en stompe handen en voeten met osteolyse van de distale falangen. Ongeveer een derde van de patiënten heeft prominente oogbollen met blauwachtige sclera.

Ook de aanwezigheid van gebitsafwijkingen is kenmerkend voor de ziekte, zoals een persisterend melkgebit in combinatie met een voortijdig of vertraagd doorkomend blijvend gebit (waardoor crowding optreedt), orthodontische afwijkingen, dun tandglazuur en een gegroefd gehemelte.

De ziekte wordt veelal gediagnosticeerd in de kinderjaren, maar in sommige gevallen pas op veel latere leeftijd.

Incidenteel gerapporteerde symptomen van pycnodysostose zijn onder andere gehoorverlies, obliteratie van frontale en andere sinussen, craniosynostose, opticusatrofie (als gevolg van craniosynostose), hypoplasie van de hypofyse, cerebrale demyelinisatie, epileptische insulten en hepatosplenomegalie. Ook zijn er gevallen gerapporteerd van patiënten met pycnodysostose die een bijna normale tot normale lichaamslengte hadden bereikt.

## Symptomen op een rij

### Musculoskeletaal

- [groeiachterstand](#)
- [faciale dysmorfie](#)
- [micrognathie](#)
- [gebitsafwijkingen](#)
- [osteosclerose](#)
- [pathologische fracturen](#)
- [kyfose](#)
- [scoliose](#)

### Respiratoir

- [apneu \(slaapapneu\)](#)

## Diagnostiek van pycnodysostose [9](#), [10](#)

### Klinische diagnose

De diagnose wordt gesteld op basis van klinische en radiologische bevindingen. Een combinatie van de volgende symptomen zouden kunnen wijzen op de aanwezigheid van pycnodysostose:

- gegeneraliseerde osteosclerose

- slecht genezende pathologische fracturen
- geringe lichaamslengte
- een grote schedel met persisterende fontanellen en schedelnaden
- hypoplasie van de maxilla en de mandibula met een stompe mandibulaire hoek
- dysplasie van de clavicula
- stompe handen en voeten met osteolyse van de distale falangen
- prominente oogbollen met blauwachtige sclera.
- een persisterend melkgebit in combinatie met een voortijdig of vertraagd doorkomend blijvend gebit
- orthodontische afwijkingen
- dun tandglazuur
- een gegroefd gehemelte.

## **Klinisch-chemische diagnose**

### **DNA-analyse**

Mutatieanalyse van het CTSK-gen kan de diagnose bevestigen. Informatie over de mutatie in het CTSK-gen die bij een individu pycnodysostose veroorzaakt is ook van belang voor prognostisch familieonderzoek.

### **Prenatale diagnostiek**

Bij het ongeboren kind kan prenatale enzymdiagnostiek in chorionweefsel of gekweekte amniocyten plaatsvinden door middel van chorionvillusbioptie (vlokkentest) en amniocentese (vruchtwaterpunctie).

Voor het kunnen verrichten van prenatale DNA-diagnostiek moeten in principe de in de desbetreffende familie voorkomende DNA-mutaties in het CTSK-gen bekend zijn.

## **Behandeling van pycnodysostose**

Voor pycnodysostose is geen ziekte-specifieke behandeling beschikbaar. De ziekte dient waar mogelijk symptomatisch te worden behandeld.

Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten

ROTTERDAM

[010 704 4840](tel:0107044840)

[Bezoek website](#)

Sphinx - Het Amsterdam Lysosoom Centrum

AMSTERDAM

[020 566 6071](tel:0205666071)

[Bezoek website](#)

# Nascholingen

Bekijk [hier](#) het huidige aanbod e-learnings, web-tv's en andere scholingsmogelijkheden om uw kennis te verrijken op het gebied van lysosomale stapelingsziekten.

## Nuttige links

- <https://www6.erasmusmc.nl/lysosomale-en-metaboleziekten>

## Bronnen

1. Arman A, Bereket A, Coker A, Kiper PÖ, Güran T, Ozkan B, Atay Z, Akçay T, Haliloglu B, Boduroglu K, Alanay Y, Turan S. Cathepsin K analysis in a pycnodysostosis cohort: demographic, genotypic and phenotypic features. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Apr 26;9:60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4022088/>
2. Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. From disease to treatment: from rare skeletal disorders to treatments for osteoporosis. *Endocrine.* 2016; 52: 414-426. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4879160/>
3. Turan S. Current research on pycnodysostosis. *Intractable Rare Dis Res.* 2014 Aug; 3(3): 91-93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4214243>
4. Kumar S. A patient with pycnodysostosis presenting with seizures and porencephalic cysts. *J Neurosci Rural Pract.* 2014 Jul-Sep; 5(3): 284-286. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4078620/>
5. Xue Y, Cai T, Shi S, Wang W, Zhang Y, Mao T, Duan X. Clinical and animal research findings in pycnodysostosis and gene mutations of cathepsin K from 1996 to 2011. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3113317/>
6. Khoja A, Fida M, Shaikh A. Pycnodysostosis with Special Emphasis on Dentofacial Characteristics. *Case Rep Dent.* 2015; 2015: 817989. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4663328/>
7. Berenguer A, Pedro Freitas AP, Ferreira G, Nunes JL. A child with bone fractures and dysmorphic features: remember of pycnodysostosis and craniosynostosis. *BMJ Case Rep.* 2012; 2012: bcr2012006930. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4544943/>
8. Valdes-Flores M, Hidalgo-Bravo A, Casas-Avila L, Chima-Galan C, Hazan-Lasri EJ, Pineda-Gomez E, Lopez-Estrada D, Zenteno JC. Molecular and clinical analysis in a series of patients with Pyknodysostosis reveals some uncommon phenotypic findings. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7(11): 3915-3923. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4276157/>
9. Rodrigues C, Gomes FA, Arruda JA, et al. Clinical and radiographic features of pycnodysostosis: A case report. *J Clin Exp Dent.* 2017;9(10):e1276-e1281. Published 2017 Oct 1. doi:10.4317/jced.54105. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5694160>
10. Stark Z, Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*20094:5. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-4-5>
11. NORD - National Organization for Rare Disorders. Pyknodysostosis. <https://rarediseases.org/rare-diseases/pyknodysostosis/>
12. <https://omim.org/entry/265800>
13. <https://www.orpha.net/>