

Oto-palato-digitalt syndrom

Diagnostik og ortodontisk kirurgisk behandling af en dansk patient

Lone Lenk-Hansen, Jesper Øland Petersen og Sven Erik Nørholt

Oto-palato-digitalt syndrom tilhører gruppen af kraniotubulære knoglesygdomme (1). Lidelsen, der inddeles i type 1 og type 2 afhængigt af affektionsgraden, nedarves X-bundet. Man har i løbet af de sidste par år fået mulighed for genetisk udredning, men før dette har diagnosen udelukkende kunnet stilles på de kliniske karakteristika, som er meget specifikke. Nærværende artikel er en kasuistisk beskrivelse af syndromet, idet diagnostiske overvejelser og den følgende ortognatkirurgiske behandling skitseres. I modsætning til oplysninger i den tilgængelige litteratur viste vores patient sig at være særdeles velbegavet. Sidst i artiklen diskuteres vigtigheden af at kunne stille den rette diagnose og samtidigt sikre en optimal patientinformation.

Oto-palato-digitalt syndrom (OPD) opdeles på baggrund af affektionsgraden i gruppe 1 og 2 (OPD1 og OPD2), hvor patienter i sidstnævnte gruppe er mest stigmatiserede. OPD blev første gang beskrevet af Taybi i 1962 (2), som dog ikke foreslog navnet OPD. Dette blev først gjort af Dudding i 1967(3). Opdelingen i to typer og beskrivelsen af OPD type 2 blev lanceret af Fitch og medarbejdere i 1976 (4). I det følgende beskrives overordnede kliniske forhold ved OPD.

Genetik. Sygdommen nedarves X-bundet recessivt. Kvinder kan blive afficerede, omend kun i mildere grad end drenge. Genet for sygdommen er lokaliseret til Xq28 (5), og i 2003 er det vist, at der ses mutationer i genet FLNA, der koder for et actinbindende protein. Mutationer svarende til FLNA-genet er også set hos patienter med Melnick-Needles syndrom og frontometafyseal dysplasi (6).

Kraniofaciale karakteristika. Neurokraniet er præget af meget udtalte supraorbitale protuberanser samt en occipital prominens. Ansigtsskelettet bærer præg af hypoplasi af mellemansigtet (i sagittalplanet), næseryggen er afladet, hvilket, sammen med en breddeøget næserod, giver et såkaldt pugilistisk, dvs. bokserlignende, udseende. Der ses ofte forøget øjenafstand (hyperteleorisme), kraftige øjenbryn samt antimongolid øjenstilling. Underkæben bærer præg af en kraftig posterior rotation, og åben kæbevinkel. Der ses øget vertikal ansigtshøjde, væsentligst som følge af underansigtets vækstmønster (7). Radiologisk ses, foruden nævnte protuberanser, bl.a. reduceret eller manglende pneumatisering af bihulerne samt ekstremt stejl clivus.

Otologiske karakteristika. Der ses konduktivt og/eller perceptivt høretab, som bl.a. kan skyldes ossikeldefekt. Døvhed forekommer ofte. Indlærings- og kommunikationsvanskeligheder ses hyppigt.

Oftalmologiske karakteristika. Der rapporteres om nedsat syn og mobilitet af bulbus.

Odontologiske karakteristika. Medfødt behandlingskrævende spalte i bløde gane er typisk for syndromet, ligesom der ofte initialt ses underudvikling af mandiblen. Senere udvikles udtalt dental trangstilling og/eller eruptionsforstyrrelser.

Neurologiske karakteristika. Ifølge litteraturen har OPD-patienter lavere intelligens end normalt. Adfærdsvanskelighed er ikke sjældent. Der beskrives ingen synlige cerebrale ændringer på MR-scanninger.

Skeletale forandringer. Der er oftest tale om reduceret voksenøjde og hjulben (genu varum). Fingre og tæer er afkortede (brakydaktyli) med runde pulpaer, og der er ofte deviation af en eller flere fingre (klinodaktyli). Deviation samt reduceret længde af første tå giver fødderne et frølig-

nende udseende. Brystkassen er karakteristisk konkav (pectus excavatum).

Kardielle karakteristika. Medfødt defekt i ventrikelseptum og tiltagende aortastenose er rapporteret. Hjertets lejring er ofte displaceret som følge af den konkave brystkasse.

Differentialdiagnostik. Verloes (8) foreslog i 2000 betegnelsen fronto-otopalato-digital osteodysplasi, omfattende OPD1 og OPD2 samt fronto-metafyseal dysplasi og Melnick-Needles syndrom på grund af mange genetiske ligheder. Syndromerne har mange overlappende karakteristika, men kvalitative og kvantitative forskelle gør det muligt at skelne mellem syndromerne (6). Endvidere har Pierre Robin sekvens og Larsen syndrom enkelte fællestræk med OPD (9).

Patientkasuistik

En 20-årig mand henvises i 1996 af Taleinstituttet i Århus til Afdeling for Tand-, Mund og Kæbekirurgi, Århus Universitetshospital, med henblik på korrektion af en udtalt kæbe- og ansigtsanomali. Der optages anamnese og indhentes journaloplysninger fra andre hospitalsafdelinger.

Pædiatrisk: Umiddelbart postnalt stilles diagnosen Pierre Robin sekvens som følge af flere malformationer, deriblandt udtalt mandibulær hypoplasi og ganespalte. Endvidere har man fundet medfødt hjertefejl samt defekter på hænder og fødder. Der konstateres normal kromosomundersøgelse samt normal PKU-test. Drengens moder, af tyrkisk herkomst, er på fødselstidspunktet 36 år, faderen uoplyst. Det er angiveligt moderens 12. graviditet, hvoraf seks af børnene er døde som ganske små i Tyrkiet. Umiddelbart efter fødslen bortadopteres drengen til danske forældre og har ikke siden haft kontakt til sin biologiske moder eller søskende. Således er det uvist, om drengens forældre er nært beslægtede.

Hjertemedicinsk: Patienten fødes med en højtsiddende ventrikelseptumdefekt (VSD). Patienten undgår invasiv hjertebehandling og følges løbende indtil 22-årsalderen. Den kardielle tilstand er da uændret og fortsat tilfredsstillende.

Knoglemedicinsk: Allerede ved fødslen erkendes flere skeletale anomalier, heriblandt en medfødt konkav brystkasse (pectus excavatum). Der konstateres partiel blødtvævs-syndaktyli («svømmehud») mellem flere fingre, korte distale phalanges på fingre (brakydaktyli), deviation og forkortelse af 1.-tæer (klino- og brakydaktyli) (Fig.1a, b). Patienten bliver opereret for syndaktyli som femårig. Som 13-årig bliver patienten påkørt og pådrager sig bilateral crurfraktur. Bruddene reponeres og heler uden komplikationer. Ingen oplysninger om andre tidligere ekstremitetsfrakturer.

Otologisk: Patienten har nedsat hørelse med konduktivt

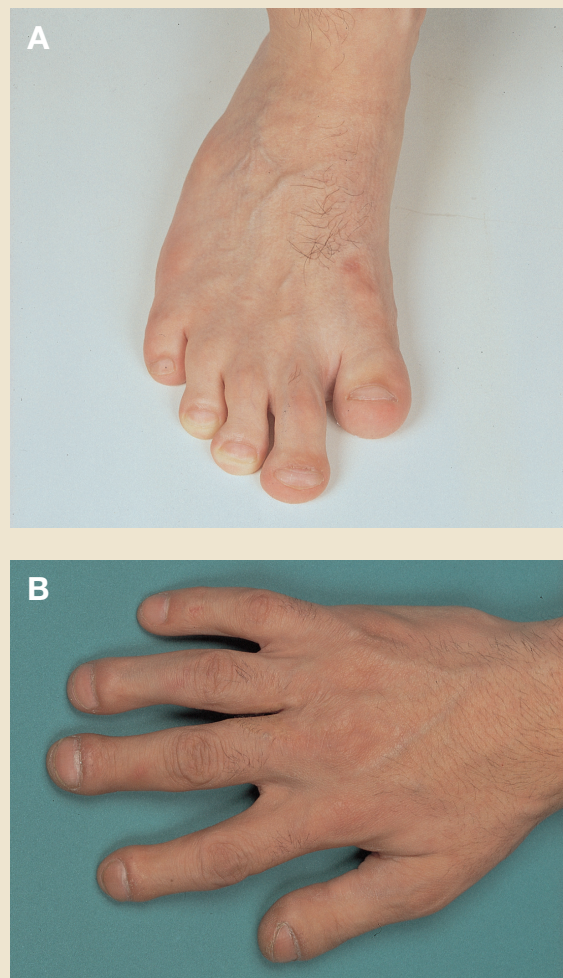


Fig. 1. Fod- og håndbillede af patienten. 1A: Fodbillede. Forkortet første tå. 1B: Håndbillede. Korte distale phalanges. Patienten er på dette tidspunkt opereret for syndaktyli.

Fig 1. Foot- and handpictures of the patient. 1A: Footphoto. Shortened first toe. 1B: Handphoto. Short distal phalanges. The patient has had operation for syndactyly.

og perceptivt høretab. Som teenager får han høreapparat.

Oftalmologisk: Stærkt nedsat syn på højre øje, næsten normalt syn på venstre øje. Nedsat dimension af canalis opticus højre side (CT-scanning). Konvergerende strabismus (skelen). Aldrig båret briller.

Kraniofacialt (Fig.2): Bilateral hypoplasi af corpora zygomatici og maksiller. Flad glabella (næserod). Bred næseryg. Skrå øjenstilling. Bilateral udtalt lateral prominens af supraorbitale knoglekam samt manglende udvikling af sinus frontalis. Let hypertelorisme. Stor mandibulær kæbevin-

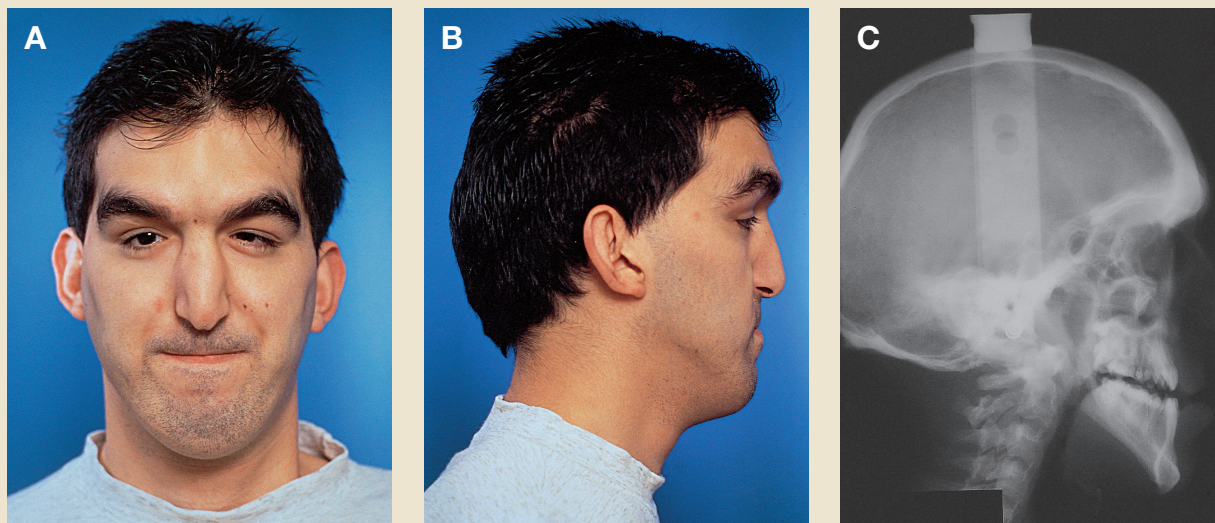


Fig. 2. Karakteristiske træk hos OPD-patient. Præoperative billeder og profilrøntgen ca. tre måneder før patientens første operation. 2A: en face. 2B: profil. 2C: profilrøntgen. Bemærk det underudviklede mellemansigt, de nedadskrånende øjne, frontale protuberanser samt det lange underansigt og den meget flade profil.

Fig. 2. Characteristic features of the OPD patient. Preoperative photographs and profile X-ray about 3 months before the patients first operation. 2A: en face. 2B: profile. 2C: profile X-ray. Note the underdeveloped midface, downsloping eyes, frontal bossing and the long lower face and the flat profile.

kel samt forøget vertikal højde i mandiblens symfyseområde.

Odontologisk: Medfødt ganespalte i bløde gane. Generel forsinket tanderuption. Agenes af 5+ og +5. Relativt lille gabeevne. Nedsat vækst af kæberne.

Neurologisk: Normale intracerebrale forhold jf. CT-scanning af hjernen. Generelt sparsom aktivitet af mimisk muskulatur.

Kognitivt: I tidlig barndom ekstremt hyperaktiv, indlæringsvanskeligheder samt sociale problemer. Som teenager, efter behandling med høreapparat, pludselig bedring i social og intellektuel formåen. Som voksen topkarakterer på teknisk skole. Intelligenskvotient (IK) målt til 152, i dag medlem af MENSA (kræver IK blandt de 2 % mest intelligente i befolkningen).

Oral- og ortokirurgisk behandling (Fig. 3): som syvårig lukning af defekt i bløde gane. Påbegyndt aftageligt apparatur som 14-årig, må opgives på grund af hyperaktiv adfærd. Fast apparatur som 22-årig (Taleinstituttet, Århus). Som 23-årig genioplastik samt Le-Fort I osteotomi med autologe knogleblokke som onlays paranasalt. Som 24-årig afmejsling af supraorbitale knoglekamme, hvor knoglen indsættes som fornyede onlays på kindbenene. Reduktionsplastik på næseryggen overvejes i fremtiden.

Diskussion

For patienter med medfødte kæbeanomalier, som skal gennemgå korrektiv behandling i ansigtet, vil en forudgående grundig syndromdiagnostik være afgørende for langtidsresultatet. En sufficient diagnostik gør behandleren i stand til at målrette og planlægge sin behandling. For et væld af de syndromer, som involverer ansigtsskelettet, gælder, at de udførte behandlinger ofte alene er kasuistisk beskrevet, hvilket bl.a. skyldes, at mange af disse syndromer er så sjældent forekommende, at det ikke er praktisk muligt at lave kontrollerede kliniske undersøgelser til sammenligning af behandlingsformer. Behandlingen af den enkelte patient vil således ofte være dikteret af pågældende patients affektionsgrad, minutiøs kortlægning af patientens biologi, herunder de knoglemetaboliske forhold. Fx vil de kraniotubulære knoglelidelser ofte udvise en forhøjet risiko for udvikling af osteomyelitis i tilstødning til kæbekirurgisk behandling pga. kompromitterede vaskulære forhold (10). Patienten, som indgår i nærværende artikel, fik umiddelbart postnalt stillet diagnosen Pierre Robin syndrom. Først i voksenalderen fik han stillet diagnosen OPD, foreløbigt på baggrund af de kliniske karakteristika. Patienten har netop fået tilbudt en mutationsanalyse, således at diagnosen kan stilles med sikkerhed. En sådan analyse

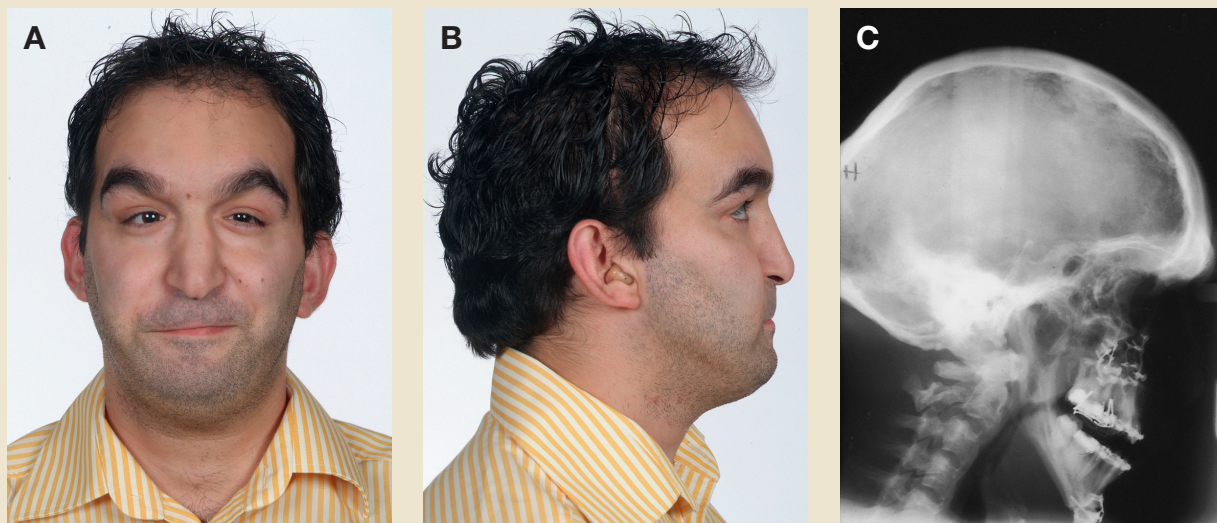


Fig. 3. Postoperative billeder. Syv år efter patientens sidste operation. 3A: en face. 3B: profil. 3C: profilrøntgen. De kæbekirurgiske indgreb omfattede Le-Fort I osteotomi (avancerings) samt genioplastik (højdereduktion) med den udtagne knogle pålagt som on-lays paranasalt. Senere blev der foretaget afmejsling af supraorbitale knoglekamme, hvor knoglen indsattes som fornyede onlays på kindbenene.

Fig. 3. Postoperative pictures. 7 years after the last operation. 3A: en face. 3B: profile. 3C: profile X-ray. The maxillofacial surgery performed was a Le Fort I osteotomy (advancement) and a genioplasty (height reduction) with autologous bone used as paranasal onlays. The second operation was a reduction of the supraorbital bone, this bone was transplanted to the zygomatic buttresses.

bliver foretaget ud fra en blodprøve og tager op mod et halvt år at udføre.

Efter patienten fik stillet diagnosen OPD, har det været muligt at informere patienten og pårørende mere udførligt, herunder om mulige arvegeange og affektionsmønstre. Denne patient vidner om, at der også kan være visse ulemper forbundet med at stille en diagnose; de generaliserede oplysninger fra lærebøger og artikler, som i dette tilfælde omhandlede intelligens, viste sig at være endog meget misvisende. For den syndromstigmatiserede, men i øvrigt mentalt velfungerende patient, vil der her være tale om særdeles følsomme data. Med patienternes og pårørendes stadigt stigende muligheder for at indhente oplysninger om sygdomme, bl.a. igennem internettet, anser artiklens forfattere det således for særdeles vigtigt, at behandlere, der beskæftiger sig med syndromer, ikke alene sikrer, at den rette diagnose stilles, men samtidigt forbedrer patienter og pårørende på, at der kan være divergerende opfattelser i litteraturen. Det er forfatternes håb, at der inden for vores fagområde vil kunne ydes såvel bedre patientinformation som faglig vidensformidling, idet der nu er mulighed for at henvise patienter til de nyligt opret-

tede odontologiske videnscentre i hhv. Århus og København.

Billeder af patienten bringes på grundlag af skriftlig samtykkeerklæring fra patienten.

English summary

Oto-palato-digital syndrome, (OPD). Diagnostic considerations and orthognathic surgery in a Danish patient.

In the article the maxillofacial treatments of one patient is described. The diagnostic history of the patient is summarised as follows. Initially, post delivery, Pierre Robin Sequence was identified; only later, in adulthood, did the patient receive the final diagnosis of OPD. This suddenly explained the syndrome specific traits including the pugilistic appearance, midfacial hypoplasia, excessive lower face height, supraorbital protuberances, ossicular defects with conductive and perceptive hearing loss, reduced vision, brachy- and clinodactyly of fingers and shortened first toes (which gives the characteristic frog appearance), congenital heart failure and pectus excavatum. The patient had been socially handicapped until he was fitted with

hearing aids as a teenager. Since then his mental skills improved dramatically and he proved to be very intelligent with an IQ of 152, (becoming a member of MENSA, a society exclusively for highly intelligent people).

This high intelligence level is contrary to what is described in the literature, where poor cognitive skills are associated with OPD. We therefore discuss the importance of sufficient communication between health professionals in relation to patients suffering from syndromes affecting the head and neck. This may prevent over reliance on the literature and the internet which can contain misleading information about the syndrome.

Litteratur

1. Gorlin RJ. Craniotubular bone disorders. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 392-406.
2. Taybi H. Generalized skeletal dysplasia with multiple anomalies. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1962; 88: 450-7.
3. Dudding BA, Gorlin RJ, Langer LO. The Oto-palato-digital syndrome. A new symptom-complex consisting of deafness, dwarfism, cleft palate, characteristic facies, and a generalized bone dysplasia. *Amer J Dis Child* 1967; 113: 214-21.
4. Fitch N, Jequier S, Gorlin R. The Oto-palato-digital syndrome, proposed type II. *Am J Med Genet* 1983; 15: 655-64.
5. Biancalana V, Le Marec B, Odent S, van den Hurk JA, Hanauer A. Oto-palato-digital syndrome type I: further evidence for assignment of the locus to Xq28. *Hum Genet* 1991; 88: 228-30.
6. Robertson SP. Otopalatodigital syndrome spectrum disorders: otopalatodigital syndrome types 1 and 2, frontometaphyseal dysplasia and Melnick-Needles syndrome. *Eur J Hum Gen* 2007; 15: 3-9.
7. Gorlin RJ, Cohen NM, Levin LS. Syndromes of the head and neck, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1990. p. 690-1.
8. Verloes A, Lesenfants S, Barr M, Grange DK, Journal H, Lombet J, et al. Fronto-otopalatodigital osteodysplasia: clinical evidence for a single entity encompassing Melnick-Needles syndrome, otopalatodigital syndrome types 1 and 2, and frontometaphyseal dysplasia. *Am J Med Genet*. 2000; 90: 407-22.
9. Alembik Y, Stoll C, Messer J. On the phenotypic overlap between »severe« oto-palato digital type II syndrome and Larsen Syndrome. Variable manifestations of a single autosomal dominant gene. *Genet Couns* 1997; 8: 133-7.
10. Mintz SM, Martone CH, Anavi Y. Avoiding problems in patients with craniotubular bone disorders. *J Am dent disord* 1993; 124: 116-8.

Forfatteroplysninger:

Lone Lenk-Hansen, tandlæge i kæbekirurgisk specialuddannelse.

Jesper Øland Petersen, specialtandlæge i kæbekirurgi, afdelingstandlæge og ph.d.-studerende.

Sven Erik Nørholt, overtandlæge, specialtandlæge i kæbekirurgi, ph.d. Afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Århus Universitetshospital.