



Osteopetrose

Classificatie, etiologie, behandelmogelijkheden en implicaties voor de mondgezondheid

P. de Baat¹
M.P. Heijboer¹
C. de Baat²

Botweefsel wordt continu vervangen om botten hun sterkte en architectuur te laten behouden. Deze ombouw van bot is een evenwicht tussen twee mechanismen: botvorming door osteoblasten en botafbraak door osteoclasten. Bij osteopetrose is dit evenwicht verstoord door een defect in de osteoclastogenese of door niet-functionele osteoclasten. Er zijn vier typen osteopetrose: het juveniele maligne type, het intermediaire type en twee autosomaal dominante typen. Het juveniele maligne type presenteert zich gewoonlijk binnen het eerste levensjaar door botsclerose en een verminderde vorming van beenmerg. Het klinische beloop wordt meestal gekenmerkt door snelle achteruitgang en overlijden binnen enkele jaren. Intermediaire osteopetrose wordt meestal voor het tiende levensjaar ontdekt en heeft als belangrijkste gevolgen recidiverende fracturen en compressie van hersenzenuwen. Autosomaal dominante osteopetrose is een milde vorm die twee typen kent. Bij type I is de sclerose het meest uitgesproken in de schedelbotten, bij type II het meest uitgesproken in het bekken, de wervels en de schedelbasis. Beide typen kunnen lang asymptomatisch blijven, maar uiteindelijk krijgen veel patiënten pathologische fracturen, hevige botpijnen en de gevolgen van compressie van hersenzenuwen. Orale problemen van osteopetrose zijn verlate doorbraak, agenesie en afwijkende vormen van gebitselementen, glazuurhypoplasie, afwijkingen in de dentinogenese, slechte mineralisatie van glazuur en dentine, een vergrote cariësgevoeligheid, afwijkingen van het parodontale ligament, een verdikte lamina dura, progenie van de mandibula en het voorkomen van odontomen. Bij extracties van gebitselementen bestaat het risico van botfracturen en osteomyelitis.

BAAT P DE, HEIJBOER MP, BAAT C DE. Osteopetrose. Classificatie, etiologie, behandelmogelijkheden en implicaties voor de mondgezondheid. Ned Tijdschr Tandheelkd 2005; 112: 497-504.

Inleiding

Botweefsel wordt continu vervangen om botten hun sterkte en architectuur te laten behouden. Dit proces wordt remodellering genoemd. Remodellering is de resultante van twee tegengestelde mechanismen: botvorming door osteoblasten en botafbraak door osteoclasten. Bij een verstoord evenwicht tussen botvorming en botafbraak ontstaan botafwijkingen als osteoporose, osteosclerose en osteopetrose (De Baat *et al*, 2005). Osteoporose ontstaat bij een toegenomen botafbraak of een relatieve afname van botvorming. Toegenomen botvorming leidt tot osteosclerose. Osteopetrose vindt zijn oorzaak in een defect in de osteoclastogenese of in niet-functionele osteoclasten (Miyamoto en Suda, 2003). De ziekte is zeldzaam, komt familiair voor en heeft diverse klinische varianten (Pereira Filho *et al*, 2004).

Osteopetrose is als apart ziektebeeld voor het eerst beschreven door de Duitse radioloog Heinrich Albers-Schönberg. Hij beschreef een 26-jarige man met sclerose van zijn hele skelet en multipale fracturen (Albers-Schönberg, 1904). Dit ziektebeeld werd vervolgens de ziekte van Albers-Schönberg of marmerbeenziekte ('marble bone disease') genoemd. Later kreeg deze afwijking de naam osteopetrose (Alexander, 1923; Karshner, 1926; Armstrong *et al*, 1999).

In dit artikel wordt het zeldzame ziektebeeld osteopetrose beschreven. Achtereenvolgens komen aan de orde: de classificatie, de etiologie en de behandelmoge-

lijkheden. Ten slotte wordt uiteengezet welke implicaties osteopetrose voor de mondgezondheid heeft.

Classificatie

Er zijn ten minste vier verschillende typen osteopetrose bekend. De classificatie wordt echter bemoeilijkt door veel overlap. De vier typen zijn het juveniele maligne type, het intermediaire type en de autosomaal dominante typen I en II.

Juveniele maligne osteopetrose

Juveniele maligne osteopetrose, ook bekend als osteopetrosis congenita, erft autosomaal recessief over. Het is een zeer zeldzame aandoening. De incidentie is 1 : 200.000 (Helfrich, 2003). Deze vorm van osteopetrose presenteert zich gewoonlijk binnen het eerste levensjaar en vaak zelfs al binnen drie maanden. Meestal is de ziekte al bekend bij bloedverwanten. De oorzaak ligt in dysfunctie van de osteoclasten die niet in staat zijn onrijp bot af te breken. Dit leidt tot een verminderde vorming van spongieus bot en daardoor tot de klinische verschijnselen die passen bij een slechte beenmergfunctie, in casu een verminderde productie van erythrocyten, leukocyten en trombocyten. Door de slechte remodellering ontstaat broos bot dat gemakke-

Samenvatting

Trefwoorden:

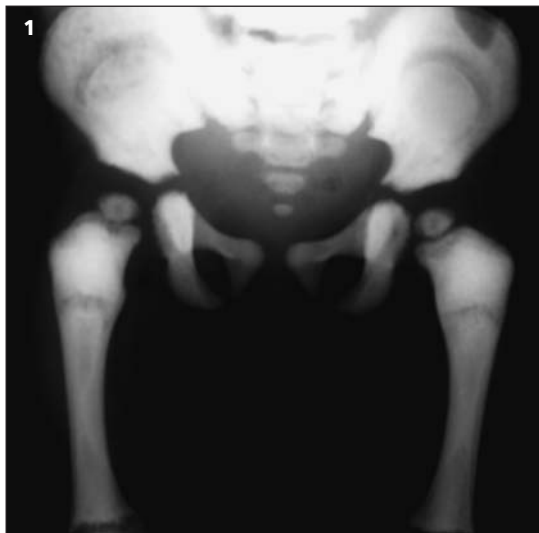
- Botresorptie
- Botstofwisseling
- Osteopetrose

Uit 'de afdeling Orthopedie en 'de afdeling Mondziekten, Kaakchirurgie en Bijzondere Tandheelkunde van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam.

Datum van acceptatie: 20 oktober 2005

Adres:

Prof. dr. C. de Baat
Erasmus MC
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam
c.debaat@erasmusmc.nl



Afb. 1. Skeletkenmerken van juveniele maligne osteopetrose: grote botdichtheid, obliteratie van de spongiosa in de (lange) pijpbeenderen en 'endobones' in voornamelijk het os ilii beiderzijds.



Afb. 2. Röntgenopname van de hand van een patiënt met juveniele maligne osteopetrose met grote botdichtheid en ook enkele lucentere banden.

lijk fractureert (Wilson en Vellodi, 2000). Kinderen met juveniele maligne osteopetrose presenteren zich met een pathologische fractuur, achterblijvende groei en/of frequente infecties. Fracturen treden meestal op ter hoogte van de epifysen. Klassiek is de femur- of heupfractuur. Daarnaast kan door de botsclerose op de uittreedplaatsen compressie van zenuwen optreden, waardoor gehoor-, visus- en reukstoornissen, aangezichtsverlammingen en stoornissen in het gehele verzorgingsgebied van de nervus trigeminus kunnen voorkomen. De ziekte wordt niet zelden ontdekt doordat ouders hun kind verdenken van problemen met het zien. Door nasofaryngeale obstructie kan er sprake zijn van mondademhaling en van eetstoornissen. Verder komen hydrocefalus, slaapzucht en mentale retardatie voor en is er een vergroot risico op het ontstaan van osteomyelitis, vooral in de mandibula. Soms ontstaat zelfs een gegeneraliseerd neurodegeneratief proces dat een zeer slechte prognose heeft. Door de hematologische afwijkingen kunnen bloedingen en grote hematomen bij relatief kleine trauma's optreden. Bloedonderzoek kan anemie, leukopenie en trombocytopenie aan het licht brengen. Deze pancytopenie ontwikkelt zich als de extramedullaire vorming van de cellen in de lever en de milt niet volledig compensatoir is. Lichamelijke kenmerken zijn een kleine gestalte, lever- en miltvergroting, macrocefalie, een prononcerend voorhoofd, een abnormaal grote afstand tussen de ogen en uitpuilende ogen (Bénichou *et al*, 1998; Armstrong *et al*, 1999; Kocher en Kasser, 2003).

Op röntgenfoto's is een bovenmatige dichtheid van het gehele skelet te zien, met verkleining of, in ernstige

gevallen, zelfs complete afwezigheid van spongiosa (afb. 1 en 2). Door de grote botdichtheid kan de schedel op een voorachterwaartse röntgenfoto de aanblik geven alsof de patiënt een masker draagt (afb. 3). De lange beenderen kunnen door het gebrek aan remodelering ter plaatse van de diafysen en/of metafysen zijn verbreed (afb. 4). Ook kan er een beeld bestaan van botgroei binnen een bot, zogenaamde 'endobones' (afb. 1). Dit is voornamelijk te zien in het bekken, de wervels, de handen en de voeten. Dergelijke radiologische kenmerken bij een kind met anemie, lever- en miltvergroting en/of visusstoornis maken de diagnose juveniele maligne osteopetrose zeer waarschijnlijk.

Een botbiopt wordt gekenmerkt door een groter dan normaal aantal osteoclasten. Deze osteoclasten missen echter een ruwe randzone ('ruffled border') (De Baat *et al*, 2005). Deze bevinding suggereert dat de functie van de osteoclasten is aangetast en niet zozeer dat de differentiatie onvoldoende verloopt (Bénichou *et al*, 1998; Armstrong *et al*, 1999; Wilson en Vellodi, 2000; Kocher en Kasser, 2003). Ook lijkt het aantal aanwezige osteoblasten kleiner dan normaal, waarschijnlijk als gevolg van de dysfunctie van de osteoclasten (De Baat *et al*, 2005). Dit zou een bevestiging zijn van de interactie die tussen osteoblasten en osteoclasten wordt verondersteld plaats te vinden (De Baat *et al*, 2005). Er zijn zelfs gebieden waar nauwelijks osteoblasten aanwezig zijn. Doordat de botafbraak door osteoclasten onvoldoende is, ziet men bij osteopetrose grote gebieden met gemineraliseerd kraakbeen waarin geen remodelering plaatsvindt. Rondom het kraakbeen bevindt zich normale botmatrix. Dit abnormale histo-



Afb. 3. Voor-achterwaartse schedelopname van een 4-jarig meisje met juveniele maligne osteopetrose. Lokaal een grote botdichtheid met het aspect van een maskergelaat.

Afb. 4. Voor-achterwaartse opname van de rechter schouder van hetzelfde meisje als in afbeelding 3: grote botdichtheid, obliteratie van de spongiosa en verbreding van de metafysen.



logische beeld is kenmerkend voor juveniele maligne osteopetrose (Helfrich, 2003).

Het ziektebeloop verschilt van patiënt tot patiënt, zelfs tussen broers en zussen met de ziekte. Het klinische beloop wordt bij de meeste kinderen gekenmerkt door snelle achteruitgang en overlijden binnen enkele jaren. Slechts 30% van de kinderen wordt ouder dan zes jaar (Gerritsen *et al*, 1994). De kinderen overlijden meestal aan infecties of bloedingen. Patiënten met opvallende visusstoornissen en hematologische afwijkingen binnen de eerste drie levensmaanden hebben een slechte prognose. Een relatief goede prognose hebben degenen die na twee jaar nog in leven zijn en niet afhankelijk zijn van bloedtransfusies, slechts zelden wordt echter de volwassen leeftijd bereikt (Wilson en Vellodi, 2000). Volwassen patiënten hebben ernstige anemie, recidiverende botfracturen, groeiachterstand, doofheid, blindheid en lever- en miltvergroting (Carolino *et al*, 1998). Tot nog toe is beenmergtransplantatie de enige in opzet curatieve behandelmogelijkheid. Deze behandeling is slechts bij een beperkt aantal patiënten mogelijk en geeft geen garantie op genezing (Armstrong *et al*, 1999; Helfrich, 2003; Kocher en Kasser, 2003).

Intermediaire osteopetrose

Intermediaire osteopetrose erft autosomaal recessief over en wordt meestal voor de leeftijd van tien jaar ontdekt. Het belangrijkste verschil met het juveniele maligne type is dat geen ernstige aantasting van de

spongiosa optreedt. Patiënten met intermediaire osteopetrose presenteren zich vaak met pathologische fracturen als gevolg van de botsclerose. Naast recidiverende fracturen wordt intermediaire osteopetrose gekenmerkt door compressie van hersenzenuwen, vertraagde motorische en cognitieve ontwikkeling en orale afwijkingen als malocclusie, cariës en osteomyelitis van de mandibula. Bij het lichamelijk onderzoek kan men behalve deze kenmerken ook een kleine gestalte met korte ledematen, macrocefalie, een matig prononcerend voorhoofd, milde lever- en miltvergroting en verkromde bovenbenen aantreffen. Anemie is meestal mild en van voorbijgaande aard. Röntgenonderzoek toont vaak milde skeletsclerose met in wisselende mate verkleining van de spongiosa (afb. 5) (Armstrong *et al*, 1999; Kocher en Kasser, 2003).

Tot deze vorm van osteopetrose behoort ook de enige bekende vorm waarbij een metabole oorzaak is vastgesteld, namelijk een tekort aan carbonaatanhydrase II (Whyte, 1993). Dit enzym is belangrijk voor de zuurbalans in osteoclasten (De Baat *et al*, 2005). Deze variant van osteopetrose komt uiterst zelden voor. Klassiek is dat de verschijnselen van osteopetrose voorkomen in combinatie met acidose door tubulaire nierinsufficiëntie en verkalkingen in de hersenen. De meeste van de ruim vijftig beschreven gevallen zijn afkomstig uit het Midden Oosten en het gebied rond de Middellandse Zee. Milde mentale retardatie is aanwezig bij 90% van de patiënten en vaak is ook de motorische ontwikkeling vertraagd (Armstrong *et al*, 1999). Het aantal osteoclasten is normaal, maar ook hier ontbreekt, evenals bij het juveniele maligne type, de

Afb. 5. Röntgenopname van het heupgebied van een patiënt met intermediaire osteopetrose. Er is een verhoogde botdichtheid in vooral het kop- en halsgebied van het femur en het proximale femurgebied. Het femur heeft een verdikte corticalis met vernauwing van de spongiosa.



ruwe randzone. Door middel van beenmergtransplantatie kan men de bloed- en botafwijkingen corrigeren en de verkalking van de hersenen tot stilstand brengen. Op de nierafwijking heeft dit echter geen effect. Ter correctie van de acidose kan men alkalische stoffen zoals natriumcarbonaat toedienen. Patiënten met deze variant overleven doorgaans tot op volwassen leeftijd, maar de levensverwachting wordt wel bekort door de nierproblemen (Bénichou *et al*, 1998; Carolino *et al*, 1998; Tolar *et al*, 2004).

Autosomaal dominante osteopetrose

Autosomaal dominante osteopetrose, ook wel bekend als 'adult benign osteopetrosis' en als osteopetrosis tarda, is een milde vorm waarbij de patiënten doorgaans een normale levensverwachting hebben. Er zijn veel variaties in het ziektebeloop beschreven, zelfs tussen broers en zussen. De patiënten kunnen zich op volwassen leeftijd presenteren met fracturen van pijp-

beenderen en rug- en/of botpijn (Kocher en Kasser, 2003). Ongeveer 40% van de patiënten is en blijft echter zonder symptomen en bij hen wordt de ziekte bij toeval ontdekt (Armstrong *et al*, 1999). Soms bestaat er in de familie al een geschiedenis van osteopetrose of van frequent optredende fracturen. Doorgaans hebben de patiënten een normaal uiterlijk, hoewel een prononcerend voorhoofd, uitpuilende ogen en een kleine gestalte kunnen voorkomen. Andere kenmerken zijn uitval of verminderde functie van hersenzenuwen, verkromde bovenbenen, artrose van de heupen en de knieën en een vergrote kans op osteomyelitis van de mandibula. Op röntgenbeelden is gegeneraliseerde botsclerose te zien die toeneemt met de leeftijd. De spongiosadefecten zijn minder ernstig dan bij de andere vormen van osteopetrose en daardoor is de hematopoëse doorgaans ongestoord (Kocher en Kasser, 2003). Autosomaal dominante osteopetrose kent twee typen.

Bij type I is de sclerose het meest uitgesproken in de schedelbotten, waarbij de schedelbasis onaangetast blijft. Deze vorm is extreem zeldzaam. Wereldwijd zijn slechts enkele families bekend. Ook bij dit type osteopetrose ontbreekt bij de osteoclasten de ruwe randzone en is het aantal osteoclasten kleiner dan normaal.

Type II is de klassieke ziekte van Albers-Schönberg en heeft een geschatte prevalentie van 0,2 - 5,5 : 100.000. Bij deze vorm treedt sterke sclerose op. De botten zijn symmetrisch aangedaan met als voorkeurslokalisaties het bekken ('endobones'), de wervels die een typische sandwichvorm hebben en de schedelbasis (afb. 6-8) (Bénichou *et al*, 1998). Hoewel de patiënten aanvankelijk lang asymptomatisch kunnen blijven, krijgt de meerderheid uiteindelijk te kampen met recidiverende pathologische fracturen, hevige botpijnen en de gevolgen van compressie van de hersenzenuwen (Bénichou *et al*, 2000). De remodelering van het spongieuze bot schiet tekort en het aantal osteoclasten is groter dan normaal. Ook bij deze osteoclasten ontbreekt de ruwe randzone. Verder is de fractuurgenezing vaak vertraagd (Armstrong *et al*, 1999; Helfrich, 2003; Kocher en Kasser, 2003).

Etiologie

Een tekort aan carbonaatanhydrase II is het eerste voor de mens beschreven defect als oorzaak van osteopetrose (zie paragraaf intermediaire osteopetrose).

Van bisfosfonaat is bekend dat het bij langdurig gebruik verschijnselen van osteopetrose kan veroorzaken. Dit middel wordt toegepast om de botafbraak te remmen, bijvoorbeeld bij osteoporose. In de literatuur is een casus beschreven van een 12-jarig jongetje bij wie na langdurige behandeling met bisfosfonaat een abnormale modellering van het bot en een verhoogde botdichtheid werden waargenomen. Histologisch vertoonde hij verschijnselen van osteopetrose (Whyte *et al*, 2003). Dit zou erop wijzen dat middelen die langdurig de werking van osteoclasten remmen, een verworven vorm van osteopetrose kunnen veroorzaken.

De genetische basis van osteopetrose is nog niet

volledig opgehelderd. Het is echter voorstelbaar dat men osteopetrose kan induceren door op verschillende niveaus in te grijpen op de functie van osteoclasten. Vooral bij muizen is hiernaar veel onderzoek gedaan. Zo kon men bij muizen osteopetrose induceren door in te grijpen op genen die belangrijk zijn voor de differentiatie van voorlopercellen van osteoclasten, voor de interactie tussen osteoblasten en osteoclasten, voor de functie van osteoclasten en voor de zuursecretie door osteoclasten (De Baat *et al.*, 2005). Deze bevindingen vallen helaas niet zonder meer te projecteren op de mens. Bij de meeste patiënten met osteopetrose zijn vergelijkbare defecten namelijk niet gevonden. Er zijn wel andere (potentiële) genetische componenten aan het licht gebracht die in het vervolg kort worden besproken. Tegelijkertijd moet relativerend worden opgemerkt dat bij een substantieel deel van de patiënten met osteopetrose geen gendefect is te identificeren (Tolar *et al.*, 2004).

Een belangrijke oorzaak van osteopetrose is deficiëntie van de adenosinetriphosfatase-protonpomp van osteoclasten. Door middel van dit pompsysteem kunnen osteoclasten een verhoogde zuurgraad creëren in de ruwe randzone waardoor ze botmatrix kunnen afbreken (De Baat *et al.*, 2005). Van de kinderen met juveniele maligne osteopetrose heeft 50-60% mutaties in 'T-cell immune regulator gene 1' (TCIRG1) en 'chloride channel 7' (CLCN7). Deze genen die coderen voor een onderdeel van deze protonpomp. De osteoclasten van deze patiënten zijn ogenschijnlijk normaal, maar in werkelijkheid blijkt hun functie afwijkend (Helfrich, 2003; Tolar *et al.*, 2004).

Een ander defect dat is gevonden bij humane osteopetrose bevindt zich in het aan het adenosinetriphosfatase gekoppelde chloridekanaal. Dit kanaal heeft eveneens een functie bij de zuurbalans in osteoclasten (De Baat *et al.*, 2005). Mutaties in een gen dat voor dit chloridekanaal codeert, komen voor bij 10-15% van de patiënten met juveniele maligne osteopetrose. Ze kunnen eveneens voorkomen bij de andere typen osteopetrose.

Afwijkingen in het 'low density lipoprotein receptor related protein 5' (LRP5) kunnen een rol spelen bij osteopetrose. Dit eiwit is belangrijk voor de activiteit van osteoblasten. Een bepaalde mutatie in het gen dat codeert voor dit eiwit kan een toename van de botdichtheid tot gevolg hebben. De veranderde acti-

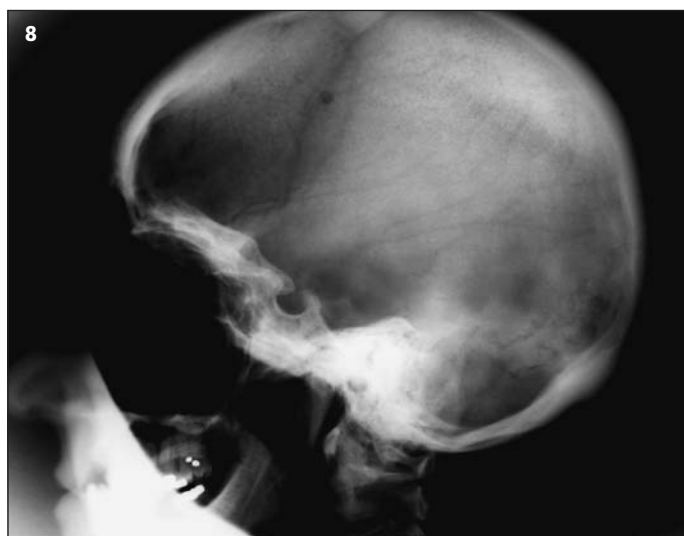
viteit van osteoblasten resulteert hierbij mogelijk secundair in dysfunctie van de osteoclasten. Men vermoedt dat mutaties in het LRP5-gen verantwoordelijk zijn voor autosomaal dominante osteopetrose type I (Helfrich, 2003; Tolar *et al.*, 2004).



Afb. 6. Voor-achterwaartse opname van de lumbale wervelkolom van een patiënt met autosomaal dominante osteopetrose type II. Zichtbaar is een beeld van vertebrae in vertebrae waardoor de wervels een typische sandwichvorm krijgen.



Afb. 7. Laterale opname van de lumbale wervelkolom van dezelfde patiënt als in afbeelding 6 met de typische sandwichvorm.



Afb. 8. Laterale schedelopname van een patiënt met autosomaal dominante osteopetrose type II. Grote botdichtheid van het schedeldak en de schedelbasis, vooral in het gebied van het mastoïd.

Behandeling

Zoals besproken, bestaan diverse vormen van osteopetrose en kan de ernst van de ziekte ook danig verschillen tussen patiënten. Men moet de behandeling derhalve afstemmen op de individuele behoeften. Desondanks zijn enkele algemene richtlijnen voor de behandeling te geven.

Het is essentieel dat kinderen met visusstoornissen zo snel mogelijk na de diagnose door een oogarts worden beoordeeld. Het reeds ontstane visusverlies is helaas moeilijk te corrigeren. Chirurgische decompressie van de nervus opticus is een riskante behandeling met niet erg bemoedigende resultaten (Wilson en Vellodi, 2000).

De oorzaak van gehoorstoornissen is vaak een combinatie van compressie van de gehoorzenuw, sclerose van de middenoorbeentjes en/of chronische middenoorontsteking. Het in een vroege fase plaatsen van ventilerende trommelvliesbuisjes valt daarom te overwegen (Wilson en Vellodi, 2000).

Achterstand in ontwikkeling is het resultaat van chronische anemie, voedingsproblemen en recidiverende infecties. Deze kinderen hebben een maagsonde nodig om via de voeding voldoende energie binnen te krijgen. Door nasofaryngeale obstructie is het functioneren met een maagsonde niet altijd eenvoudig, waardoor voor sommige kinderen een zogenaamde percutane enterogastrotomie (PEG-sonde) een alternatief is (Wilson en Vellodi, 2000).

De meeste botfracturen zijn goed conservatief te behandelen, in het bijzonder diafysaire fracturen van de bovenste en onderste extremiteiten bij kinderen. De genezingsdij is vaak wel langer dan normaal. Chirurgische behandeling van diafysaire fracturen is gewenst bij patiënten bij wie het gevaar bestaat op een invaliderende deformatie, zoals bij patiënten met recidiverende fracturen of een al bestaande deformatie. Door de vaak nauwe spongiosa en de hardheid van het bot zijn chirurgische behandelingen moeilijk uitvoerbaar en bestaat een gevaar op het ontwikkelen van infecties en bloedingen. Bovenbeenfracturen kunnen soms conservatief worden behandeld, maar vereisen regelmatig een interne fixatie. Men denkt dat verkromde bovenbenen ontstaan door stressfracturen in het collum femoris. Een corrigerende osteotomie behoort tot de behandelmogelijkheden (Armstrong *et al*, 1999; Kocher en Kasser, 2003).

Met medicamenteuze behandeling kan men trachten de osteoclasten te stimuleren. In dit kader zijn met wisselend succes hoge doses calcitrol (vitamine D), corticosteroiden, parathyroidhormoon en humaan interferon- γ toegepast (Wilson en Vellodi, 2000; Kocher en Kasser, 2003).

Vooraf bij juveniele maligne osteopetrose kunnen de hematologische afwijkingen ernstig zijn. Door de slechte beenmergfunctie krijgen veel patiënten anemie en kan zelfs regelmatige bloedtransfusie noodzakelijk zijn (Wilson en Vellodi, 2000).

Bij ernstige (maligne) osteopetrose is beenmergtransplantatie de enige in opzet curatieve behande-

ling. Men tracht hierbij de aangetaste osteoclasten te vervangen door allogene voorlopercellen van osteoclasten. Deze moeten vervolgens de botafbraak op gang brengen en op die manier de ziekte genezen. Helaas kunnen bij beenmergtransplantaties ernstige en uitgebreide complicaties optreden, zoals afstotingsreacties, sepsis, bloedingen en pneumonie. Verder zijn er maar weinig geschikte donors en kan de ziekte terugkeren en verergeren (Kocher en Kasser, 2003). Het succes van de behandeling hangt in grote mate af van de compatibiliteit tussen donor en ontvanger. Een succesvolle beenmergtransplantatie verbetert de prognose op lange termijn aanzienlijk, maar de visus verbetert slechts zelden (Wilson en Vellodi, 2000).

Helaas rest in sommige gevallen van (maligne) osteopetrose slechts palliatieve zorg. Adequate pijnbehandeling is hierbij essentieel (Wilson en Vellodi, 2000).

Implicaties voor de mondgezondheid

Bij osteopetrose kunnen zich diverse orale afwijkingen voordoen, zoals verlate doorbraak, agenesie en afwijkende vormen van de gebitselementen, glazuurhypoplasie, afwijkingen in de dentinogenese, slechte mineralisatie van glazuur en dentine, een vergrote cariësgevoeligheid, afwijkingen in de dentinogenese, afwijkingen van het parodontale ligament, een verdikte lamina dura, progenie van de mandibula en het voorkomen van odontomen (Droz-Desprez *et al*, 1992; Bakeman *et al*, 1998; Pereira Filho *et al*, 2004; Filho *et al*, 2005; Helfrich, 2005). Bij extracties van gebitselementen bestaat het risico op het ontstaan van botfracturen en het ontwikkelen van osteomyelitis. Osteomyelitis, meestal in de mandibula, is gerelateerd aan de slechte vascularisatie en aan de obliteratie van het spongieuze bot. Osteomyelitis kan intra- en extraorale fistels en botsekwesters veroorzaken. Preventieve medicatie met een antibioticum is bij het uitvoeren van niet te vermijden extracties geïndiceerd, zeker vanwege de soms vergaande gevolgen van osteomyelitis en de vaak relatief moeilijke en langdurige behandeling daarvan (Bakeman *et al*, 1998; Pereira Filho *et al*, 2004). De behandeling van osteomyelitis bestaat in eerste instantie uit chirurgische verwijdering van het aangetaste botweefsel, gecombineerd met een hoge dosis van een antibioticum. In ernstige gevallen kan een partiële mandibularesectie onvermijdelijk zijn, die dan weer een meer of minder uitgebreide reconstructie noodzakelijk maakt (Kocher en Kasser, 2003; Dumans en De Baat, 2004).

In het algemeen kan men zeggen dat preventie van orale problemen door middel van een goede zelfzorg, professionele preventieve behandelingen en regelmatige controles het meest effectief is. Tandartsen-algemeen practici dienen zich bij de behandeling van patiënten met osteopetrose bewust te zijn van de geschetste risico's. Sommigen geven het advies patiënten met osteopetrose te verwijzen naar een academisch medisch centrum omdat daar een deskundige en multidisciplinaire aanpak en begeleiding beter zouden zijn gewaarborgd (Pereira Filho *et al*, 2004).

Literatuur

- ALBERS-SCHÖNBERG H. Roentgenbilder einer seltenen Knochenkrankung. *Munch Med Wochenschr* 1904; 51: 365.
- ALEXANDER WG. Report of a case of so-called 'marble bones' with a review of the literature and translation of an article. *AJR Am J Roentgenol* 1923; 10: 280-301.
- ARMSTRONG DG, NEWFIELD JT, GILLESPIE R. Orthopedic management of osteopetrosis: results of a survey and review of the literature. *J Pediatr Orthop* 1999; 19: 122-132.
- BAAT P DE, HEIJBOER MP, BAAT C DE. Ontwikkeling, fysiologie en celactiviteit van bot. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2005; 112: 258-263.
- 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; 56: 1209-1213.
- BÉNICHOU OD, BÉNICHOU B, VERNEJOU MC DE. Osteopetrosis as a model for studying bone resorption. *Rev Rhum* 1998; 65: 778-787.
- BÉNICHOU OD, LAREDO JD, VERNEJOU MC DE. Type II autosomal dominant osteopetrosis (Albers-Schönberg disease): clinical and radiological manifestations in 42 patients. *Bone* 2000; 26: 87-93.
- CAROLINO J, PEREZ JA, POPA A. Osteopetrosis. *Am Fam Physician* 1998; 57: 1293-1296.
- DROZ-DESPREZ D, AZOU C, BORDIGONI P, BANNAURE-MALLET M. Infantile osteopetrosis: a case report on dental findings. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 422-425.
- DUMANS AG, BAAT C DE. Herstel van orale functies na een (partiële) mandibularesectie vanwege een mondholtecarcinoom. *Ned Tijdschr Tandheelkd* 2004; 111: 350-356.
- FILHO AM, CASTRO DOMINGOS A DE, FREITAS DQ DE, WHAITES EJ. Osteopetrosis – a review and report of two cases. *Oral Dis* 2005; 11: 46-49.
- GERRITSEN EJ, VOSSEN JM, LOO IH VAN, ET AL. Autosomal recessive osteopetrosis: variability of findings at diagnosis and during the natural course. *Pediatrics* 1994; 93: 247-253.
- HELFRICH MH. Osteoclast diseases. *Microsc Res Tech* 2003; 61: 514-532.
- HELFRICH MH. Osteoclast diseases and dental abnormalities. *Arch Oral Biol* 2005; 50: 115-122.
- KARSHNER RG. Osteopetrosis. *Am J Roentgenol* 1926; 16: 405-419.
- KOCHER MS, KASSER JR. Osteopetrosis. *Am J Orthop* 2003; 32: 222-228.
- MIYAMOTO T, SUDA T. Differentiation and function of osteoclasts. *Keio J Med* 2003; 52: 1-7.
- PEREIRA FILHO VA, CHAVES MD, VIEIRA EH, ET AL. Osteopetrosis of the jaws. *Gen Dent* 2004; 52: 240-243.
- TOLAR J, TEITELBAUM SL, ORCHARD PJ. Osteopetrosis. *N Engl J Med* 2004; 351: 2839-2849.
- WHYTE MP. Carbonic anhydrase deficiency. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 294: 52-63.
- WHYTE MP, WENKERT D, CLEMENTS KL, McALLISTER WH, MUMM S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 457-463.
- WILSON CJ, VELLODI A. Autosomal recessive osteopetrosis: diagnosis, management, and outcome. *Arch Dis Child* 2000; 83: 449-452.

Osteopetrosis. Classification, etiology, treatment options and implications for oral health

Bone is continuously remodelled to maintain its strength and structural integrity. Remodelling is the result of an equilibrium between bone formation performed by osteoblasts and bone resorption performed by osteoclasts. In osteopetrosis this equilibrium is disturbed by a defect in the osteoclastogenesis or by dysfunction of osteoclasts. Osteopetrosis is divided into four types: malignant infantile osteopetrosis, intermediate osteopetrosis, and two types of autosomal osteopetrosis. Malignant infantile osteopetrosis is usually diagnosed within the first year of birth by bone sclerosis and bone marrow obliteration. This type is very severe and usually results in death within a few years. The intermediate type usually appears before the age of ten and leads to recurrent pathologic fractures and cranial nerve compression. Autosomal dominant osteopetrosis is usually mild and consists of two subtypes. Type I involves marked thickening of the cranial vault. Type II patients have predominantly sclerosis of the pelvis, the vertebrae and the base of the skull. Type I and II patients may often be long-lasting asymptomatic, but will eventually present with pathologic fractures, bone pain, and the effects of cranial nerve compression. Oral problems of osteopetrosis are delayed tooth eruption, absence of some teeth, malformed teeth, enamel hypoplasia, disturbed dentinogenesis, hypomineralisation of enamel and dentin, propensity for tooth decay, defects of the periodontal membrane, thickened lamina dura, mandibular protrusion, and the presence of odontomas. Tooth removal should be limited as it may induce bone fractures and osteomyelitis.

Summary

Key words:

- Bone resorption
- Bone metabolism
- Osteopetrosis