

Dziedziczna osteodystrofia Albrighta – opis przypadku

Albright's hereditary osteodystrophy – case report

Aneta Królik¹ **A B D E F** (ORCID ID: 0000-0002-7021-9441)

Jolanta Kalinowska² **A D** (ORCID ID: 0000-0001-7761-7728)

Bogna Racka-Pilszak³ **A D** (ORCID ID: 0000-0002-3709-3576)

Wkład autorów: **A** Plan badań **B** Zbieranie danych **C** Analiza statystyczna **D** Interpretacja danych
E Redagowanie pracy **F** Wyszukiwanie piśmiennictwa

Authors' Contribution: **A** Study design **B** Data Collection **C** Statistical Analysis **D** Data Interpretation
E Manuscript Preparation **F** Literature Search

^{1,3} Poradnia Ortodoncji, Uniwersyteckie Centrum Stomatologiczne GUMed Sp. z o.o.
Orthodontic Clinic, University Dental Center GUMed Sp. z o.o.
^{2,3} Zakład Ortodoncji, Gdański Uniwersytet Medyczny
Department of Orthodontics, Medical University of Gdansk

Streszczenie

Rzekoma niedoczynność przytarczyc (PHP) to grupa chorób metabolicznych uwarunkowanych genetycznie, w której występuje niewrażliwość tkanek docelowych na parathormon. Typ 1a, określany jako dziedziczna osteodystrofia Albrighta (AHO) lub zespół Albrighta, związany jest z mutacją matczynego allelu genu GNAS kodującego podjednostkę α białka przekazywanego Gs. Objawia się niskim wzrostem, otyłością, okrągłą twarzą, brachydaktylią, skróceniem IV i V kości śródstopia i śródreżca oraz zaburzeniami zębowymi, takimi jak niedorozwój szkliwa, zaburzenia morfologii korzeni, zaburzenia wyrzynania, stłoczenia, hipodoncja. **Cel.** Celem pracy było scharakteryzowanie pacjenta z zespołem Albrighta, porównanie przypadku z innymi opisanymi w literaturze oraz przedstawienie zastosowanego leczenia. **Materiał.** Materiał stanowiły: dokumentacja dostarczona przez pacjenta oraz dokumentacja ortodontyczna zawierająca zdjęcie ortopantomograficzne, cefalometryczne boczne

Abstract

Pseudohypoparathyroidism (PHP) is a group of genetically conditioned metabolic diseases characterised by resistance of target tissues to parathormone. Type 1a, namely Albright's hereditary osteodystrophy (AHO) or Albright's syndrome, is associated with a mutation of the maternal allele of the GNAS gene encoding the α subunit of the Gs signalling protein. It is characterised by short stature, obesity, round face, brachydactyly, shortened 4th and 5th metatarsal and metacarpal bones and dental abnormalities such as enamel hypoplasia, root morphology disorders, eruption disorders, crowdings, hypodontia. **Aim.** The aim of the study was to characterise a patient with Albright's syndrome, to compare the case with other cases described in the literature and to present the treatment applied. **Material.** The material consisted of: documentation provided by the patient and orthodontic documentation containing orthopantomographic images, lateral cephalograms, intra- and extraoral

¹ Lek. dent., w trakcie specjalizacji z ortodoncji / DDS, postgraduate student

² Lek. dent., specjalista ortodonta / DDS, specialist in orthodontics

³ Dr n. med., specjalista ortodonta, kierownik Poradni Ortodoncji, p.o. Kierownika Zakładu Ortodoncji / DDS, PhD, specialist in orthodontics, Head of the Orthodontic Clinic, acting Head of the Department of Orthodontics

Dane do korespondencji / Correspondence address:

Aneta Królik
Poradnia Ortodoncji
Uniwersyteckie Centrum Stomatologiczne GUMed sp. z o.o.
Al. Zwycięstwa 42c
80-210 Gdańsk

czaszki, fotografie wewnątrz- i zewnątrzustne, modele diagnostyczne. **Opis przypadku.** W pracy opisano przypadek 10-letniego pacjenta z zespołem Albrighta, u którego stwierdzono zaawansowaną reinkluzę mlecznych trzonowców i kłów oraz brak 10 zawiązków zębów stałych. Zlecono ekstrakcje zębów reinkludowanych i wykonanie tymczasowych uzupełnień protetycznych. W przyszłości pacjent będzie wymagał leczenia ortodontycznego przygotowującego do docelowej odbudowy protetycznej. **Wnioski.** Pacjenci z zespołem Albrighta ze względu na różnorodne zaburzenia w obrębie jamy ustnej wymagają leczenia prowadzonego przez specjalistów stomatologii dziecięcej, ortodontji, protetyki, chirurgii stomatologicznej. W przypadku wystąpienia reinkluzy należy regularnie kontrolować pozycję zębów. Uwzględniając zwiększone ryzyko obturacyjnego bezdechu sennego, należy obserwować występowanie objawów i zalecić odpowiednie leczenie. Zaburzenia zębowe występujące w zespole Albrighta zostały obszernie opisane w piśmiennictwie, natomiast brakuje danych dotyczących występujących wad zgryzu, co wymaga dalszych badań. **(Królik A, Kalinowska J, Racka-Pilszak B. Dziedziczna osteodystrofia Albrighta – opis przypadku. Forum Ortod 2019; 15: 219-27)**

Nadesłano: 05.07.2019

Przyjęto do druku: 04.09.2019

Słowa kluczowe: iPPSD2, dziedziczna osteodystrofia Albrighta, hipodoncja, rzekoma niedoczynność przytarczyc, reinkluzyja

Wstęp

Rzekoma niedoczynność przytarczyc (PHP) to heterogenna grupa chorób metabolicznych uwarunkowanych genetycznie, w której występuje niewrażliwość tkanek docelowych (nerki, kości) na parathormon (PTH). Typ 1a, określane jako dziedziczna osteodystrofia Albrighta (AHO) lub zespół Albrighta, związany jest z mutacją matczynego allelu genu GNAS kodującego podjednostkę α białka stymulującego Gs. Efekty mutacji genu GNAS są specyficzne dla tkanki, w zależności od tego, czy występuje bialleliczna ekspresja Gs α , czy ekspresja tylko z allelu matczynego, ze względu na zjawisko wyciszenia (imprintingu) allelu ojcowskiego. Zatem w tkankach takich jak proksymalne kanaliki nerkowe, tarczyca, gonady i przysadka, gdzie allel matczyny jest dominującym źródłem Gs α , odziedziczone matczynie mutacje spowodują zmniejszenie poziomu Gs α , prowadząc do oporności na hormony. W innych tkankach, w których nie dochodzi do imprintingu rodzicielskiego, występuje połowiczna redukcja aktywności Gs α , wystarczająca do utrzymania normalnej aktywności sygnalizacyjnej w większości komórek, ale prowadząca do niedoboru w tkankach zaangażowanych w fenotyp AHO. Rzekoma niedoczynność przytarczyc typ 1a

photographs, and diagnostic models. **Case report.** The paper shows a case of a 10-year-old male patient with Albright's syndrome with advanced reinclusion of deciduous molars and canines, and lack of 10 permanent tooth buds. Extractions of reincluded teeth and temporary prosthetic restorations were ordered. In the future, the patient will require orthodontic treatment to prepare for the final prosthetic restoration. **Conclusions.** Due to a variety of disorders in the oral cavity, patients with Albright's syndrome require treatment conducted by specialists in paediatric dentistry, orthodontics, prosthetics, and dental surgery. When there is reinclusion, tooth positions should be monitored regularly. Considering the increased risk of obstructive sleep apnoea, symptoms should be monitored and appropriate treatment recommended. Dental abnormalities in Albright's syndrome have been extensively described in the literature, but there is no data on the occurrence of malocclusions, and it requires further research. **(Królik A, Kalinowska J, Racka-Pilszak B. Albright's hereditary osteodystrophy – case report. Orthod Forum 2019; 15: 219-27)**

Received: 05.07.2019

Accepted: 04.09.2019

Key words: iPPSD2, Albright's hereditary osteodystrophy, hypodontia, pseudohypoparathyroidism, reinclusion

Introduction

Pseudohypoparathyroidism (PHP) is a heterogeneous group of genetically conditioned metabolic diseases characterised by resistance of target tissues (kidneys, bones) to parathormone (PTH). Type 1a, namely Albright's hereditary osteodystrophy (AHO) or Albright's syndrome, is associated with a mutation of the maternal allele of the GNAS gene encoding the α subunit of the Gs signalling protein. The effects of the GNAS gene mutation are tissue-specific, depending on whether there is biallelic expression of Gs α or expression only from the maternal allele, due to the phenomenon of imprinting of the paternal allele. Thus, in tissues such as proximal renal canals, thyroid, gonads and pituitary glands, where the maternal allele is the dominant source of Gs α , inherited maternal mutations will reduce the Gs α levels, leading to resistance to hormones. In other tissues where parental imprinting is not present, there is partial reduction in the Gs α activity, sufficient to maintain normal signalling activity in most cells, but leading to a deficiency in tissues involved in the AHO phenotype. Pseudohypoparathyroidism type 1a occurs with a frequency of 1/100000 (1). In 2019, a new classification was developed to cover a wider range of metabolic disorders with a similar pathological background. The iPPSD (inactivating PTH/PTHrP signalling disorders) classification defines a common mechanism responsible for similar diseases, which is the impairment of the cAMP

Albright's hereditary osteodystrophy – case report

występuje z częstością 1/100000 (1). W 2019 r. powstała nowa klasyfikacja obejmująca szerszy zakres zaburzeń metabolicznych o zbliżonym patomechanizmie. Klasyfikacja iPPSD (inactivating PTH/PTHrP signaling disorders) definiuje wspólny mechanizm odpowiedzialny za podobne choroby, który polega na upośledzeniu szlaku przekazywania sygnału za pośrednictwem cAMP, a w szczególności szlaku sygnalizacji PTH / PTHrP (peptyd PTH-podobny). Ta klasyfikacja nie wymaga potwierdzenia defektu genetycznego, unika dwuznacznych terminów, takich jak „rzekoma” i eliminuje kliniczne lub molekularne nakładanie się chorób. Ze względu na mutację genu GNAS rzekoma niedoczynność przytarczyc typ 1a obecnie jest klasyfikowana jako iPPSD2 wraz z rzekomą niedoczynnością przytarczyc typ 1c, przypuszczalnie rzekomą niedoczynnością przytarczyc oraz postępującą heteroplazją kostną (2).

U chorych stwierdza się biochemiczne wykładniki niedoczynności przytarczyc – hipokalcemię i hiperfosfatemię – przy zwiększonym poziomie PTH w surowicy. W celu potwierdzenia choroby wykonuje się test z podaniem egzogenego parathormonu (3). U pacjentów z AHO może występować również niedoczynność gonad i tarczycy, którą zwykle rozpoznaje się w okresie noworodkowym lub w późniejszym okresie życia (4). Zmiany fenotypowe obejmują niski wzrost, otyłość, okrągłą twarz, niski grzbiet nosa, krótką szyję, brachydaktylię, w tym skrócenie IV i V kości śródstopia i śródreżca, podskórne zwapnienia, hiperostozę sklepienia czaszki (4, 5, 6, 7). U chorych stwierdza się lekkie upośledzenie umysłowe, zaburzenia psychomotoryczne i poznawcze, opóźniony rozwój mowy. Farfel i Friedman doszli do wniosku, że niedobór białka Gs, obniżony poziom cAMP lub oba niedobory mają udział w niedoborze umysłowym u tych pacjentów, ponieważ mutacje w systemie cykazy adenylanowej cAMP mogą wpływać na zdolność uczenia się (8). Zaburzenia w obrębie jamy ustnej obejmują hipoplazję szkliwa (74%), zaburzenia w morfologii korzenia (ok. 39%), zaburzenia wyrzynania, zwłaszcza zęby zatrzymane (25%). Zaburzenia morfologii korzeni obejmują ich skrócenie, tępo zakończone wierzchołki oraz szerokie otwory wierzchołkowe (6). Poza tym z różną częstotliwością występuje hipodoncja, perły szkliwne, opóźnione wyrzynanie, zwapnienia miazgi, reinkluzyja (9, 10, 11, 12). Opisano cztery przypadki wad zgryzu klasy III na tle hipoplazji szczęki, dwa przypadki wad klasy II ze zgryzem otwartym i stłoczeniami oraz pojedyncze przypadki ze stłoczeniami (11, 12, 13, 14). Ponadto dzieci z PHP1a mają zwiększone ryzyko obturacyjnego bezdechu sennego, w porównaniu z podobnie otyłymi rówieśnikami. Mają też wyższe ryzyko zapalenia ucha środkowego i przerostu migdałka gardłowego (15). Leczenie chorych na rzekomą niedoczynność przytarczyc obejmuje suplementację wapnia, witaminy D i jej pochodnych, co poprawia stan zdrowia przez kontrolowanie hipokalcemii. Tkanki zęba rozwinięte po rozpoczęciu skutecznego leczenia mogą być w pełni prawidłowe. Ze względu na mnogość zaburzeń w obrębie jamy ustnej leczenie wymaga współpracy wielu specjalistów.

signalling pathway, and in particular the PTH/PTHrP signalling pathway (PTH-like peptide). This classification does not require confirmation of a genetic defect, avoids ambiguous terms such as “pseudo” and eliminates clinical or molecular overlapping of diseases. Due to a GNAS gene mutation, pseudohypoparathyroidism type 1a is now classified as iPPSD2 with pseudohypoparathyroidism type 1c, pseudo pseudohypoparathyroidism and progressive osseous heteroplasia (2).

In patients, biochemical markers of hypoparathyroidism – hypocalcaemia and hyperphosphataemia – are observed together with elevated serum PTH levels. In order to confirm this disease a test with exogenous parathormone (3) has to be performed. Patients with AHO may also suffer from decreased gonadal and thyroid activity, which is usually diagnosed in the neonatal period or later in life (4). Phenotypic changes include short stature, obesity, round face, low nasal bridge, short neck, brachydactyly, including shortening of the 4th and 5th metatarsal and metacarpal bones, subcutaneous calcifications, calvarial hyperostosis (4, 5, 6, 7). In patients there is slight mental impairment, psychomotor and cognitive disorders, delayed speech development. Farfel and Friedman concluded that Gs protein deficiency, reduced cAMP levels or both factors had a role in mental deficiency in these patients, because mutations in the cAMP adenylate cyclase system may affect learning ability (8). Oral disorders include enamel hypoplasia (74%), root morphology disorders (approx. 39%), and eruption disorders, especially impacted teeth (25%). Root morphology disorders include their shortening, blunted apices and wide apical foramina (6). In addition, conditions such as hypodontia, enamel pearls, delayed eruption, pulp calcification, reinclusion (9, 10, 11, 12) occur at different frequencies. Four cases of class III malocclusions due to maxillary hypoplasia, two cases of class II malocclusion with open occlusion and crowdings and single cases with crowdings (11, 12, 13, 14) have been described. In addition, children with PHP1a have an increased risk of obstructive sleep apnoea compared to similarly obese peers. They also have a higher risk of otitis media and hypertrophy of the pharyngeal tonsil (15). Treatment of patients with pseudohypoparathyroidism includes supplementation with calcium, vitamin D and its derivatives, leading to the improvement of health by controlling hypocalcaemia. Tooth tissues developed after the beginning of effective treatment can be fully normal. Due to the multitude of disorders in the oral cavity, treatment requires cooperation of many specialists.

Aim

The aim of the study was to characterise a patient with Albright's syndrome, to compare the case with other cases described in the literature and to present the treatment applied.

Cel

Celem pracy było scharakteryzowanie pacjenta z zespołem Albrighta, porównanie przypadku z innymi opisanymi w literaturze oraz przedstawienie zastosowanego postępowania leczniczego.

Materiał

Materiał stanowiły: dokumentacja dostarczona przez pacjenta, w tym zdjęcie rtg nadgarstka, karty informacyjne z hospitalizacji oraz dokumentacja ortodontyczna zawierająca zdjęcie ortopantomograficzne, cefalometryczne boczne czaszki, fotografie wewnątrz- i zewnątrzustne, modele diagnostyczne.

Opis przypadku

Pacjent, lat 10, został skierowany z Poradni Genetycznej Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku z rozpoznaniem dziedzicznej osteodystrofii Albrighta do Poradni Ortodoncji Uniwersyteckiego Centrum Stomatologicznego w celu diagnostyki i leczenia ortodontycznego występujących zaburzeń zębowych.

Chłopiec urodzony z ciąży bliźniaczej (brat bliźniak zdrowy), od 10. dnia życia leczony z powodu niedoczynności tarczycy. Niekarmiony naturalnie. Rozwój psychomotoryczny opóźniony – zaczął chodzić w 14. miesiącu życia, stwierdzono również opóźniony rozwój mowy. Zęby mleczne zaczęły się wyrzywać po 12. miesiącu życia. Pacjent był kilkakrotnie hospitalizowany na oddziale endokrynologii, w celu diagnostyki i leczenia z powodu niedoczynności tarczycy i przytarczyc. Na podstawie obrazu klinicznego i badań laboratoryjnych stwierdzono u niego rzekomą niedoczynność przytarczyc typ 1a. W poradni genetycznej wykonano badanie genetyczne, które nie wykazało typowej mutacji genu GNAS w obrębie chromosomu 20, natomiast nie wykluczono występowania innych mutacji związanych z tym zespołem. Dalsza diagnostyka genetyczna zostanie wykonana w zależności od dostępności programów badawczych. Okresowo badane parametry gospodarki wapniowo-fosforanowej pozostawały w normie. W kontakcie z otoczeniem pacjent był lekko nadpobudliwy, z obniżonym poziomem koncentracji. Pacjent regularnie przyjmuje alfakalcydół, cholekalcyferol oraz lewotyroksynę.

W badaniu zewnątrzustnym stwierdzono okrągłą twarz, antymongoidalne ustawienie szpar powiek, niski grzbiet nosa, wąską szparę ust, krótką szyję. Wzrost pacjenta określono powyżej 25 centyla, ale poniżej 50, a BMI wyniosło 28, co wskazuje na nadwagę (Ryc. 1a, 1b).

W badaniu wewnątrzustnym stwierdzono obustronnie I klasę Angle'a i kłową oraz nagryz poziomy 2 mm. Zgodność linii pośrodkowych górnego i dolnego łuku zębowego była zachowana. W obrębie zębów 16, 46 występowała tendencja do zgryzu przewieszzonego. Analiza pionowa wykazała nagryz

Material

The material consisted of: documentation provided by the patient, including wrist X-ray, discharge abstracts from hospitals and orthodontic documentation containing orthopantomographic images, lateral cephalograms, intra- and extraoral photographs, and diagnostic models.

Case report

A male patient, aged 10 years, was referred from the Genetic Outpatient Clinic of the University Clinical Centre in Gdańsk with the diagnosis of Albright's hereditary osteodystrophy to the Orthodontic Outpatient Clinic of the University Dental Centre for the diagnosis and orthodontic treatment of existing dental disorders.

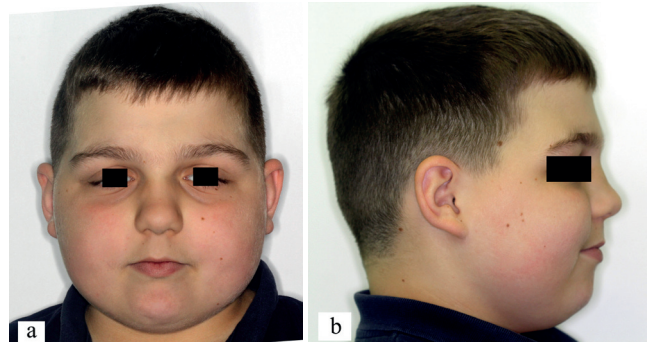
The boy was born from a twin pregnancy (with a healthy twin brother), and treated for hypothyroidism from 10 days of age. He was fed formula. Delayed psychomotor development – he started walking at the 14th month of life, delayed speech development was also observed. Deciduous teeth began to erupt after the age of 12 months. The patient was hospitalised several times at the endocrinology ward in order to diagnose and treat hypothyroidism and hypoparathyroidism. Taking the clinical picture and laboratory tests into account, he was diagnosed with pseudohypoparathyroidism type 1a. Genetic testing was performed at a genetic clinic, and it did not show a typical GNAS gene mutation in the chromosome 20, but the presence of other mutations associated with this syndrome was not excluded. Further genetic diagnostic testing will be made subject to the availability of research programmes. The parameters of calcium-phosphate metabolism in routine tests performed periodically remained normal. In contact with the surroundings, the patient was slightly hyperactive, with impaired concentration. The patient has been regularly taking alphacalcidol, cholecalciferol and levothyroxine.

The extraoral examination revealed a round face, antimongoloid slanting palpebral fissures, low nasal bridge, narrow mouth opening, short neck. The patient growth was above the 25th percentile but below the 50th, and BMI was 28, indicating he was overweight (Fig. 1a, 1b).

The intraoral examination revealed Angle's class I and cuspid class I bilaterally, and 2-mm overjet. The alignment of midlines of the upper and lower dental arches was preserved. In relation to teeth 16, 46, there was a tendency for lingual occlusion. The vertical analysis showed 1.5-mm overbite, open occlusion in lateral sections, with preserved partial contacts within first permanent molars (Fig. 2a, 2b, 2c). Advanced reinclusion (a distance above 5 mm from the occlusal plane) was observed in the case of first and second deciduous molars of the maxilla and mandible, and moderate reinclusion (a distance 2–5 mm from the

Albright's hereditary osteodystrophy – case report

pionowy 1,5 mm, zgryz otwarty w odcinkach bocznych, z zachowanymi kontaktami częściowo w obrębie pierwszych stałych trzonowców (Ryc.2a, 2b, 2c). Stwierdzono zaawansowaną reinkluzję (odległość powyżej 5 mm od płaszczyzny zgryzowej) w przypadku mlecznych pierwszych i drugich trzonowców szczęki i żuchwy oraz umiarkowaną reinkluzję (odległość 2–5 mm od płaszczyzny zgryzowej) w przypadku górnych mlecznych kłów (Ryc.3a, 3b). Zęby 16, 26, 36, 46 były nachylone mezjalnie, zęby 33 i 43 – dystalnie. Korony kliniczne siekaczy stałych były stosunkowo wąskie. Stwierdzono szparowatość w przednim odcinku górnego i dolnego łuku zębowego. W uzębieniu mlecznym obecne były kolorowe wypełnienia kompozytowe na powierzchniach żujących.



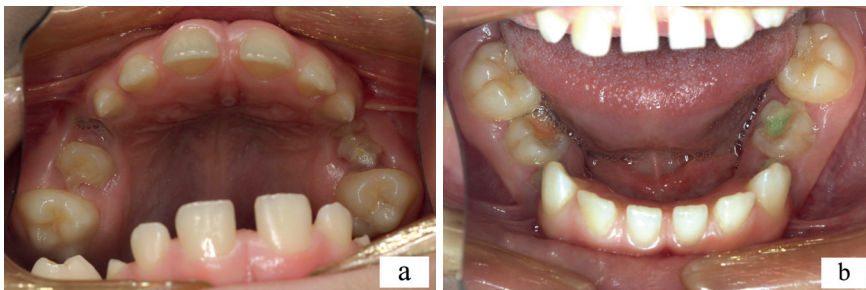
Rycina 1. Fotografie zewnętrzne: a) en face, b) profil.

Figure 1. Extraoral photographs: a) en face, b) profile.



Rycina 2. Zdjęcia wewnątrzustne: a) strona prawa, b) widok z przodu, c) strona lewa.

Figure 2. Intraoral photographs: a) right side, b) front view, c) left side.



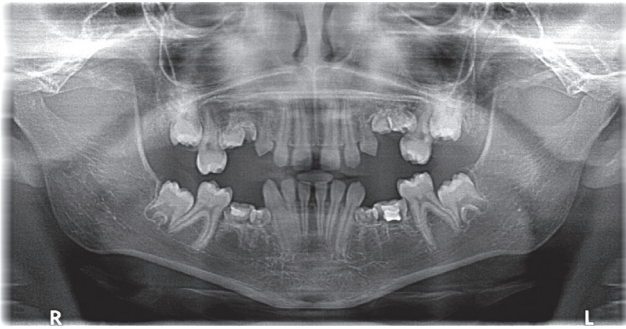
Rycina 3. Zdjęcie wewnątrzustne: a) górny b) dolny łuk zębowy.

Figure 3. Intraoral photographs: a) upper b) lower dental arch.

Przeprowadzono analizę zdjęć rentgenowskich. Na podstawie pantomogramu stwierdzono brak zawiązków zębów stałych: 15, 14, 13, 23, 24, 25, 35, 34, 44, 45. Wokół zębów reinkludowanych zaobserwowano „chmurkowate” zagęszczenie otaczającej kości, znaczną resorpcję korzeni niektórych zębów mlecznych oraz brak zachowanej szpary ozębnej. W obrębie zębów siecznych i pierwszych trzonowców stałych stwierdzono korzenie o prawidłowej długości, z zakończonym rozwojem wierzchołka korzenia (Ryc. 4). Analiza cefalometryczna wg Steinera i Kaminka wykazała I klasę szkieletową wg ANB (0°) oraz III klasę szkieletową wg WITS (-4 mm), retrognatyczną szczękę i żuchwę, mierną anteriorotację żuchwy, prawidłowe wartości dotyczące położenia siekaczy. Na zdjęciu bocznym czaszki stwierdzono niejednorodną strukturę kości czołowej z ogniskami przerzedzenia i zagęszczenia, a także pogrubienie kości sklepienia czaszki (Ryc. 5). Wraz z dokumentacją pacjent

occlusal plane) in the case of upper deciduous canines (Fig. 3a, 3b). Teeth 16, 26, 36, 46 were inclined mesially, teeth 33 and 43 were inclined distally. Clinical crowns of permanent incisors were relatively narrow. The presence of fissures was found in the anterior part of the upper and lower dental arch. Coloured composite fillings on chewing surfaces were present in the deciduous dentition.

The analysis of X-ray images was carried out. Based on panoramic radiographs lack of the following tooth buds was observed: 15, 14, 13, 23, 24, 25, 35, 34, 44, 45. Around the reincluded teeth, “cloudy” density of the surrounding bone, significant root resorption of some deciduous teeth and lack of preserved periodontal fissure were observed. With regard to incisors and permanent first molars, roots showed a normal length, and the development of root apices was complete (Fig. 4). A cephalometric analysis according to Steiner and Kaminek showed skeletal class I according



Rycina 4. Pantomogram pacjenta.

Figure 4. Panoramic radiograph of the patient.

dostarczył rtg nadgarstka z opisem, które zostało wykonane, gdy miał 8 lat (Ryc. 6). W opisie zdjęcia podano: skrócenie IV i V kości śródreżca, rozdęcie przynasady bliższej paliczek środkowych, zwłaszcza palca III i IV, a wiek kostny chłopca określono na 11 lat, co wskazywało na jego przyspieszenie.

Ze względu na zaawansowaną reinkluzę zębów mlecznych, mimo braku zawiązków zębów stałych, pacjenta skierowano na ekstrakcje zębów 55, 54, 53, 63, 64, 65, 75, 74, 84, 85. W związku z tak dużą liczbą zębów zakwalifikowanych do ekstrakcji oraz trudną współpracą z pacjentem, zabieg został wykonany w znieczuleniu ogólnym przez chirurga szczękowo-twarzowego, który jednocześnie usunął wskazane zęby. Gojenie zębodołów przebiegło bez powikłań. W przebiegu reinkluzy, a także samego zabiegu ekstrakcji, doszło do obniżenia wysokości wyrostków zębodołowych. Dodatkowo nachylenie zębów stałych sąsiadujących z lukami poekstrakcyjnymi wskazywało na konieczność zaprojektowania uzupełnień protetycznych przez doświadczonego protetyka. Pacjent został skierowany do Poradni Implantoprotetyki Uniwersyteckiego Centrum Stomatologicznego w Gdańsku, gdzie wykonano tymczasowe protezy częściowe, z ograniczonym pobrzeżem i kłami ortodontycznymi. Ze względu na trudną współpracę z pacjentem istniała obawa, że pacjent nie zaakceptuje uzupełnień. Obawa okazała się bezzasadna i pacjent bardzo dobrze zaakceptował się do protez. Poinformowano mamę pacjenta o konieczności regularnych wizyt kontrolnych ortodontycznych i stomatologicznych oraz o tym, że w przyszłości wskazane będzie leczenie ortodontyczne przygotowujące do docelowej odbudowy protetycznej.

Dyskusja

Rzekoma niedoczynność przytarczyc jest zaburzeniem rzadkim, które pojawia się z częstością 1 : 100000 przypadków. Ze względu na występujące nieprawidłowości zębowe oraz wady zgryzu tacy pacjenci wymagają leczenia stomatologicznego, w tym ortodontycznego. W piśmiennictwie, jak do tej pory, odnotowano niewiele przypadków opisujących zaburzenia ortodontyczne, dlatego nie można jednoznacznie określić,



Rycina 5. Cefalogram pacjenta.

Figure 5. Lateral cephalogram of the patient.



Rycina 6. RTG ręki pacjenta.

Figure 6. X-ray of the patient's wrist.

to ANB (0°) and skeletal class III according to WITS (-4 mm), retrognathic maxilla and mandible, moderate mandibular anterior rotation, normal values of incisor positions. A lateral cephalogram showed a heterogeneous structure of the frontal bone with foci of thinning and thickening, as well as thickened bones of the calvaria (Fig. 5). Along with the documentation, the patient provided a wrist X-ray with a description that was done when he was 8 years old (Fig. 6). The description of the photo was as follows: shortening of the 4th and 5th metacarpal bones, expanded proximal metaphysis of middle phalanges, especially 3rd and 4th fingers, and the boy's osseous age was determined at 11 years, which indicated acceleration.

Due to advanced reinclusion of deciduous teeth, despite the lack of permanent tooth buds, the patient was referred for extraction of teeth: 55, 54, 53, 63, 64, 65, 75, 74, 84, 85. Due to such a large number of teeth qualified for extraction and poor patient compliance, the procedure was performed under general anaesthesia by a maxillofacial surgeon who extracted these teeth during one procedure. Alveolar healing was without any complications. In the course of reinclusion, as well as the extraction procedure itself, the height of alveolar processes was lowered. Additionally, due to inclination of permanent teeth adjacent to extraction gaps an experienced prosthetist had to design prosthetic restorations. The patient was referred to the Outpatient Clinic of Implant Prosthetics, the University Dental Centre in Gdańsk, where temporary partial dentures with limited margins and orthodontic brackets were made. Due to poor patient compliance, there was a concern that the patient would not accept dentures. However, the concern turned out to be unfounded and the patient adapted to them very well. The patient's mother was informed about the necessity of regular orthodontic and dental follow-up

Albright's hereditary osteodystrophy – case report

jakiego rodzaju wady zgryzu są patognomiczne dla tego zespołu. Występujące u pacjenta retrognatyczna szczęka i żuchwa są cechami, które opisano również u pacjentów z licznymi brakami zawiązków zębów, które obejmują m.in. stałe kły (15). Zdecydowanie lepiej zostały opisane zaburzenia zębowe obejmujące hipoplazję i hipomineralizację szkliwa, odchylenia w morfologii korzeni oraz hipodoncję. Związek pomiędzy niektórymi endokrynopatiami dotyczącymi tarczycy i przysadki został dobrze zbadany, natomiast pozostałe endokrynopatie, w tym dotyczące przytarczyc, są nadal w trakcie badań.

Rozwój zębów stałych rozpoczyna się już w okresie prenatalnym, a kończy w ciągu 4–5 lat od osiągnięcia płaszczyzny zwarciowej przez ząb. Kluczowy dla mineralizacji tkanek twardych jest okres pierwszych pięciu lat życia, kiedy zachodzi główny proces mineralizacji szkliwa. Występująca w tym okresie niedoczynność tarczycy prowadzi do hipoplazji szkliwa. Charakterystyczne dla niedoczynności tarczycy jest również opóźnienie wyrzynania zębów mlecznych i stałych, przetrwałe zęby mleczne (16). Wpływ rzekomej niedoczynności przytarczyc na tkanki zęba nie jest w pełni poznany. Badanie przeprowadzone na grupie 19 pacjentów z AHO nie wykazało żadnej korelacji pomiędzy stężeniem PTHrP w osoczu a zaburzeniami wyrzynania czy innymi zaburzeniami w obrębie jamy ustnej, a także z brachydaktylią. Również wiek rozpoznania lub wdrożenia leczenia nie miał związku z występowaniem hipoplazji szkliwa, ponieważ dwoje pacjentów bez hipoplazji szkliwa rozpoczęło leczenie, gdy tworzenie szkliwa zostało już zakończone (5). W opisywanym przypadku nie stwierdzono hipoplazji czy hipomineralizacji szkliwa, natomiast wyrzynanie zębów mlecznych było opóźnione. U opisywanego pacjenta w krótkim czasie po porodzie stwierdzono niedoczynność tarczycy, a AHO zostało rozpoznane w drugim roku życia.

Braki zawiązków zębów mogą mieć różną przyczynę. Występują jako izolowane zaburzenie lub współwystępują z innymi odchyleniami w zespołach genetycznych. Czynniki środowiskowe, takie jak zaburzenia endokrynologiczne, niedobory żywieniowe, choroby wirusowe, promieniowanie jonizujące działające w trakcie rozwoju prenatalnego (oraz postnatalnego) także wywierają wpływ na odontogenezę. U blisko 15% pacjentów z ośmioma i więcej brakami zawiązków zębów stwierdzano zespoły genetyczne, m.in. dysplazję ektodermalną. Izolowane przypadki oligodoncji są związane z mutacjami w obrębie genów EDARADD, AXIN2, MSX1 oraz PAX9 (17), które znajdują się poza chromosomem 20, i prawdopodobnie dlatego oligodoncja stwierdzona u pacjenta jest składową zespołu Albrighta. Biorąc pod uwagę rozkład brakujących zębów, nie znajdujemy potwierdzenia teorii Butlera. Zakłada ona, że ząb znajdujący się najbardziej mezjalnie w danej grupie morfologicznej zębów jest zębem stabilnym, a zęby znajdujące się dystalnie są niestabilne. Wyjaśnia to zdecydowanie częstsze występowanie braków zawiązków bocznych siekaczy, drugich przedtrzonowców

examinations and that in the future orthodontic treatment preparing for the target prosthetic reconstruction would be recommended.

Discussion

Pseudohypoparathyroidism is a rare disorder that occurs with a frequency of 1 : 100,000 cases. Due to dental abnormalities and malocclusions, such patients require dental treatment, including orthodontic treatment. In the literature, few cases describing orthodontic disorders have been reported so far, therefore it is not possible to clearly determine what kind of malocclusions are pathognomonic for this syndrome. Retrognathic maxilla and mandible observed in this patient are features that have also been described in patients with numerous missing tooth buds, including permanent canines (15). Dental disorders such as hypoplasia and hypomineralisation of enamel, abnormal root morphology and hypodontia have been described much better. A relationship between some endocrinopathies involving the thyroid and pituitary gland has been well investigated, while other endocrinopathies, including those involving parathyroid glands, are still studied.

Development of permanent teeth begins already in the prenatal period and ends within 4–5 years after a tooth reaches the occlusal plane. The first five years of life is a key period for hard tissue mineralisation, because the main process of enamel mineralisation takes place then. When hypothyroidism occurs in this period, it leads to enamel hypoplasia. Characteristic features of hypothyroidism also include delayed eruption of deciduous and permanent teeth, and persistent deciduous teeth (16). The effects of pseudohypoparathyroidism on tooth tissues are not fully understood. A study of 19 patients with AHO did not reveal any correlations between plasma PTHrP levels and eruption disorders or other disorders in the oral cavity, or brachydactyly. Also, the age of diagnosis or treatment implementation was not related to the occurrence of enamel hypoplasia, since two patients without enamel hypoplasia started treatment once enamel formation had been completed (5). In this case, no hypoplasia or hypomineralisation of enamel was observed, but eruption of deciduous teeth was delayed. The patient was diagnosed with hypothyroidism shortly after birth, and AHO was diagnosed in the second year of life.

Lack of tooth buds may have different causes. They occur as an isolated disorder or coexist with other abnormalities in genetic syndromes. Environmental factors such as endocrine disorders, nutritional deficiencies, viral diseases, exposure to ionising radiation during prenatal (and postnatal) development also affect odontogenesis. In nearly 15% of patients with at least eight missing tooth buds genetic syndromes were found, including ectodermal dysplasia. Isolated cases of oligodontia are associated with mutations in EDARADD, AXIN2, MSX1 and PAX9 (17) genes that are outside chromosome 20, and therefore oligodontia found in this patient is a component

czy trzecich trzonowców. W związku z tą teorią braki zawiązków kłów są jednymi z najrzadszych, ponieważ kiel jest jedynym przedstawicielem swojej grupy. U pacjenta, poza brakiem górnych kłów, brak również górnych i dolnych przedtrzonowców, co również jest sprzeczne z teorią Butlera (19). Między 24. a 30. tygodniem życia płodowego powstają zawiązki siekaczy, kłów i przedtrzonowców stałych. W wywiadzie matka pacjenta poinformowała o prawidłowym przebiegu ciąży, a środowiskowy czynnik uszkodzający musiałyby zadziałać w krótkim czasie, ponieważ nie doszło do uszkodzenia siekaczy i dolnych kłów. Prawdopodobną przyczyną nietypowego braku zawiązków jest tło genetyczne.

Reinkluzja zębów mlecznych, którą stwierdzono u pacjenta, jest zjawiskiem często współwystępującym z brakami zawiązków zębów stałych. Prawie wszystkie zęby mleczne uległy niemal całkowitemu zagłębieniu w wyrostku zębodołowym, co biorąc, pod uwagę wiek pacjenta, oznacza bardzo szybkie tempo zatapiania. Ponieważ etiologia reinkluzji zakłada wiele teorii, dlatego jednoznaczne określenie przyczyny takiego jej nasilenia jest niemożliwe. Wiek kostny pacjenta był przyspieszony, gdy miał 8 lat. Niewykluczone, że podwyższony metabolizm kostny nasilił również zatapianie się zębów w kości.

Przeprowadzono badania na grupie 16 pacjentów z PHP1a, wraz z odpowiednią grupą kontrolną, których celem było zbadanie ryzyka występowania obturacyjnego bezdechu sennego. Pacjenci obu grup byli otyli. W grupie pacjentów z PHP1a stwierdzono statystycznie większe ryzyko występowania obturacyjnego bezdechu sennego, ale nie znaleziono bezpośredniej przyczyny. Z przeprowadzonej analizy dokumentacji medycznej wynikało dodatkowo, że 86,7% pacjentów z PHP1a wymagało tympanostomii, a 73,3% przeszło zabieg wycięcia migdałka gardłowego i podcięcia migdałków podniebiennych. Przerost migdałków jest jedną z przyczyn ustnego toru oddychania, który szkodliwie wpływa na rozwój układu stomatognatycznego. Obturacyjny bezdech senny rzutuje na stan ogólny pacjenta i prowadzi do senności w ciągu dnia, obniżenia poziomu koncentracji, nadciśnienia oraz zwiększonego ryzyka zawału serca i udaru mózgu (20). U opisywanego pacjenta nie stwierdzono cech obturacyjnego bezdechu sennego, a tor oddychania był prawidłowy.

Pacjent został skierowany do leczenia przez lekarza genetyka. Był pod kontrolą dentysty, co widać po wypełnieniach w zębach mlecznych. Niestety, nie został pokierowany przez dentystę do ortodonty w odpowiednim czasie, czego skutkiem było znaczne zagłębienie się zębów mlecznych w kości. Taki stan, a także niewystarczająca współpraca ze strony pacjenta poskutkowały leczeniem w znieczuleniu ogólnym. Efektem ubocznym reinkluzji było nachylenie zębów sąsiadujących z reinkludowanymi zębami. Utrudniło to wykonanie protez, dlatego w proces leczenia konieczne było zaangażowanie protetyka. Wykonane protezy częściowe są uzupełnieniami tymczasowymi. Umożliwiają pacjentowi prawidłowe jedzenie i mowę, a także poprawiają estetykę, co wpływa na relacje z otoczeniem. Przed docelowym leczeniem protetycznym

of Albright's syndrome. Taking the distribution of missing teeth into account, we do not find confirmation of the Butler's theory. It assumes that a tooth which is in the most mesial position in a given morphological group of teeth is a stable tooth, and distal teeth are unstable. This explains a significantly higher incidence of lack of tooth buds of lateral incisors, second premolars or third molars. According to this theory, lack of canine tooth buds is one of the rarest because a canine is the only representative of its group. Apart from lack of upper canines, the patient did not have upper and lower premolars, which is also contrary to the Butler's theory (19). Between the 24th and 30th week of foetal life, tooth buds of incisors, canines and permanent premolars are formed. In an interview, the patient's mother informed about a normal course of the pregnancy, therefore an environmental damaging factor would have to act in a short time, as there was no damage to incisors and lower canines. Genetic background is a probable cause of atypical lack of tooth buds.

Reinclusion of deciduous teeth, which was found in the patient, is a phenomenon that is often coexistent with lack of permanent tooth buds. Almost all deciduous teeth have been almost completely embedded in the alveolar process, and it means a very fast rate of embedding, given the patient's age. Since many theories explain the aetiology of reinclusion, it is impossible to determine unambiguously the reason for such intensification. The patient's osseous age was accelerated when he was eight years old. Increased bone metabolism might have also contributed to embedding of teeth in the bone.

A study was conducted in a group of 16 patients with PHP1a, together with an appropriate control group, to investigate the risk of obstructive sleep apnoea. Both groups were obese. In the group of patients with PHP1a, the risk of obstructive sleep apnoea was statistically higher, but no direct cause was found. The analysis of medical records additionally showed that 86.7% of patients with PHP1a required tympanostomy, and 73.3% underwent a surgery to resect the pharyngeal tonsil and to undercut palatal tonsils. Tonsillar hypertrophy is one of the causes of oral breathing route, which adversely affects the development of the stomatognathic system. Obstructive sleep apnoea affects the patient's general condition and leads to daytime sleepiness, impaired concentration, hypertension and an increased risk of heart attack and stroke (20). In this patient no signs of obstructive sleep apnoea were found, and the respiratory route was normal.

The patient was referred for treatment by a geneticist. He was under the supervision of a dental surgeon, which is suggested by fillings in deciduous teeth. Unfortunately, he was not referred by the dentist to the orthodontist in due time, and it led to significant embedding of deciduous teeth in the bone. This condition combined with poor patient compliance resulted in treatment under general anaesthesia. Inclination of teeth adjacent to reincluded teeth was a side effect of reinclusion. Therefore it was difficult to make prostheses, so

Albright's hereditary osteodystrophy – case report

prawdopodobnie konieczne będzie wyprostowanie trzonowców i dolnych kłów, tak aby ewentualne mosty lub protezy szkieletowe mogły przenosić siły osiowo przez ząb na kość wyrostka. Leczenie z wykorzystaniem implantów prawdopodobnie nie będzie możliwe ze względu na znaczne ubytki kości, które będą się pogłębiały wraz z wiekiem.

Wnioski

Pacjenci z zespołem Albrighta z uwagi na różnorodne zaburzenia w obrębie jamy ustnej wymagają leczenia zespołowego prowadzonego przez specjalistów stomatologii dziecięcej, ortodontji, protetyki, chirurgii stomatologicznej. W przypadku wystąpienia reinkluzji należy regularnie kontrolować pozycję zębów, żeby ocenić tempo zanurzania w kości. Uwzględniając zwiększone ryzyko obturacyjnego bezdechu sennego, należy obserwować występowanie objawów i zalecić odpowiednie leczenie, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia schorzeń ogólnych i poprawić komfort życia. Zaburzenia zębowe występujące w zespole Albrighta zostały dość obszernie opisane w piśmiennictwie, natomiast brak danych na temat występujących wad zgryzu, co wymaga przeprowadzenia dalszych badań w przyszłości.

it was necessary to cooperate with a prosthetist. Partial dentures that have been prepared are temporary. They enable the patient to eat and speak properly, and improve aesthetics, which affects relations with the society. Molars and lower canines may have to be straightened before final prosthetic treatment so that any bridges or skeletal dentures could transmit forces axially through a tooth to the process bone. Treatment with implants is unlikely to be possible due to a significant bone loss, which will increase with age.

Conclusions

Due to a variety of disorders in the oral cavity, patients with Albright's syndrome require team treatment conducted by specialists in paediatric dentistry, orthodontics, prosthetics, and dental surgery. When there is reinclusion, tooth positions should be monitored regularly in order to assess the rate of embedding in the bone. Considering an increased risk of obstructive sleep apnoea, symptoms should be monitored and appropriate treatment recommended in order to minimise the risk of systemic diseases and to improve the comfort of life. Dental abnormalities in Albright's syndrome have been extensively described in the literature, but there is no data on the occurrence of malocclusions, and it requires further research in the future.

Piśmiennictwo / References

- Lemos MC, Thakker RV. GNAS mutations in pseudohypoparathyroidism type 1a and related disorders. *Hum Mutat* 2015; 36: 11-9.
- Mantovani G, Elli FM. Inactivating PTH/PTHrP Signaling Disorders. *Front Horm Res* 2019; 51: 147-59.
- Katarzyna Łącka. Molekularne aspekty etiopatogenezy chorób przytarczyc. *Endokrynol Pol* 2005; 3: 327-31.
- Balavoine AS, Ladsous M, Velayoudom FL, Vlaeminck V, Cardot-Bauters C, D'Herbomez M. Hypothyroidism in patients with pseudohypoparathyroidism type 1a: clinical evidence of resistance to TSH and TRH. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 431-7.
- Reis MT, Matias DT, Faria ME, Martin RM. Failure of tooth eruption and brachydactyly in pseudohypoparathyroidism are not related to plasma parathyroid hormone-related protein levels. *Bone* 2016; 85: 138-41.
- Hejlesen J, Underbjerg L, Gjørup H, Bloch-Zupan A, Sikjaer T, Rejnmark Land Haubek D. Dental findings in patients with non-surgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: A systematic review. *Front Physiol* 2018; 9: 701.
- Ritchie GM. Dental manifestations of pseudohypoparathyroidism. *Arch Dis Child* 1965; 40: 565-72.
- FarfelZ, Friedman E. Mental deficiency in pseudohypoparathyroidism type I is associated with Ns-Protein deficiency. *Ann Intern Med* 1986; 105: 197-9.
- Shoemaker AH, Jüppner H. Nonclassic features of pseudohypoparathyroidism type 1A. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24: 33-8.
- Gomes MF. Oral manifestations of Albright hereditary osteodystrophy: a case report. *Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo* 2002; 57: 161-6.
- Delantoni A, Lyroudia K, Rafailidis V. Pseudohypoparathyroidism diagnosed in adulthood: maxillofacial clinical and radiographic findings. *Oral Radiol* 2017; 33: 153.
- Jensen SB, Ilium F, Dupont E. Nature and frequency of dental changes in idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Scand J Dent Res* 1981; 89: 26-37.
- Gallacher AA, Pemberton MN, Waring DT. The dental manifestations and orthodontic implications of hypoparathyroidism in childhood. *J Orthod* 2018; 45: 46-50.
- Schlund M, Depeyre A, Kohler F, Nicot R, Ferri J. Cranio-maxillofacial and dental findings in Albright's hereditary osteodystrophy and pseudohypoparathyroidism. *Cleft Palate Craniofac J* 2019; 56: 831-6.
- Arvedsen KP, Kjær I. Dental and craniofacial findings in 91 individuals with agenesis of permanent maxillary canines. *Eur Arch Paediatr Dent* 2017; 18: 243-50.
- Farag AM. Head and neck manifestations of endocrine disorders. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2017; 25: 197-207.
- Al-Ani AH, Antoun JS, Thomson WM, Merriman TR, Farella M. Hypodontia: An update on its etiology, classification, and clinical management. *Biomed Res Int* 2017; 1: 1-9.
- Borzabadi-Farahani A. Bilateral agenesis of maxillary permanent canines: Review of the literature. *J Orthod Sci* 2015; 4: 26-9.
- Butler PM. Studies of the mammalian dentition. Differentiation of the post-canine dentition. *Proc Zool Soc Lond* 1939; 109: 1-36.
- Curley KL, Kahanda S, Perez KM, Malow BA, Shoemaker AH. Obstructive sleep apnea and otolaryngologic manifestations in children with pseudohypoparathyroidism. *Horm Res Paediatr* 2018; 89: 178-83.