

Aspectos gerais e orofaciais da picnodisostose: relato de duas intercorrências cirúrgicas odontológicas

General and orofacial aspects of pchnodysostosis: report of two dental surgical intercurrentences

Aspectos generales y orofaciales de la psicodisostosis: informe de dos complicaciones quirúrgicas dentales

Recebido: 12/10/2021 | Revisado: 20/10/2021 | Aceito: 23/10/2021 | Publicado: 25/10/2021

Thalles Moreira Suassuna

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8669-4626>

Hospital Universitário UNIVASF, Brasil

E-mail: Thallesms_@hotmail.com

Nathalie Murielly Rolim de Abreu

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0556-9901>

Universidade Estadual da Paraíba, Brasil

E-mail: abreu.nathalie@yahoo.com.br

Ávilla Pessoa Aguiar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1993-9830>

Faculdade Soberana, Brasil

E-mail: avillapessoa@hotmail.com

José Wilson Noletto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5296-8310>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: drjosewilsonnoletto@hotmail.com

Fábio Correia Sampaio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2870-5742>

Universidade Federal da Paraíba, Brasil

E-mail: fabiosampaio@hotmail.com

Resumo

O objetivo deste artigo é discutir os aspectos clínicos, diagnósticos e de tratamento de intercorrências cirúrgicas odontológicas em pacientes portadores de Picnodisostose, através de dois casos clínicos. Paciente do gênero feminino, com características físicas de Picnodisostose, 27 anos de idade, com queixa de dor, que surgiu após ter sido submetida a uma extração dentária na região do elemento 38. Após exames clínicos e radiográficos, foi constatada uma fratura de mandíbula no local do procedimento. A fratura foi tratada através de abordagem submandibular e fixação com placa de reconstrução, porém sem exibir sinais radiográficos de consolidação óssea confiável. O segundo caso é de uma paciente também do gênero feminino, portadora da Picnodisostose, 23 anos de idade, que referia dor recorrente em corpo mandibular esquerdo e odores frequentes provenientes da cavidade oral, após ter sido submetida a uma extração dentária que não cicatrizara. O tratamento da sintomatologia apresentada, foi realizado a partir de uma curetagem delicada no local, onde observou-se presença de plano de clivagem. O espécime foi enviado para análise histopatológica que posteriormente apontou um quadro compatível com osteomielite com focos de necrose óssea. Até o momento a literatura atual não apresenta descrição de um protocolo clínico detalhado para portadores dessa condição. Porém, alguns cuidados devem ser adotados para prevenir fraturas ósseas, como evitar traumas mecânicos e abordagens cirúrgicas invasivas, além de manter um acompanhamento odontológico regular.

Palavras-chave: Picnodisostose; Doenças ósseas; Cirurgia bucal; Complicações pós-operatórias.

Abstract

The aim of this article is to discuss the clinical, diagnostic and treatment aspects of dental surgical complications in patients with pchnodysostosis, through two clinical cases. Female patient, with physical characteristics of pchnodysostosis, 27 years old, complaining of pain, which appeared after undergoing a tooth extraction in the region of element 38. After clinical and radiographic examinations, a mandible fracture was found in the procedure site. The fracture was treated using a submandibular approach and fixation with a reconstruction plate, but without showing radiographic signs of reliable bone consolidation. The second case is a 23-year-old female patient with pchnodysostosis, who reported recurrent pain in the left mandibular body and frequent odors from the oral cavity, after undergoing a tooth extraction that had not healed. The treatment of the symptoms presented was performed using a delicate curettage at the site, where the presence of a cleavage plane was observed. The specimen was sent for histopathological analysis, which later showed a picture compatible with osteomyelitis with foci of bone necrosis. To date, the current literature does not present a description of a detailed clinical protocol for patients with this condition.

However, some precautions must be taken to prevent bone fractures, such as avoiding mechanical trauma and invasive surgical approaches, in addition to maintaining regular dental follow-up.

Keywords: Pycnodysostosis; Bone diseases; Surgery oral; Postoperative complications.

Resumen

El objetivo de este artículo es discutir los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de las complicaciones quirúrgicas dentales en pacientes con psicodisostosis, a través de dos casos clínicos. Paciente de sexo femenino, con características físicas de Psicodisostosis, de 27 años de edad, que consulta por dolor, que aparece luego de ser sometido a una extracción dentaria en la región del elemento 38. Luego de exámenes clínicos y radiográficos, se encontró una fractura de mandíbula en el sitio del procedimiento. La fractura se trató mediante abordaje submandibular y fijación con placa de reconstrucción, pero sin mostrar signos radiográficos de consolidación ósea fiable. El segundo caso es una paciente de 23 años con Psicodisostosis, quien refirió dolor recurrente en el cuerpo mandibular izquierdo y frecuentes olores de la cavidad bucal, luego de ser sometida a una extracción dental que no había cicatrizado. El tratamiento de los síntomas presentados se realizó mediante un delicado curetaje en el sitio, donde se observó la presencia de un plano de clivaje. La pieza fue enviada para análisis histopatológico, que posteriormente mostró un cuadro compatible con osteomielitis con focos de necrosis ósea. Hasta la fecha, la literatura actual no presenta una descripción de un protocolo clínico detallado para pacientes con esta condición. Sin embargo, se deben tomar algunas precauciones para prevenir fracturas óseas, como evitar traumatismos mecánicos y abordajes quirúrgicos invasivos, además de mantener un seguimiento dental regular.

Palabras clave: Picnodisostosis; Enfermedades óseas; Cirugía bucal; Complicaciones posoperatorias.

1. Introdução

Picnodisostose (Pycnodysostosis - PYCD), é uma má-formação genética rara dos tecidos duros, com herança autossômica recessiva decorrente de um defeito no gene que codifica a enzima catepsina K (Bitu, *et al.*, 2012; Marouteaux & Lamy, 1997), localizado no cromossomo 1q21, fato este descoberto em 1996 (Gelb, *et al.*, 2002). A ausência dessa enzima implica que os osteoclastos não podem reabsorver a matriz orgânica de maneira adequada, prejudicando a remodelação óssea e, portanto, sendo responsáveis por ossos frágeis e densos. (Gelb, *et al.*, 2002; Wen, *et al.*, 2016). Este distúrbio repercute alterações em diversas partes do corpo, com particularidades na região orofacial.

Estatisticamente, há uma prevalência estimada de 1 a 1,7 por milhão de nascimentos com base no número de casos descritos na literatura mundial (Elmore, 1967). A doença pode atingir ambos os gêneros indistintamente, sendo relatada consanguinidade parental em aproximadamente 30% dos casos (Hernandez-Alfaro, *et al.*, 2010; Quezado, 2003; Xue, *et al.*, 2011).

As manifestações clínicas e radiográficas mais comuns da doença incluem baixa estatura (Edelson, *et al.*, 1992), falanges terminais das mãos e dos pés com aparência de baqueta (Alves, *et al.*, 2008; Alves & Cantin, 2014), e estreitamento da cavidade medular dos ossos longos associado a outras anomalias (Cui, 2012). Em relação às alterações craniofaciais, é comum encontrar hipoplasia do terço médio da face e seios paranasais, bochechas proeminentes, ponte nasal alta, protuberância frontal, nariz em formato de bico e projeção (ou retração) da mandíbula, conduzindo a uma má-oclusão com mordida aberta ou cruzada (Alves, *et al.*, 2008; Alves & Cantin, 2014; Khoja, *et al.*, 2015).

Quanto às manifestações bucais, podemos observar comumente erupção tardia de molares permanentes, palato arqueado e estreito (Cui, 2012), alteração do formato, posicionamento e quantidade de dentes (Alves & Cantin, 2014), hipoplasia do esmalte, hipercementose, estreitamento da câmara pulpar e dos canais radiculares (Alves, *et al.*, 2008; Alves & Cantin, 2014; Khoja, *et al.*, 2015). Além de tudo isso, o indivíduo vai apresentar fragilidade óssea frente a traumas mecânicos e infecciosos, com susceptibilidade aumentada a fraturas e osteomielite (Cui, 2012; Farias, 2013).

Para que se evite complicações os portadores da PYCD necessitam de manejo diferenciado da sua saúde física e bucal, principalmente em relação a realização de procedimentos cirúrgicos orais. Assim, objetivamos com este artigo revisar os principais aspectos da síndrome e apresentar dois casos de Picnodisostose que evoluíram com complicações após extrações dentárias.

2. Metodologia

Trata-se de um relato de caso clínico, com fins descritivos, com abordagem qualitativa. Elaborado seguindo todos os preceitos éticos. O consentimento dos pacientes foi obtido, para fins de pesquisa, preservando as suas identidades.

3. Resultados

3.1 Caso I

Paciente do gênero feminino, 27 anos de idade, procurou atendimento no ambulatório de Cirurgia Bucomaxilofacial, relatando que há três meses fora submetida a uma extração dentária na região do elemento 38 e que após 45 dias escutou um som semelhante a um estalo na mandíbula enquanto se alimentava. Desde então estava com dores e sem conseguir mastigar.

Na anamnese a paciente revelou possuir “ossos frágeis”, com histórico de fratura do fêmur há aproximadamente seis anos. Havia relato de parentesco de segundo grau entre os pais, porém nenhum caso parecido com o seu na família. Ao exame físico, foi observada baixa estatura (1,37 m), dedos bem pequenos, bossa frontal, voz anasalada, proptose e assimetria nasal (Figura 1). Ao exame loco-regional foi constatada má oclusão do tipo classe III, hipodesenvolvimento da maxila, com o palato profundo e apinhamentos nos dentes, os quais não responderam adequadamente à tratamento ortodôntico previamente realizado (Figura 2). Além de uma área hiperemiada, sensível e com mobilidade na região posterior da mandíbula no lado esquerdo.

O exame radiográfico do crânio demonstrou importante desproporção craniofacial e densidade aumentada dos ossos (Figura 3A e 3B). A radiografia panorâmica evidenciou alteração morfológica nos contornos mandibulares, sem definição dos ângulos, ausência de seio maxilar, presença de dentes anquilosados e outros inclusos, além de um traço de fratura deslocada na região da extração dentária, ângulo mandibular esquerdo, confirmados também na reconstrução tridimensional (Figura 4A e 4B).

Figura 1. Aspecto facial da paciente. A bossa frontal e nariz em forma de bico e bem projetado em relação à face. A: Perfil. B: Vista inferior.



Fonte: Autores.

Figura 2. Aspecto intraoral. A: Má-oclusão em classe III. B: Fotografia do palato onde percebe-se oligodontia, apinhamentos dentários, atresia da maxila e palato profundo.

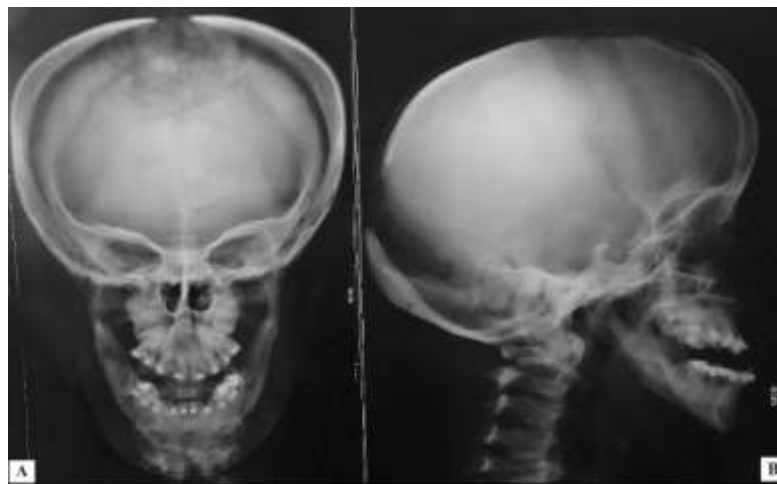


Fonte: Autores.

Os exames hematológicos apontavam discreta leucopenia. No entanto, as demais taxas, incluindo as dosagens de cálcio, calcitonina, fósforo e PTH, encontravam-se sem alterações.

Além do diagnóstico da fratura, concluiu-se também o diagnóstico de Picnodisostose se deu baseado nas características físicas gerais e faciais.

Figura 3. Características radiográficas. A e B. Radiografia de crânio exibindo desproporção crânio-facial.



Fonte: Autores.

Como tratamento da fratura foi realizada a abordagem cirúrgica através da abordagem submandibular e fixação com placa de reconstrução do sistema 2.4 mm e 6 parafusos, pois se tratava de uma área com pouco contato ósseo (Figura 5A). A paciente evoluiu sem complicações no pós-operatório até o acompanhamento de um ano, embora ainda não tivesse exibido sinais radiográficos de consolidação óssea da fratura (Figura 5B). A mesma foi orientada sobre a gravidade da sua condição e da necessidade de acompanhamento longitudinal.

Figura 4. A. Radiografia panorâmica dos maxilares onde também se observa a fratura. B. Reconstrução tridimensional da tomografia de face onde pode-se observar a fratura na região de ângulo mandibular esquerdo.



Fonte: Autores.

Figura 5. A. Abordagem submandibular para redução e fixação da fratura através de uma placa de titânio do sistema 2.4 mm Lock (princípio de fixação Load Bearing). B. Radiografia panorâmica do pós-operatório de um ano. Boa redução da fratura e boa aposição do material de síntese, contudo ainda sem demonstrar uma consolidação óssea confiável.



Fonte: Autores.

3.2 Caso II

Paciente do gênero feminino, 23 anos de idade, compareceu no serviço de Bucomaxilofacial referindo dor recorrente em corpo mandibular esquerdo e odores frequentes provenientes da cavidade oral. Na anamnese relatou ter sido submetida a uma extração dentária há dois anos e que o local não cicatrizou. Ela relatou também já ter fraturado o fêmur e que possuía um irmão com características físicas parecidas.

No aspecto geral foi observado que esta tinha uma estatura de aproximadamente 1,40m, extremidades das mãos e pés bem pequenos (Figura 6), nariz bem projetado, membros superiores arqueados e voz anasalada.

Figura 6. Características físicas da paciente. Dedos diminutos.



Fonte: Autores.

Ao exame maxilo-facial foi constatado edentulismo parcial importante causando praticamente ausência de oclusão, maxilares hipodesenvolvidos (Figura 7A e 7B), presença de alguns restos radiculares na mandíbula e área de inflamação local onde a paciente referia dor.

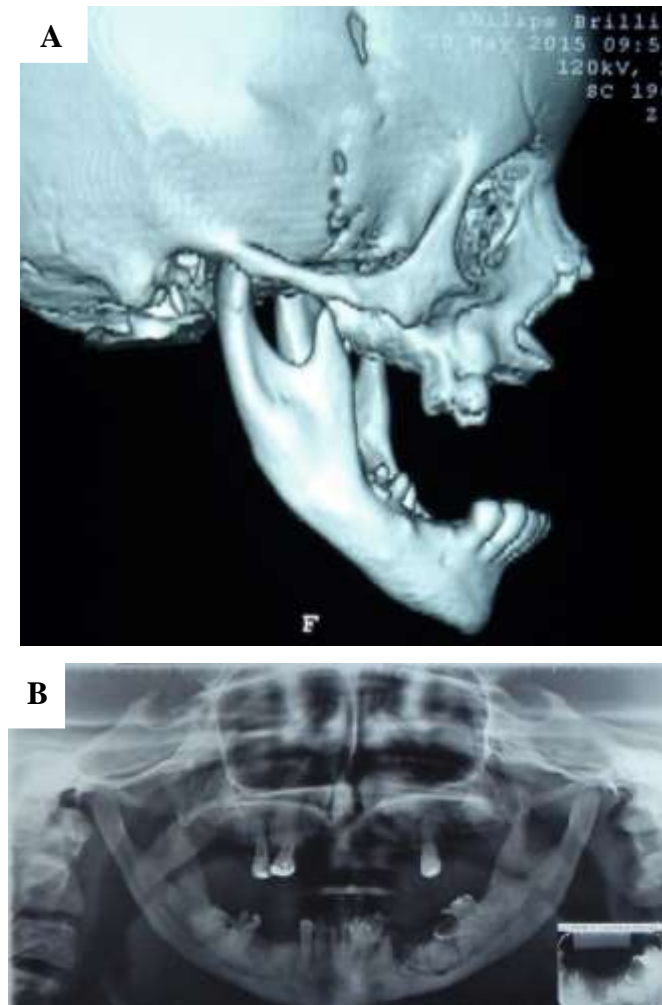
Figura 7. Aspecto intraoral da paciente. A. Maxila e palato hipodesenvolvidos e sem vários dentes. B. Arco inferior com restos radiculares e edentulismo parcial.



Fonte: Autores.

A tomografia de face apontava grande desproporção crânio-facial (Figura 8A), agenesia do seio frontal, seio maxilar de dimensões mínimas e grande desvio de septo. Além de aumento da densidade óssea e alteração na morfologia da mandíbula com perda dos contornos do ângulo mandibular. O raio-x panorâmico evidenciava áreas de intensa osteíte condensante ao redor das raízes dos molares inferiores direitos sem distinção nítida entre a raiz e o osso, além de uma imagem radiopaca de cerca de 2 cm envolvida por halo radiolúcido no corpo mandibular esquerdo sugerindo formação de sequestro ósseo onde a paciente referia dores (Figura 8B). Os exames laboratoriais não apresentaram desvios.

Figura 8. A. Reconstrução tridimensional da Tomografia de Face evidenciando hipo desenvolvimento dos ossos faciais. B. Radiografia panorâmica onde se percebe: ausência de seios maxilares, osso com alta densidade, alteração morfológica nos contornos mandibulares, dentes anquilosados e alguns deles com estreitamento da polpa. Além de uma imagem de osso esclerótico no corpo mandibular à esquerda, com halo radiolúcido sugerindo formação de sequestro ósseo justamente na região sintomática.



Fonte: Autores.

Frente ao conjunto de achados clínicos o diagnóstico concluído foi de Picnodisostose associada a um quadro de inflamação aguda como uma provável complicação decorrente do procedimento cirúrgico de extração dentária.

A abordagem se deu voltada para a resolução da queixa da paciente, que era a sintomatologia associada à lesão na mandíbula. Foi realizada então uma curetagem delicada no local, onde observou-se presença de plano de clivagem que facilitou o procedimento. O espécime foi enviado para análise histopatológica que posteriormente apontou um quadro compatível com osteomielite com focos de necrose óssea. A paciente evoluiu sem intercorrências no pós-operatório de até dois meses, a partir de quando perdeu continuidade no acompanhamento (Figura 9).

Figura 9. A. Radiografia panorâmica do pós-operatório de dois meses; B. Aspecto bucal do pós-operatório.



Fonte: Autores.

4. Discussão

A PYCD assemelha-se outras doenças esqueléticas que afetam crânio, mandíbula e falanges distais, tais como a osteopetrose e a disostose cleido-cranial (Darcan, *et al.*, 1996; Kamat, *et al.*, 2015), sendo necessário distinguir essas entidades. A osteopetrose é uma doença autossômica dominante, enquanto a PYCD é uma doença autossômica recessiva. Pacientes com osteopetrose geralmente apresentam anemia, hepatoesplenomegalia e deficiências imunológicas, sendo que tais manifestações não são observadas no PYCD (Kamat, *et al.*, 2015). As características da displasia cleido-cranial são acrosteólise, clavículas hipoplásicas e fontanela anterior aberta. No entanto, a densidade óssea é normal e o modo de herança é autossômico dominante, diferindo assim da PYCD (Darcan, *et al.*, 1996).

No presente estudo, foram apresentados dois casos isolados da síndrome, cujo quadro clínico-radiológico se mostrou característico da doença. Manifestações como baixa estatura, dedos pequenos, bossa nasal, e voz anasalada foram observadas nos dois casos. Respalando este achado, Xue *et al.* (2011) concluíram que o fenótipo mais comum de PYCD é a baixa estatura, presente em 95,9% dos 97 casos relatados anteriormente, seguida de aumento da densidade óssea, presente em 88,7% dos casos, corroborando com os dois casos relatados nesse estudo.

A baixa altura deve-se principalmente ao comprometimento da remodelação dos ossos e à subsequente esclerose óssea. Outros fatores que contribuem para a baixa estatura na PYCD são a desnutrição, a obstrução crônica das vias aéreas e a hipoxemia (Soliman, *et al.*, 2001). A característica clínica e radiográfica mais evidente, entretanto, é a presença de bossa frontal, parietal e occipital (Soliman, *et al.*, 2001), presente na maioria dos casos, existindo assim uma certa heterogeneidade na apresentação clínica dessa doença, incluindo os casos aqui apresentados.

Além destas características físicas, a presença de peculiaridades orais também é comum na síndrome. Em um estudo (Sedano, *et al.*, 1968) realizado com 73 casos de PYCD, foram encontrados os seguintes aspectos orais e maxilofaciais: desenvolvimento de distúrbios ósseos faciais (perda do ângulo mandibular), palato arqueado ou profundo, retardo na erupção dentária, mau posicionamento dentário, macroglossia, presença de mordida cruzada e hipercementose, com ou sem envolvimento periodontal. Também pode ser encontrado relatos de dentes supranumerários (Alves & Cantin, 2014; Mujawar, *et al.*, 2009). Porém podemos observar nas duas pacientes deste estudo o hipodesenvolvimento da maxila como manifestação oral em comum, e no primeiro caso ainda pode ser encontrado um mal posicionamento dentário (apinhamento), má oclusão classe III e palato profundo.

O diagnóstico é baseado na história do paciente, nas características clínicas apresentadas e no exame radiológico. O tratamento geralmente é conservador, focado na correção dos sintomas bucais apresentados, e o aconselhamento preventivo, com ênfase na prevenção de fraturas. Os pacientes podem levar uma vida próxima da normalidade, porém com cuidados especiais. Tal fato se deve porque as fraturas ósseas por osteosclerose são frequentes em quase 50% dos casos (Alves & Cantin, 2014; Muto *et al.*, 1991). No entanto, a fratura mandibular é observada apenas ocasionalmente (Kirita, *et al.*, 2001;

Muto, *et al.*,1991). No primeiro caso relatado neste trabalho, a fratura ocorreu como uma complicação tardia de um procedimento cirúrgico na mandíbula, que fragilizou o osso no local. Além da fratura, houve uma diminuição do contato ósseo na área da fratura e uma dificuldade em se obter consolidação óssea efetiva após o tratamento da fratura, corroborando assim com a literatura, que, salienta que tais fraturas demoram a consolidar devido a características da síndrome (Hepp, *et al.*,2019).

A prevenção de fraturas para esses pacientes torna-se essencial, para tanto, deve-se trabalhar a orientação dos pacientes, em especial para evitar a ocorrência de traumas; além de mudanças em quadros terapêuticos, optando por procedimentos menos invasivos como: odontectomias parciais ou tratamento endodôntico com sepultamento radicular, em detrimento de extrações dentárias.

Um sinal radiográfico encontrado em ambos os casos foi ausência de espaço do ligamento periodontal em vários dos elementos dentários, sugerindo anquilose, um tipo de reabsorção radicular onde há substituição da raiz por osso. Este é mais fator que complica procedimentos de exodontias e reforça a indicação de se usar técnicas alternativas.

Outra atenção especial que se deve ter, é a possibilidade do desenvolvimento de osteomielite após procedimentos cirúrgicos orais. De acordo com Girbal *et al.* (2013), há um risco importante, sendo considerada uma complicação séria. A justificativa é dada pela remodelação inadequada do osso por osteoclastos disfuncionais e pela pobre vascularização óssea (Alves & Cantin, 2014; Muto *et al.*, 1991). Portanto, os pacientes portadores da PYCD têm maiores chances de desenvolver o quadro de osteomielite do que pacientes normais (Alves & Cantin, 2014; Muto *et al.*, 1991). Com isso, há a necessidade de respeitar todos os princípios ao realizar procedimentos cirúrgicos, buscar técnicas menos invasivas e de menor morbidade, além de monitorar a cicatrização e reparo ósseo.

5. Considerações Finais

Embora não haja descrito um protocolo clínico detalhado para portadores dessa condição, diante do exposto, fica clara a necessidade de se diferenciar as abordagens neste grupo de pacientes e alguns cuidados devem ser adotados para prevenir complicações, tais como minimizar traumas, evitar procedimentos cirúrgicos com manipulação óssea, manter uma higiene oral rigorosa, avaliar necessidade de profilaxia antibiótica em caso de cirurgias orais e manter acompanhamento médico-odontológico regular, principalmente após procedimentos cirúrgicos.

Tais cuidados são recomendados para verificar a progressão do caso, evitando o surgimento de intercorrências, como fraturas e osteomielite.

Referências

- Alves, D., Berini Aytés, L., & Gay Escoda, C. (2008). Pycnodysostosis. A report of 3 clinical cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 13, E633–5.
- Alves, N., & Cantín, M (2014). Clinical and radiographic maxillofacial features of pycnodysostosis. *Int J Clin Exp Med*, 7, 492–6.
- Bitu, C., Kaupilla, J., Teppo, S., & Vilen, S. (2012). Expression of cysteine protease cathepsin K by oral tongue SCCs in vivo and in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 114 (4), 109–110.
- Cui, Y. (2012). Uma revisão sistemática de distúrbios esqueléticos genéticos em revistas biomédicas chinesas entre 1978 e 2012. *Orphanet J Rare Dis*, 22 (8), 7–55.
- Darcan, S., Akisu, M., Taneli, B., & Kendir, G. (1996). A case of pycnodysostosis with growth hormone deficiency. *Clin Genet* 50, 422-5.
- Edelson, J., Obad, S., Geiger, R., On, A., Artul, H. (1992). Pycnodysostosi. Aspectos ortopédicos com descrição de 14 novos casos. *Clin Orthop Relat Res*, 280, 263–276.
- Elmore, S. M. (1967). Pycnodysostosis: A review. *J Bone Joint Surg Am*, 49, 153–62.
- Farias, J. G. (2003). Picnodisostose Associada a Osteomielite da Maxila [Picnodisostose Associada à Osteomielite da Maxila]. *Rev Bras CiêncSaúde*, 7 (2), 5.
- Gelb, B. D., Shi, G. P., Chapman, H. A., & Desnick, R. J. (2002). Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Curr Mol Med*, 2 (5), 36–38.

- Girbal, I., Nunes, T., Medeira, A., & Bandeira, T. (2013). Pycnodysostosis with novel gene mutation and severe obstructive sleep apnoea: management of a complex case. *BMJ case reports*, 2013, bcr2013200590. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-200590>
- Hepp, N., Frederiksen, A. L., Dunø, M., Jørgensen, N. R., *et al* (2019). Multiple Fractures and Impaired Bone Fracture Healing in a Patient with Pycnodysostosis and Hypophosphatasia. *Calcif Tissue Int*, 105 (6), 681-686.
- Hernández-Alfaro, F., Arenaz, J. B., Serrat, M. S., & Bueno, J. M. (2011). Orthognathic surgery in pycnodysostosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 4 (1), 110–113.
- Kamat, S, Sankar, K, Eswari, N. J, Gahlawat, V, Jude, B. N., & Negi, A. (2015). Management of chronic suppurative osteomyelitis in a patient with pycnodysostosis by intra-lesional antibiotic therapy. *J Nat Sci Biol Med*, 6, 464–7.
- Kirita, T, Sugiura, T, Horiuchi, K, Morimoto, Y, Yazima, H, & Sugimura, M (2001). Mandibular reconstruction using a vascularised fibula osteocutaneous flap in a patient with pyknodysostosis. *Br J Plast Surg*, 54,712–4.
- Khoja, A, Fida, M, & Shaikh, A (2015). Pycnodysostosis with Special Emphasis on Dentofacial Characteristics. *Case Rep Dent*. 2015, 817989.
- Marouteaux, P., & Lamy M. (1995). The malady of toulouse-lautrec. *Jama*, 191 (3), 715–717.
- Mujawar, Q., Naganoor, R., Patil, H., Thobbi, A. N., Ukkali, S., & Malagi, N. (2009). Pycnodysostosis with unusual findings: a case report. *Cases J*, 2, 65-44.
- Muto, T, Michiya, H, Taira, H, Murase, H, & Kanazawa, M (1991). Pycnodysostosis. Report of a case and review of the Japanese literature, with emphasis on oral and maxillofacial findings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 72, 449–55.
- Quezado, R (2003). Picnodisostose: relato de dois casos [Pycnodysostosis: report of two cases]. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 47 (1), 95–101.
- Sedano, H., Gorlin, R., & Anderson, V. (1968). Pycnodysostosis: clinical and genetic considerations. *Sou J Dis Child*, 116 (7), 70–77.
- Soliman, A. T., Ramadan, M. A., Sherif, A., Aziz, Bedair, E. S., & Rizk, M. M. (2001). Pycnodysostosis: clinical, radiologic, and endocrine evaluation and linear growth after growth hormone therapy. *Metab Clin Exp*, 50, 905–911.
- Wen, X., Yi, L. Z., Liu, F., Wei, J. H., & Xue, Y. (2016). The role of cathepsin K in oral and maxillofacial disorders. *Oral Dis*, 22, 109–15.
- Xue, Y., Cai, T., Shi, S., *et al* (2011). Clinical and animal research findings in pycnodysostosis and gene mutations of cathepsin K from 1996 to 2011. *Orphanet J Rare Diseases*, 11 (2), 6–20.