

Κλειδοκρανική δυσπλασία: Αιτιολογία, κλινικά χαρακτηριστικά, διαγνωστικά στοιχεία και θεραπευτική αντιμετώπιση

Όλγα-Ελπίς Γ. Κολοκυθά,¹ Αλεξάνδρα Κ. Παπαδοπούλου²

¹Λέκτορας, Εργαστήριο Ορθοδοντικής, Οδοντιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

²Ειδικός Ορθοδοντικός, Θεσσαλονίκη.

Cleidocranial dysplasia: Etiology, clinical characteristics, diagnostic information and treatment approach

Olga-Elpis G. Kolokitha,¹ Alexandra K. Papadopoulou²

¹Lecturer, Department of Orthodontics, School of Dentistry, Aristotle University of Thessaloniki, Greece.

²Orthodontist, Thessaloniki, Greece.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κλειδοκρανική δυσπλασία αποτελεί μια σπάνια συγγενή αυτοσωμικά μεταβιβαζόμενη σκελετική διαταραχή. Στην παρούσα εργασία πραγματοποιείται μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκειμένου να αναφερθούν οι σύγχρονες απόψεις που αφορούν τα κλινικά χαρακτηριστικά, την αιτιολογία και παθογένεια της νόσου. Επίσης αναφέρονται διαγνωστικά στοιχεία για την αντιμετώπιση και θεραπευτική της προσέγγιση. Είναι γεγονός ότι υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία κλινικών εκδηλώσεων της νόσου και η πλήρης επιβεβαίωση της ύπαρξης κλειδοκρανικής δυσπλασίας και η διαφορική διάγνωση της από άλλα σύνδρομα μπορεί να δοθεί με γενετικό έλεγχο του ασθενή και της οικογένειάς του.

Λέξεις κλειδιά: Κλειδοκρανική δυσπλασία, κρανιοπροσωπικές διαταραχές
Ελλ Ορθοδ Επιθ 2008;11:21-33.
Παρελήφθη: 31.10.2007 – Έγινε δεκτή: 14.12.2007

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κλειδοκρανική δυσπλασία αποτελεί μια σπάνια συγγενή σκελετική διαταραχή που εκδηλώνεται κυρίως με προβλήματα στην διάπλαση των οστών του προσώπου και του θόλου του κρανίου καθώς επίσης και με ατελή διάπλαση ή πλήρη έλλειψη των κλειδών. Προβλήματα εμφανίζονται ακόμα στον αριθμό και την ανατολή των δοντιών (Shen, 2000).

Η αρχική περιγραφή μερικών κλινικών χαρακτηριστικών του συνδρόμου πραγματοποιήθηκε ήδη από τον προ-

ABSTRACT

Cleidocranial dysplasia is a rare congenital autosomal inherited skeletal disorder. In the present study a literature review is performed in order to present the contemporary views regarding the clinical characteristics, the etiology and pathogenicity of the disease. Furthermore, diagnostic characteristics are mentioned for the treatment approach. The clinical manifestations of the condition are multiple and differential diagnosis from other syndromes may derive from genetic control of the patient and his/her family.

Key words: Cleidocranial dysplasia, craniofacial deformities

Hell Orthod Rev 2008;11:21-33.

Received: 31.10.2007 - Accepted: 14.12.2007

INTRODUCTION

Cleidocranial dysplasia constitutes a rare congenital disorder manifested primarily through problems in the development of facial and cranial bones, as well as with partial development or complete absence of the clavicles. Problems also arise on the number and eruption of teeth. (Shen, 2000).

Some of the syndrome's clinical characteristics had already been described at the previous century and findings on a human prehistoric skeleton bearing the syndrome's symptoms were also published (Gorlin et al., 2001).

The hereditary transmission of the syndrome was initially reported at 1898; however the etiology and patho-

γούμενο αιώνα και έχουν δημοσιευθεί στο παρελθόν ευρήματα από ανθρώπινο σκελετό της προϊστορικής εποχής, ο οποίος έφερε συμπτώματα του συνδρόμου (Gorlin και συν., 2001).

Από το 1898 πρωτοαναφέρθηκε η κληρονομική μεταβίβαση του συνδρόμου, αλλά καθώς σε πολλές περιπτώσεις ασθενών δεν παρατηρήθηκαν ατυπίες στην κλινική εκδήλωση ή δεν βρέθηκαν στοιχεία μεταβίβασης από τους γονείς στους απογόνους, η αιτιολογία και η παθογένεση του συνδρόμου παρέμεναν για πολλές δεκαετίες άγνωστες (Marie και Sainton, 1962). Γενετικές μελέτες ατόμων οικογενειών που φέρουν το σύνδρομο, καθώς και μελέτες σε πειραματόζωα στα οποία έγιναν προκλητές μεταλλάξεις σε συγκεκριμένο γονίδιο, έχουν δώσει νέα στοιχεία ως προς την κλινική εκδήλωση και τον τύπο της κληρονομικής μεταβίβασης του συνδρόμου (Mudlos, 1999).

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ – ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

Η κληδοκρανιακή δυσπλασία ανήκει στις αυτοσωμικά μεταβιβαζόμενες κληρονομικά νόσους. Παρά την αρχική διαπίστωση ότι η νόσος μεταβιβάζεται κληρονομικά με τον υπερισχύοντα αυτοσωμικό χαρακτήρα, μελέτες ατόμων οικογενειών κατέδειξαν ότι είναι δυνατό να προκύψουν απόγονοι από γονείς που δεν εμφάνιζαν καθόλου την νόσο, να υπάρξει κληρονομική μεταβίβαση υπολειπόμενου χαρακτήρα ή μωσαϊκισμός (Goodman και συν., 1975; Nienhaus και συν., 1993; Zackai και συν., 1997; Pal και συν., 2007).

Αρχικά διατυπώθηκε η άποψη ότι το υπεύθυνο γονίδιο για την εμφάνιση του συνδρόμου της κληδοκρανιακής δυσπλασίας εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 6 (Nienhaus και συν., 1993). Αργότερα η εμφάνιση του συνδρόμου συσχετίστηκε με την αντιμετάθεση τμημάτων στο χρωμόσωμα 6 (Narahara και συν., 1995).

Λεπτομερής γενετικός έλεγχος ατόμων που εμφάνισαν το σύνδρομο καθώς και των οικογενειών τους έδωσαν ακριβέστερες πληροφορίες για την θέση των μεταλλάξεων καθώς και των αντίστοιχων γονιδίων που τοπογραφικά βρίσκονται στις περιοχές αυτές. Η χαρτογράφηση του χρωμοσώματος 6 έδειξε διαγραφή και απώλεια φυσιολογικής αλληλουχίας στην θέση p21 (Mudlos και συν., 1995; Feldman και συν., 1995; Gelb και συν., 1995).

Στη περιοχή 6p21 εντοπίστηκαν τρία γονίδια, τα TCTE1, MUT και Cbfa1(Runx2), από τα οποία το γονίδιο του μεταγραφικού παράγοντα Cbfa1 θεωρήθηκε το πιο πιθανό για την παθογένεση της νόσου (Mudlos και συν., 1997). Βρέθηκαν διαφόρων τύπων μεταλλάξεις του χρωμοσώματος 6p21 που οδηγούν τελικά στην απώλεια δράσης του παράγοντα Cbfa1, υπεύθυνες για την εκδήλωση του συνδρόμου. Μελέτη ατόμων οικογενειών που εμφάνιζαν το σύνδρομο έδειξε μεγάλη εξατομικευμένη ποικιλομορφία ως προς την κλινική εκδήλωση των συμπτωμάτων του

genesis of the syndrome remained unknown for many decades, since no irregularities were observed in many cases concerning the clinical manifestations or no evidence of transmission from parents to offsprings were found (Marie and Sainton, 1962). Genetic studies of individuals from families bearing the syndrome, as well as experimental studies on transgenic mice gave new data regarding the syndrome's clinical manifestation and type of hereditary transmission (Mudlos, 1999).

ETIOLOGY-PATHOGENESIS

Cleidocranial dysplasia is a disorder with autosomal-dominant inheritance. Despite early findings that the disease was inherited in an autosomal dominant manner, studies of family members have shown that it is possible to have offsprings manifesting the disease from healthy parents. Recessive inheritance and mosaicism have also been reported (Goodman et al., 1975; Nienhaus et al., 1993; Zackai et al., 1997; Pal et al., 2007).

Initially it was suggested that the responsible gene for cleidocranial dysplasia is located on chromosome 6 (Nienhaus et al., 1993), while afterwards the appearance of the syndrome was correlated to transposition of segments in chromosome 6 (Narahara et al., 1995).

Detailed genetic screening of individuals manifesting the syndrome and their families gave detailed information for the location of the mutation as well as corresponding genes which were located in those areas. The mapping of chromosome 6 revealed deletion and loss of normal sequencing in position 21 (Mudlos et al., 1995; Feldman et al., 1995; Gelb et al., 1995).

Three genes were located in area 6p21, these are TCTE1, MUT and Cbfa1 (Run2), from which the gene for the transcription factor Cbfa1 was thought to be most likely responsible for the pathogenesis of the disease (Mudlos et al., 1997). Several types of mutations in chromosome 6p21 were found that eventually resulted in the inactivation of the Cbfa1 gene and are responsible for the manifestation of the syndrome. Studies of family members who had the syndrome revealed large individualized diversity regarding the clinical characteristics of the syndrome's symptoms; a finding that was attributed on the corresponding genotypic diversity (Mudlos et al., 1997; Baumert et al., 2005).

Sixteen different types of mutations on various areas of the gene Cbfa1 were detected and were correlated with the different clinical manifestations of the syndrome. In this manner, specific areas and sequences that are implicated in the appearance of mild clinical characteristics to severe skeletal manifestations as well as individualized dental anomalies were mapped in great detail.

Normal development and growth of the human skeleton is achieved through intramembranous and endochondral ossification processes. During intramembranous ossification, the corresponding bone develops through direct replacement of mesenchymal cell condensations by

συνδρόμου, εύρημα που αποδόθηκε στην αντίστοιχη γονοτυπική ποικιλομορφία (Mundlos και συν., 1997; Baumert και συν., 2005). Διαπιστώθηκαν δεκαέξι διαφορετικοί τύποι μεταλλάξεων διαφόρων περιοχών του γονιδίου *Cbfa1* οι οποίες συσχετίστηκαν με τις διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου. Έτσι, χαρτογραφήθηκαν με μεγαλύτερη λεπτομέρεια συγκεκριμένες περιοχές και αλληλουχίες που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση ήπιων κλινικών χαρακτηριστικών μέχρι βαριάς μορφής σκελετικές εκδηλώσεις καθώς και μεμονωμένων οδοντικών ανωμαλιών (Zhou και συν., 1999).

Η φυσιολογική διάπλαση και αύξηση του ανθρώπινου σκελετού πραγματοποιείται με τις διαδικασίες της ενδομεμβρανώδους και ενδοχόνδριας οστέωσης. Κατά την διαδικασία της ενδομεμβρανώδους οστέωσης, τα αντίστοιχα οστά σχηματίζονται απευθείας μέσω της αντικατάστασης του μεσεγχυματικού οστικού προπλάσματος από οστεοβλάστες και οστεοκύτταρα. Στην ομάδα αυτή ανήκουν τα οστά του θόλου του κρανίου και του προσώπου, τμήμα της κάτω γνάθου και των κλειδών. Ο υπόλοιπος σκελετός στο σύνολό του διαπλάθεται και αυξάνει μέσω της ενδοχόνδριας οστέωσης. Αδιαφοροποίητα μεσεγχυματικά κύτταρα δημιουργούν ομάδες και συμπυκνώσεις και διαφοροποιούνται σε χονδροβλάστες. Ακολουθεί ο πολλαπλασιασμός των χονδροβλαστών και η παραπάνω διαφοροποίησή τους σε χονδροκύτταρα, τα οποία σταδιακά διαφοροποιούνται και ωριμάζουν σε υπερτροφικά χονδροκύτταρα που έχουν την δυνατότητα να παράγουν κολλαγόνο τύπου 10a1. Κατά το τελικό στάδιο ωρίμανσης των υπερτροφικών χονδροκυττάρων, αυτά παρουσιάζουν την δυνατότητα να παράγουν οστεοποντίνη καθώς και αγγειογενετικούς παράγοντες. Τελικά, τα υπερτροφικά χονδροκύτταρα ωθούνται σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση) και στην περιοχή που καταλάμβαναν παρουσιάζεται ενασβεσίωση της μεσοκυττάριας ουσίας και εισροή αγγειακών και οστεοβλαστικών κυττάρων. Η παραπάνω οργανωμένη διαδικασία οδηγεί στον σχηματισμό της λεγόμενης "αυξητικής ζώνης" όπου μέσω της συγχρονισμένης διαφοροποίησης και ωρίμανσης των χονδροκυττάρων επιτελείται η ομαλή αύξηση των μακρών οστών (Inada και συν., 1999; Hall και συν., 2000; Takeda και συν., 2005).

Σε ιστολογική μελέτη της αυξητικής ζώνης από τις πλευρές και τα μακρά οστά εμβρύων με κλειδοκρανική δυσπλασία παρατηρήθηκε αποδιοργάνωση των χονδρικών κυτταρικών ζωνών. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των διαστάσεων της ζώνης υπερτροφίας και σημαντική μείωση των επιπέδων μοριακών παραγώγων όπως (α) του αγγειακού αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor), (β) της μεταλοπρωτεϊνικής θημέλιας ουσίας 13 (MMP13) και (γ) του κολλαγόνου τύπου 10a1, που παράγονται από τα χονδροκύτταρα της ζώνης αυτής. Η σημαντική μείωση των επιπέδων των παραπάνω μοριακών

osteoblasts and osteocytes. Bones of the cranial vault, the facial skeleton, parts of the mandible and clavicle belong in this group. The rest of the skeleton develops through endochondral ossification. Undifferentiated mesenchymal cells form condensations and differentiate into chondroblasts.

Chondroblasts proliferate and further differentiate into chondrocytes, which gradually mature into hypertrophic chondrocytes that have the ability to produce collagen type 10a1. During the final maturation stage, the hypertrophic chondrocytes develop the ability to produce osteopontin and angiogenic factors. Finally, the hypertrophic chondrocytes are induced into programmed cell death (apoptosis) and in the regions they occupied, calcification of the extracellular matrix as well as inflow of angiogenic and osteoblastic cells is observed. This organized procedure leads to the formation of the so called "growth plate" where the normal growth of the long bones is achieved through synchronized differentiation and maturation of chondrocytes (Inada et al., 1999; Hall et al., 2000; Takeda et al., 2005).

In histological studies of the growth plate from the ribs and long bones of infants with cleidocranial dysplasia, disorganization of the chondral cellular zone was observed. Specifically, a significant decrease in the dimensions of the hypertrophic zone and a significant decrease on the levels of the molecular factors namely a) vascular endothelial growth factor (VEGF), b) extracellular matrix metalloproteinase (MMP13) and c) collagen type 10a1 that are produced from the chondrocytes of this zone were observed. This significant reduction on the levels of the aforementioned molecular factors is responsible for the developmental and growth problems of the skeleton in patients with cleidocranial dysplasia (Zheng et al. 2005).

The importance of the factor *Cbfa1* (*Runx2*) on the development and growth of the bones was verified by experimental data where a mutation was induced on the gene. The homozygotic experimental animal subjects with inactivated *Cbfa1*^{-/-} (*Runx2*^{-/-}) gene died immediately after birth and demonstrated complete lack of bones owing to the absence of osteoblastic differentiation (Otto et al., 1997; Komori et al., 1997). Heterozygotic experimental animal subjects *Cbfa1*^{+/-} (*Runx2*^{+/-}) demonstrated similar symptoms to that of humans who suffer from cleidocranial dysplasia (Mundlos et al., 1997; Otto et al., 1997; Komori et al., 1997).

The abnormal process of osteoblastic differentiation was found responsible for the anomalies of bone development and growth. In particular, due to the insufficiency of transcription factor *Cbfa1* its target genes are not activated, namely the genes of osteocalcin (Sierra et al., 2003), VEGF, MMP13, collagen type 10a1, osteopontin (Zheng et al., 2005) and alkaline phosphatase (Shapiro, 1999), which in turn are characteristic cellular products of osteoblastic cells. Apart from the skeleton, the factor *Cbfa1* regulates gene expression of dental epithelium



Εικόνα 1. Αγόρι 13 ετών με κλειδοκρανιακή δυσπλασία.

Figure 1. Thirteen years old boy with cleidocranial dysplasia.

παραγόντων στους ασθενείς με κλειδοκρανιακή δυσπλασία προκαλεί προβλήματα στην διάπλαση και αύξηση των οστών (Zheng και συν., 2005).

Επιβεβαίωση της καταλυτικής σημασίας του παράγοντα Cbfa1 (Runx2) στην διάπλαση και αύξηση των οστών έδωσαν πειραματικά δεδομένα στα οποία έγινε πρόκληση μετάλλαξης στο παραπάνω γονίδιο. Τα ομόζυγα πειραματόζωα που είχαν πλήρη έλλειψη του γονιδίου Cbfa1 -/- (Runx2 -/-) πέθαιναν αμέσως μετά την γέννηση και παρουσίασαν πλήρη έλλειψη οστών λόγω απουσίας οστεοβλαστικής διαφοροποίησης (Otto και συν., 1997; Komori και συν., 1997). Τα ετερόζυγα πειραματόζωα Cbfa1 +/- (Runx2 +/-) παρουσίασαν συμπτωματολογία αντίστοιχη με αυτή των ανθρώπων που πάσχουν από κλειδοκρανιακή δυσπλασία (Mundlos και συν., 1997; Otto και συν., 1997; Komori και συν., 1997).

Οι ανωμαλίες διάπλασης και αύξησης των οστών βρέθηκε ότι οφείλονται κυρίως στην μη ομαλή διαδικασία της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών. Ειδικότερα, λόγω της ανεπάρκειας του μεταγραφικού παράγοντα Cbfa1 δεν γίνεται η απαιτούμενη ενεργοποίηση των γονιδίων στόχων του, δηλαδή των γονιδίων της οστεοκαλσίνης (Sierra και συν., 2003), VEGF, MMP13, κολληγόνου τύπου 10a1, οστεοποντίνης, (Zheng και συν., 2005) και αλκαλικής φωσφατάσης (Shapiro, 1999) τα οποία αποτελούν χαρακτηριστικά παράγωγα κυττάρων που ανήκουν αποκλειστικά στην οστεοβλαστική σειρά. Εκτός από τον οστικό σκε-

mesenchymal cells. In this manner its deficiency leads to the manifestation of the dental anomalies observed in patients with cleidocranial dysplasia or in the heterozygotic Cbfa1+/- transgenic animals (D'Souza et al., 1999; Zou et al., 2003).

The study of the cellular mechanisms of dental eruption on heterozygotic Cbfa1+/- test animal subjects revealed a decreased number of osteoclasts that contribute to normal resorption of the alveolar bone during tooth eruption. The decreased number of osteoclasts in patients with cleidocranial dysplasia leads to delayed eruption and increased number of impacted teeth (Yoda et al., 2004).

In conclusion, the deficiency of transcription factor Cbfa1 in cleidocranial dysplasia leads to a deregulation of the morphogenetic mechanisms of skeletal and dental development and growth.

CLINICAL CHARACTERISTICS

The clinical manifestations of cleidocranial dysplasia mainly involve partial development or complete absence of the clavicles, which is responsible for the appearance of narrow and tapered shoulders (Figure 1). The shoulders range of movement is usually increased, allowing the patient to bring his shoulders in front of his chest (Maw, 1978; Koch and Hammer, 1978; Golan et al., 2004; Suba et al., 2005).

The cranial width is increased due to the delayed or even absent sutural and fontanel closure of the cranial vault. Swelling and projection of the frontal bone is observed with exostosis found on the orbital roof, swelling of the temporal bones and generalized widening of the cranial vault disproportionate to the corresponding deficient growth of the facial bones is observed. Common clinical characteristics of patients with cleidocranial dysplasia are deficient growth of the midface, the sinuses, the zygomatic and nasal bones, recession of the nasal bridge, wide alar base, small maxilla in all dimensions, narrow and deep palate and finally decreased lower facial height. The overall hypoplastic maxilla combined with the direction of mandibular condylar growth and its anterior rotation give the impression of a relative or actual mandibular prognathism (Dan et al., 1980; Jensen et al., 1995; Kreiborg et al., 1999; Golan et al., 2003).

Developmental problems of the long bones are expressed through the patients' short stature. Dysplasias of the fingers and curved nails are observed (Figure 2) (Jarvis et al., 1974; Tyndal et al., 1983; Kaplan et al., 1991; Mundlos et al., 1997; Cooper et al., 2001).

Problems in the number and eruption of teeth are usually present (Kreiborg et al., 1999; Shen, 2000). The formation and eruption of deciduous teeth is normal. However, significant problems are observed on the permanent dentition, that are demonstrated by delayed eruption of permanent teeth. Usually, the first molars and the mandibular incisors erupt normally. The delayed eruption



Εικόνα 2. Δυσπλασία στα οστά των δακτύλων και κυρτότητα στα νύχια.

Figure 2. Dysplasia on the bones of the fingers and curving of the nails.

λιετό, ο παράγοντας *Cbfa1* ρυθμίζει την έκφραση γονιδίων στα μεσεγχυματικά κύτταρα του οδοντικού επιθηλίου. Έτσι η ανεπάρκειά του οδηγεί στην εκδήλωση των οδοντικών ανωμαλιών που παρατηρούνται σε ασθενείς με κλειδοκρανική δυσπλασία ή στα ετερόζυγα *Cbfa1* +/- πειραματόζωα (D'Souza και συν., 1999; Ζου και συν., 2003).

Η μελέτη του κυτταρικού μηχανισμού της οδοντικής ανατολής σε ετερόζυγα *Cbfa1* +/- πειραματόζωα έδειξε μειωμένο αριθμό οστεοκλαστών, οι οποίοι συμβάλλουν στην ομαλή απορρόφηση της φατνιακής ακρολοφίας για την ανατολή των δοντιών. Η μείωση του αριθμού των οστεοκλαστών σε ασθενείς με κλειδοκρανική δυσπλασία οδηγεί σε καθυστέρηση ανατολής και σημαντικού βαθμού εγκλεισμό των δοντιών τους (Yoda και συν., 2004).

Συμπερασματικά, η έλλειψη του μεταγραφικού παράγοντα *Cbfa1* στην κλειδοκρανική δυσπλασία οδηγεί στην διαταραχή των μορφογενετικών μηχανισμών διάπλησης και αύξησης του σκελετού και των δοντιών.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Οι κλινικές εκδηλώσεις της κλειδοκρανικής δυσπλασίας αφορούν κυρίως την ατελή διάπληση ή πλήρη έλλειψη των κλειδών, η οποία είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση στενών και με κλίση προς τα κάτω ωμών (Εικόνα 1). Το εύρος των κινήσεων των ωμών είναι συχνά αυξημένο επιτρέποντας στον ασθενή να συμπλησιάσει τους ώμους του μπροστά από το θώρακα (Maw, 1978; Koch και Hammer, 1978; Golan και συν., 2004; Suba και συν., 2005).

Το εύρος της κεφαλής είναι αυξημένο λόγω της καθυστέρησης ή ακόμη και μη σύγκλησης των ραφών και των

of the maxillary central incisors is usually the cause for seeking treatment. Radiographic examination reveals the presence of a large number of supernumerary teeth. The appearance of supernumerary teeth is common in the area of the maxillary incisors as well as in the areas of the maxillary and mandibular canines and premolars. The presence of supernumerary teeth not only obstructs eruption and produces impaction of permanent successor teeth but also leads to morphological dysplasias of the crowns and more commonly the roots of the permanent teeth due to deficiency of sufficient space for proper development. In rare cases the presence of supernumerary teeth may not be a clinical characteristic of the syndrome; in contrast, sometimes congenital absence of some teeth is observed (Jensen and Kreiborg, 1990; Richardson and Deussen, 1994). An important finding during clinical examination that may significantly contribute to the timely diagnosis of the syndrome is the presence of spacing among the mandibular permanent incisors and the eruption of the second permanent molars while the rest of the dentition is still deciduous.

DIAGNOSTIC INFORMATION

The delay of permanent teeth eruption usually drives the patients to seek treatment since the syndrome can remain undiagnosed until relatively old age or may have been previously misdiagnosed, because of findings similar to other syndromes. Inspection of a panoramic radiograph reveals the presence of supernumerary and impacted teeth (Figure 3).

Quantitative measurements and qualitative assessment of the cranial and facial structures in relation to the growth and development of bones and sutures can be obtained through the lateral and frontal cephalometric radiographs. In the lateral and frontal radiographs secondary ossification centres are observed inside the sutures in addition to others dispersed on the surface of the cranial vault and mastoid notches. The characteristic radiological image of alternating density radiolucent and radioopaque areas is established in this way (Figures 4a, 4b) (Jensen and Kreiborg, 1993; Jensen, 1994).

Studies on lateral cephalometric x-rays of patients with cleidocranial dysplasia revealed significantly reduced length of the anterior and posterior cranial base as well as reduced angle of flexure when compared to normal subjects (Kreiborg et al., 1981). In addition, increased horizontal mandibular growth was found, attributed either to deficient vertical maxillary growth (Ishi et al., 1998), or to increased length of the body of the mandible and a small cranial base (Richardson and Deussen, 1994). Qualitative control of the cranial base structures demonstrated an increased angulation of the clivus and decreased dimensions of the hypophyseal fossa. Furthermore, significant vertical growth of the mandibular condyle and anterior rotation of the mandible in relation to the cranial base was observed.



Εικόνα 3. Πανοραμική ακτινογραφία.

Figure 3. Panoramic radiograph.

πηγών των οστών του θόλου του κρανίου. Παρατηρείται διόγκωση και προβολή του μετωπιαίου οστού με εξοστώσεις στην οροφή των οφθαλμικών κόγχων, διογκώσεις των κροταφικών οστών και γενικότερα διεύρυνση του θόλου δυσανάλογη με την αντίστοιχη ελλιπή αύξηση των οστών του προσώπου. Κλινικό χαρακτηριστικό των ασθενών με κλειδοκρανιακή δυσπλασία αποτελεί η υποπλασία του μέσου προσώπου, των παραρρινικών κόλπων, των ζυγωματικών και ρινικών οστών, υποχώρηση της γέφυρας της ρινός, πλατιά βάση της ρινός, μικρή άνω γνάθος σε όλες τις διαστάσεις, στενή και υψηλή υπερώα και τέλος μειωμένο πρόσθιο ύψος προσώπου. Η συνολικά υποπλαστική άνω γνάθος σε συνδυασμό με την κατεύθυνση της αύξησης του κονδύλου της κάτω γνάθου και την πρόσθια στροφή της δίνουν την εικόνα σχετικού ή πραγματικού προγναθισμού της κάτω γνάθου (Dann και συν., 1980; Jensen και συν., 1995; Kreiborg και συν., 1999; Golan και συν., 2003).

Προβλήματα διάπλασης στα μακρά οστά εκδηλώνονται με βραχύ ανάστημα των ασθενών. Παρατηρούνται δυσπλασίες στα οστά δακτύλων των άκρων και κυρτότητα στα νύχια (Εικόνα 2) (Jarvis και συν., 1974; Tyndal και συν., 1983; Kaplan και συν., 1991; Mundlos και συν., 1997; Cooper και συν., 2001).

Προβλήματα εμφανίζονται στον αριθμό και την ανατολή των δοντιών (Kreiborg και συν., 1999; Shen, 2000). Η διάπλαση και ανατολή των νεογιλών δοντιών πραγματοποιείται συνήθως χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα και αποκλίσεις από το φυσιολογικό. Ωστόσο, παρατηρούνται σημαντικά προβλήματα στον μόνιμο οδοντικό φραγμό που εκδηλώνονται με καθυστέρηση ανατολής των μόνιμων δοντιών. Οι πρώτοι μόνιμοι γομφίοι και οι κάτω μόνιμοι τομείς συνήθως είναι τα δόντια που ανατέλλουν φυσιολογικά. Η καθυστέρηση ανατολής των άνω μόνιμων τομέων, που οδηγεί τους ασθενείς στο να αναζητήσουν θεραπεία καταδεικνύει κατόπιν ακτινογραφικού ελέγχου την ύπαρξη

Normal bone resorption at the mandibular angle and anterior surface of the ramus was not observed. The differences on the osseous structures were attributed to changes in the process of resorption and apposition of bone during development (Kreiborg et al., 1981).

Radiologic control of the chest reveals aplasia or incomplete development of the clavicles (Figure 5). Upper and lower abdominal x-rays reveal problems in the development and calcification of the pelvic bones and pubic symphysis (Jarvis and Keats, 1974).

Significant additional information for the accurate topographic representation of the skeletal structures and teeth can be obtained though computer tomography and three dimensional imaging (Kreiborg et al., 1999; McNamara et al., 1999; Shen, 2000).

Since large individual variation exists regarding the manifestation of the symptoms, absolute verification of the syndrome's presence and clear differential diagnosis in relation to other syndromes can be given only by means of genetic control of the patient and the family (Mundlos et al., 1997; Mundlos et al., 1999; Golan et al., 2002; Pal et al., 2007).

TREATMENT APPROACH

Since patients with cleidocranial dysplasia seek treatment mainly for the dental problems, the dental community has tried for decades to develop therapeutic protocols which improve and rehabilitate the functional and aesthetic problems of the patients. Numerous treatment approaches have been expressed for correct rehabilitation, which illustrates the sporadic notions that treating dentists may have. The evolution of dental specialties demonstrated that it is essential to have an organized treatment approach for these patients, by a group of specialists, where each one can contribute with his expertise for the best treatment outcome.

Initially, the dentists treated the patients with cleidocranial dysplasia using conventional prosthetic restorations.



Εικόνα 4. (Α) Πλάγια κεφαλομετρική ακτινογραφία (Β) Οπισθοπρόσθια κεφαλομετρική ακτινογραφία.

Figure 4. (A) Lateral cephalometric radiograph (B) Postero-anterior cephalometric radiograph.

σημαντικού αριθμού υπεραρίθμων δοντιών. Η εμφάνιση των υπεραρίθμων δοντιών είναι συχνότερη στην περιοχή των άνω τομέων και στις περιοχές των άνω και κάτω κυνοδόντων και προγομφίων. Η παρουσία των υπεραρίθμων δοντιών εκτός από την παρεμπόδιση της ανατολής και τον τελικό εγκλεισμό που προκαλεί στα μόνιμα διάδοχα δόντια, οδηγεί και σε μορφολογικές δυσπλασίες της μύλης και συχνότερα της ρίζας των μονίμων δοντιών λόγω της έλλειψης επαρκούς χώρου για διάπλωση. Σε σπάνιες περιπτώσεις η παρουσία υπεραρίθμων δοντιών είναι δυνατό να μην αποτελεί κλινικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου. Αντίθετα, κάποιες φορές υπάρχει ακόμη και συγγενής έλλειψη κάποιων δοντιών (Jensen και Kreiborg, 1990; Richardson και Deussen, 1994). Σημαντική συμβολή στην έγκαιρη διάγνωση του συνδρόμου αποτελεί η κατά την κλινική εξέταση παρατήρηση της ύπαρξης διαστημάτων μεταξύ των μονίμων κάτω τομέων και η ανατολή των δεύτερων μονίμων γομφίων ενώ ταυτόχρονα ο υπόλοιπος φραγμός είναι νεογιλός (Golan και συν., 2004).

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η καθυστέρηση της ανατολής των μονίμων δοντιών οδηγεί συχνά τους ασθενείς στην αναζήτηση θεραπείας καθώς το σύνδρομο μπορεί να μείνει είτε αδιάγνωστο μέχρι σχετικά μεγάλη ηλικία ή ακόμη και να έχει προηγηθεί λάθος διάγνωση λόγω της συνύπαρξης κοινών συμπτωμάτων με άλλα σύνδρομα. Ο ακτινολογικός έλεγχος με ορθοπαντομογράφημα αποκαλύπτει την παρουσία των υπεραρίθμων και έγκλειστων δοντιών (Εικόνα 3). Στη συνέχεια μέσω της πλάγιας και οπισθοπρόσθιας κεφα-

In this manner, assuming that all the impacted teeth can potentially create extensive odontogenic cysts and bone defects, they went through extractions of all impacted teeth and then prosthetic rehabilitation through partial or complete dentures (Douglas and Greene, 1969; Winther and Khan, 1972). Other dentists, taking into consideration the formation of extensive bone defects in addition to the severity of the surgical extraction of all permanent teeth considered that a more conservative approach of patients with cleidocranial dysplasia would be sounder. They used partial dentures with sufficient stability and retention as a result of the surgically intact alveolar bone. The presence of impacted teeth inhibited further osseous resorption and their extraction was performed only in case they were responsible for the formation of cysts (Kelly and Nakamoto, 1974). In other cases, surgical exposure of impacted teeth combined with orthodontic traction was applied. Eruption of some impacted teeth with favourable positions was assisted which in turn contributed to the retention of prosthetic restorations (Hitchin and Fairley, 1974; Weintraub and Yalisove, 1978).

However, another surgical approach of patients with cleidocranial dysplasia has been suggested, where all supernumerary teeth are extracted and surgical auto-transplantation of permanent teeth in favourable positions is performed (Becker, 1998).

The low prognosis of the surgical approach and the problems of conventional prosthetic restorations, since relining or even replacement of the partial or complete dentures may be needed several times during the patient's life, led to a combined treatment of surgical and orthodontic rehabilitation (Becker, 1998).



Εικόνα 5. Ακτινογραφία θώρακα

Figure 5. Chest radiograph.

λομετρικής ακτινογραφίας μπορούν να γίνουν τόσο ποσοτικές μετρήσεις όσο και ποιοτική αξιολόγηση των δομών του κρανίου και του προσώπου σε επίπεδο αύξησης και διάπλασης οστών και ραφών. Στην πλάγια και οπισθοπρόσθια κεφαλομετρική ακτινογραφία παρατηρούνται δευτερογενή κέντρα οστέωσης εντός των ραφών καθώς και διάσπαρτα στη επιφάνεια των οστών του θόλου του κρανίου και των μαστοειδών αποφύσεων. Με τον τρόπο αυτό δίνεται χαρακτηριστική ακτινολογική εικόνα με εναλλασσόμενης πυκνότητας ακτινοδιαυγάσεις και σκιάσεις (Εικόνες 4α, 4β) (Jensen και Kreiborg, 1993; Jensen, 1994).

Μελέτες σε πλάγιες κεφαλομετρικές ακτινογραφίες ασθενών με κλειδοκρανική δυσπλασία έδειξαν σημαντικά μειωμένο μήκος πρόσθιας και οπίσθιας βάσης του κρανίου καθώς και μειωμένη γωνία κάμψης σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα (Kreiborg και συν., 1981). Ακόμα βρέθηκε αυξημένη οριζόντια αύξηση της κάτω γνάθου που έχει αποδοθεί είτε στην έλλειψη κατακόρυφης αύξησης της άνω γνάθου (Ishi και συν., 1998), είτε σε αυξημένο μήκος του σώματος της κάτω γνάθου και σε μικρή κρανιακή βάση (Richardson και Deussen, 1994). Ποιοτικός έλεγχος της μορφολογίας των δομών της βάσης του κρανίου έδειξε σημαντική κάμψη του αποκλίματος και μικρές διαστάσεις του βόθρου της υπόφυσης. Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντική κατακόρυφη αύξηση του κονδύλου της κάτω γνάθου και συνολική πρόσθια στροφή της κάτω γνάθου σε σχέση με την πρόσθια βάση του κρανίου. Δεν παρατηρήθηκε η φυσιολογική απορρόφηση

Even in the cases where a combined surgical and orthodontic treatment is performed, different methods as well as different timing of intervention have been suggested. Surgical extraction of all supernumerary teeth and of all deciduous teeth with delayed exfoliation has been proposed. During the same surgical session, which takes place in a hospital under general anaesthesia, the impacted permanent teeth are exposed and surgical cement-dressing is placed. Periodic replacement of the surgical cement follows in order to preserve hygiene, until the completion of secondary intension healing. In this manner, osseous bridge formation and covering of teeth with gummy soft tissue is avoided. Moreover, small spontaneous eruption of some teeth is permitted and secure bonding of fixed appliances in a second phase without presence of blood in the field is allowed (Richardson and Swinson, 1987; Behlfelt, 1987).

In contrast to the previous method, a gradual therapeutic approach of patients according to their dental age and root formation of the impacted teeth has been suggested. In this case, the supernumerary and deciduous teeth are extracted and the impacted permanent upper incisors are exposed, since the lower permanent incisors usually erupt normally. Bonding of orthodontic fixed appliances follows and orthodontic traction for proper incisor alignment in the dental arch is initiated. During the first phase of orthodontic treatment, where proper axial inclinations are given and sufficient incisor exposure in relation to the upper lip is established, time is given for root formation of permanent posterior teeth by 2/3 and specifically the permanent canines and premolars. In this stage, extractions of the deciduous canines and molars, and supernumerary teeth in the region are performed and the permanent canines and premolars are exposed. Bonding takes place either at the time of operation where suturing of the surgical site follows (Becker et al., 1997) or in a second phase after healing by secondary intension is completed (Smylski et al., 1974; Hall and Hyland, 1978).

The large number and some times the broad area of surgical procedures combined with the prolonged orthodontic treatment time can potentially produce a series of problems and complications during the different stages of treatment. Trauma to the dental follicles of impacted teeth can be provoked during surgical manipulations (Brin et al., 1984; BenBassat et al., 1985). The premature partial removal of the dental follicle surrounding the impacted teeth brings them in contact with the surrounding hard and soft tissues. This contact, if not followed by orthodontic traction can lead to ankylosis or resorption of the root and crown of those teeth (Kohavi et al., 1984). Moreover, when attempting to extract supernumerary teeth and in the same time sufficiently expose impacted teeth, large bony defects can develop. Consequently, the impacted teeth present deficient periodontal support during active forced eruption which predisposes to future periodontal problems

ση οστού στην γωνία της κάτω γνάθου και στην πρόσθια επιφάνεια του κλάδου της. Οι διαφορές στις οστικές δομές αποδόθηκαν σε αλλαγές της διαδικασίας απορρόφησης και εναπόθεσης οστού κατά την διάπλαση (Kreiborg και συν., 1981).

Ο ακτινολογικός έλεγχος του θώρακα αποκαλύπτει την απλασία ή ατελή διάπλαση των κλειδών (Εικόνα 5). Ακτινογραφία της άνω και κάτω κοιλίας φανερώνει προβλήματα στην διάπλαση και ενασβεστίωση των οστών της λεκάνης και της νβικής σύμφυσης (Jarvis και Keats, 1974).

Σημαντικές συμπληρωματικές πληροφορίες για την τοπογραφική κατανομή για τη κατά το δυνατό καλύτερη απόδοση της πραγματικής εικόνας των σκελετικών δομών καθώς και των δοντιών των ασθενών μπορούν να ληφθούν με την χρήση αξονικής τομογραφίας και τρισδιάστατης απεικόνισης (Kreiborg και συν., 1999; McNamara και συν., 1999; Shen, 2000).

Καθώς υπάρχει μεγάλη εξατομικευμένη ποικιλομορφία ως προς την εκδήλωση των συμπτωμάτων, πλήρης επιβεβαίωση της ύπαρξης του συνδρόμου και σαφής διαφορική διάγνωση σε σχέση με άλλα σύνδρομα μπορεί να δοθεί με γενετικό έλεγχο του ασθενή και της οικογένειας (Mundlos και συν., 1997; Mundlos και συν., 1999; Golan και συν., 2002; Pal και συν., 2007).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Καθώς για τους ασθενείς με κλειδοκρανική δυσπλασία τα οδοντικά προβλήματα αποτελούν τον σημαντικότερο λόγο αναζήτησης οδοντιατρικής περίθαλψης, ο οδοντιατρικός κόσμος προσπάθησε εδώ και δεκαετίες να αναπτύξει θεραπευτικά πρωτόκολλα που βελτιώνουν και αποκαθιστούν, κατά το δυνατόν, τα λειτουργικά και αισθητικά προβλήματα των ασθενών. Για την επίτευξη των στόχων ορθής αποκατάστασης των οδοντικών προβλημάτων έχουν διατυπωθεί πολλές θεραπευτικές προσεγγίσεις, οι οποίες αντικατοπτρίζουν την μεμονωμένη αντίληψη που μπορεί να φέρουν οι θεράποντες οδοντίατροι. Η ανάπτυξη των οδοντιατρικών ειδικοτήτων κατέδειξε ότι είναι απαραίτητη η οργανωμένη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών από ομάδα ειδικών, όπου ο καθένας μπορεί να συμβάλει με τις εξειδικευμένες γνώσεις για την επίτευξη του καλύτερου θεραπευτικού αποτελέσματος.

Αρχικά, οι οδοντίατροι θέραπευαν τους ασθενείς με κλειδοκρανική δυσπλασία χρησιμοποιώντας συμβατικές προσθετικές αποκαταστάσεις. Έτσι, θεωρώντας ότι όλα τα έγκλειστα δόντια μπορούν δυναμικά να δημιουργήσουν εκτεταμένες οδοντογενείς κύστες και οστικές καταστροφές, προέβαιναν σε εξαγωγές όλων των έγκλειστων μονίμων δοντιών και στην συνέχεια σε προσθετική αποκατάσταση με ολικές ή μερικές οδοντοστοιχίες (Douglas και Greene, 1969; Winther και Khan, 1972). Έχοντας υπ'

(Kohavi et al., 1984).

During orthodontic treatment, proper anchorage is of great significance. For this reason, casted lingual and palatal arches are fabricated, additionally reinforced by heavy wires welded on the buccal surfaces of the molar bands. More specifically, the wires are welded after they have been inserted in the headgear tubes of the upper molar bands and the lip bumper tubes of the lower molar bands respectively. On the maxillary heavy wires, hooks similar to the ones used for intermaxillary fixation are welded which are used for traction of the impacted teeth (Becker et al., 1997). In some cases bonding of orthodontic appliances on deciduous molars and canines is necessary for anchorage reinforcement during alignment of the upper incisors (Angle and Rebellato, 2005).

CONCLUSIONS

Cleidocranial dysplasia is a rare congenital disorder of growth and development of the bones. Inactivation of the transcription factor Cbfa1 is responsible for the pathogenesis of the syndrome. This factor regulates morphogenetic mechanisms of growth and development of the skeleton, as well as gene expression in the mesenchymal cells of dental epithelium. In this manner, its deficiency leads to manifestation of dental anomalies related to delayed eruption and impaction of the permanent teeth of patients with cleidocranial dysplasia.

Clinical characteristics of cleidocranial dysplasia are primarily the incomplete development or complete absence of the clavicles, projection of the frontal bone, hypoplasia of the midface, delayed eruption of permanent teeth.

Diagnostic means are the panoramic, lateral and postero-anterior cephalometric radiograph, as well as the chest and the upper and lower abdominal radiograph. The use of Computer Tomography and 3D imaging can potentially provide additional information and attribute better images of skeletal structures and teeth. Absolute verification of the presence of cleidocranial dysplasia can be achieved only by genetic control of the patient.

The successful treatment of patients with cleidocranial dysplasia requires good collaboration of dental specialties. Principal treatment goal should be the levelling of permanent teeth in both dental arches, ensuring the integrity of dental and periodontal tissues. The appropriate functional rehabilitation, accompanied by a successful aesthetic rehabilitation of the teeth and face, significantly contributes to the overall improvement of the patients self esteem and satisfaction.

References

- Angle AD, Rebellato J. Dental team management for a patient with Cleidocranial dysostosis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2005;128:110-7.
- Baumert U, Golan I, Redlich M, Akin J-, Müssig D. Cleidocranial

όψη την δημιουργία μεγάλων οστικών ελλειμμάτων καθώς και την μεγάλη βαρύτητα της χειρουργικής αφαίρεσης όλων των μονίμων εγκλιείστων δοντιών, θεωρήθηκε από άλλους θεράποντες οδοντιάτρους σωστότερη η πιο συντηρητική θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με κλειδοκρανιακή δυσπλασία. Χρησιμοποίησαν την κατασκευή κινητών οδοντοστοιχιών των οποίων η σταθερότητα και η συγκράτηση ήταν επαρκείς λόγω των ανέπαφων χειρουργικά φατνιακών ακρολοφιών. Η παρουσία έτσι των εγκλιείστων δοντιών απέτρεπε την παραπάνω οστική απορρόφηση και η αφαίρεσή τους γινόταν μόνο σε περιπτώσεις που αυτά ευθύνονταν για την δημιουργία κύστεων (Kelly και Nakamoto, 1974). Σε άλλες περιπτώσεις εφαρμόστηκε η χειρουργική αποκάλυψη δοντιών και συνδυασμός με ορθοδοντική θεραπεία. Έτσι, υποβοηθήθηκε η ανατολή κάποιων εγκλιείστων δοντιών που βρισκότουσαν σε ευνοϊκές θέσεις και τα οποία στην συνέχεια συνέβαλλαν στην στήριξη των προσθετικών αποκαταστάσεων που τοποθετήθηκαν στους ασθενείς (Hitchin και Fairley, 1974; Weintraub και Yalisove, 1978).

Ωστόσο, έχει προταθεί μια ακόμη χειρουργική προσέγγιση των ασθενών με κλειδοκρανιακή δυσπλασία και στην περίπτωση αυτή γίνεται αφαίρεση όλων των υπεράριθμων δοντιών και χειρουργική αυτομεταμόσχευση των μονίμων δοντιών στις επιθυμητές θέσεις (Becker, 1998). Η μειωμένη πρόγνωση της μεμονωμένης χειρουργικής προσέγγισης ή της χρήσης συμβατικών προσθετικών αποκαταστάσεων, καθώς πρέπει να γίνεται επανεφαρμογή ή ακόμη και αντικατάσταση των μερικών ή ολικών οδοντοστοιχιών αρκετές φορές κατά την διάρκεια της ζωή των ασθενών, οδήγησε στην συνδυασμένη θεραπεία χειρουργικής και ορθοδοντικής αποκατάστασης (Becker, 1998).

Ακόμη όμως και στις περιπτώσεις όπου γίνεται συνδυασμένη χειρουργική και ορθοδοντική θεραπεία έχουν προταθεί διαφορετικές μέθοδοι παρέμβασης καθώς και χρονικής στιγμής που επεμβαίνουν οι θεράποντες. Έτσι, έχει προταθεί η εφάπαξ χειρουργική αφαίρεση όλων των νεογιλών δοντιών που παραμένουν πέραν του δέοντος στην στοματική κοιλότητα καθώς και όλων των υπεράριθμων δοντιών. Στην ίδια χειρουργική συνεδρία, η οποία επιτελείται σε νοσοκομειακές συνθήκες και κάτω από γενική αναισθησία, γίνεται η αποκάλυψη των εγκλιείστων μονίμων δοντιών και τοποθετείται χειρουργική κονία. Ακολουθούν περιοδικές αλλαγές της χειρουργικής κονίας για λόγους υγιεινής, έως ότου ολοκληρωθεί η επούληση κατά δεύτερο σκοπό. Με τον τρόπο αυτό αποφεύγεται η δημιουργία οστικής γέφυρας ή η κάλυψη των δοντιών από τους μαλθακούς ιστούς των ούλων. Επίσης, επιτρέπεται η έστω και μικρή αυθόρμητη ανατολή κάποιων δοντιών καθώς και η άνετη σε δεύτερη φάση συγκόλληση πάγιων ορθοδοντικών συσκευών, χωρίς την παρουσία αίματος στο πεδίο (Richardson και

dysplasia : molecular genetic analysis and phenotypic-based description of a Middle European patient group. *Am J Med Genet* 2005;139A:78-85.

- Becker A. Cleidocranial dysplasia. In: Becker A, ed. *The orthodontic treatment of impacted teeth*. Saint Louis: Mosby, 1998:199-229.
- Becker A, Shteyer A, Bimstein E, Lustmann J. Cleidocranial dysplasia: Part 2- Treatment protocol for the orthodontic and surgical modality. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997;111:173-83.
- Behlfelt K. Cleido-cranial dysplasia: Diagnosis and treatment concept. (Abstract) *Trans Eur Orthod Soc* 1987;63:25.
- BenBassat Y, Brin I, Fuks I, Zilbermann Y. Effect of trauma to the primary incisors on permanent successors in different developmental stages. *Pediatr Dent* 1985;7:37-44.
- Brin I, BenBassat Y, Fuks I, Zilbermann Y. Trauma to the primary incisors and its effect on the permanent incisors. *Pediatr Dent* 1984;6:78-82.
- Cooper SC, Flaitz CM, Johnston DA, Lee B, Hecht JT. A natural history of cleidocranial dysplasia. *Am J Med Genet* 2001;104:1-6.
- D'Souza RN, Aberg T, Gaikwad J, Cavender A, Owen M, Karsenty G, Thesleff I. Cfa1 is required for epithelial-mesenchymal interactions regulating tooth development in mice. *Development* 1999;126:2911-20.
- Dann JJ, Crump P, Ringenberg QM. Vertical maxillary deficiency with cleidocranial dysplasia. Diagnostic findings and surgical orthodontic correction. *Am J Orthod* 1980;78:564-74.
- Douglas BL, Greene HJ. Cleidocranial dysostosis: report of case. *J Oral Surg* 1969;27:41-3.
- Feldman GJ, Robin NH, Brueton LA, Robertson E, Thompson EM, Siegel-Bartelt J, Gasser DL, Bailey LC, Zackai EH, Muenke M. A gene for cleidocranial dysplasia maps to the short arm of chromosome 6. *Am J Hum Genet* 1995;56:938-43.
- Gelb BD, Cooper E, Shevell M, Desnick RJ. Genetic mapping of the cleidocranial dysplasia (CCD) locus on chromosome 6p21 to include a microdeletion. *Am J Med Genet* 1995;58:200-5.
- Golan I, Baumert U, Hrala BP, Müssig D. Dentomaxillofacial variability of cleidocranial dysplasia: clinicoradiological presentation and systematic review. *Dentomaxillofac Radiol* 2003;32:347-54.
- Golan I, Baumert U, Hrala BP, Müssig D. Early craniofacial signs of cleidocranial dysplasia. *Int J Pediatr Dent* 2004;14:49-53.
- Golan I, Baumert U, Wagener H, Dauwerse J, Preising M, Lorenz B, Niederdelmann H, Müssig D. Atypical expression of cleidocranial dysplasia: clinical and molecular-genetic analysis. *Orthod Craniofac Res* 2002;5:243-49.
- Goodman RM, Tadmor R, Zaritsky A, Becker SA. Evidence for an autosomal recessive form of cleidocranial dysostosis. *Clin Genet* 1975;8:2-29.
- Gorlin RJ, Gohen MM Jr, Hennekam RCM. Syndromes affecting bone: Other skeletal dysplasias. Cleidocranial dysplasia. In: Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Hennekam RCM, eds. *Syndromes of the head and neck*. Ed. 2, New York: oxford University Press, 2001:306-10.
- Hall BK, Miyake T. All for one and one for all: condensations and the initiation of skeletal development. *Bioessays* 2000;22:138-47.
- Hall RK, Hyland AL. Combined surgical and orthodontic treatment of the oral abnormalities in children with Cleidocranial dysplasia

Swinson, 1987; Behlfelt, 1987).

Σε αντίθεση με την παραπάνω μέθοδο, έχει προταθεί η σταδιακή αντιμετώπιση των ασθενών, ανάλογα με την οδοντική ηλικία τους και το στάδιο διάπλασης των ριζών των εγκλείστων δοντιών. Στις περιπτώσεις αυτές, γίνεται αφαίρεση των νεογιλών και υπεράριθμων δοντιών και αποκάλυψη των μόνιμων εγκλείστων κυρίως άνω τομέων, καθώς οι κάτω τομείς συνήθως ανατέλλουν φυσιολογικά. Ακολουθεί συγκόλληση παγίων ορθοδοντικών συσκευών και έναρξη ορθοδοντικής έλξης για την διευθέτηση των τομέων εντός των οδοντικών τόξων. Κατά την διάρκεια της πρώτης φάσης της ορθοδοντικής θεραπείας, στην οποία αποκαθίστανται η σωστή αξονική κλίση και η επαρκής προβολή των άνω τομέων σε σχέση με το άνω χείλος, δίνεται η χρονική δυνατότητα για να διαπλάσσουν κατά τα 2/3 οι ρίζες των μόνιμων οπίσθιων δοντιών και συγκεκριμένα των μόνιμων κυνοδόντων και προγομφίων. Στο στάδιο αυτό γίνεται η χειρουργική αφαίρεση των νεογιλών κυνοδόντων και γομφίων, των υπεράριθμων δοντιών της περιοχής και η αποκάλυψη των μόνιμων κυνοδόντων και προγομφίων. Η συγκόλληση των πάγιων ορθοδοντικών συσκευών επιλέγεται να γίνει είτε ταυτόχρονα με την χειρουργική αποκάλυψη των μόνιμων δοντιών και ακολουθεί συρραφή του τραύματος (Becker και συν., 1997) είτε σε δεύτερη φάση μετά από επούλωση κατά δεύτερο σκοπό (Smylski και συν., 1974; Hall και Hyland, 1978).

Ο σημαντικός αριθμός και κάποιες φορές η εκτεταμένη έκταση των χειρουργικών επεμβάσεων σε συνδυασμό με το μακροχρόνιο της ορθοδοντικής θεραπείας είναι δυνατόν να δημιουργήσουν σειρά από προβλήματα και επιπλοκές στα διάφορα στάδια της θεραπείας. Τραυματισμός των οδοντικών σπερμάτων των εγκλείστων δοντιών μπορεί να προκληθεί κατά την διάρκεια των χειρουργικών χειρισμών (Brin και συν., 1984; BenBassat και συν., 1985). Η πρόωρη αφαίρεση τμήματος του οδοντικού σπέρματος που περιβάλλει τα εγκλείστα δόντια τα φέρνει σε επαφή με τους περιβάλλοντες σκληρούς και μαλακούς ιστούς. Η επαφή αυτή, εάν δεν ακολουθηθεί με ενεργή προσπάθεια για υποβοήθηση της ανατολής των δοντιών με την εφαρμογή ορθοδοντικών δυνάμεων, είναι δυνατό να οδηγήσει σε αγκύλωση ή απορρόφηση της ρίζας και της μύλης των δοντιών αυτών (Kohavi και συν., 1984). Επίσης, κατά την προσπάθεια αφαίρεσης των υπεράριθμων δοντιών ταυτόχρονα με την προσπάθεια επαρκούς αποκάλυψης των εγκλείστων δοντιών, μπορούν να προκαλέσουν μεγάλες οστικές βλάβες και οστικά ελλείμματα. Έτσι, τα εγκλείστα δόντια παρουσιάζουν ελλιπή περιοδοντική στήριξη κατά το στάδιο της ενεργά υποβοηθούμενης ανατολής τους γεγονός που προδιαθέτει και μελλοντικά περιοδοντολογικά προβλήματα (Kohavi και συν., 1984).

Κατά την διάρκεια της ορθοδοντικής θεραπείας, ιδιαίτερη βαρύτητα πρέπει να δίνεται στην σωστή στήριξη. Για

sia. *Int J Oral Surg* 1978;7:267-73.

- Hitchin AD, Fairley JM. Dental management in cleidocranial dysostosis. *Br J Oral Surg* 1974;12:46-55.
- Inada M, Yasui T, Nimura S, Miyake S, Deguchi K, Himero M, Sato M, Yamagiwa H, Kimura T, Yashui N, Ochi T, Endo N, Kitamura Y, Kishimoto T, Komori T. Maturational disturbance of chondrocytes in Cbfa1 deficient mice. *Dev Dyn* 1999;214:279-90.
- Ishi K, Nielsen IL, Vargervik K. Characteristics of jaw growth in cleidocranial dysplasia. *Cleft Palate Craniofac J* 1998;35:161-66.
- Jarvis JL, Keats TE. Cleidocranial dysostosis. A review of 40 new cases. *Am J Roentgenol* 1974;121:5-16.
- Jensen BL, Kreiborg S. Development of the dentition in cleidocranial dysplasia. *J Oral Pathol Med* 1990;19:89-93.
- Jensen BL, Kreiborg S. Development of the skull in infants with cleidocranial dysplasia. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1993;13:89-97.
- Jensen BL. Cleidocranial dysplasia: Craniofacial morphology in adult patients. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1994;14:163-76.
- Jensen BL, Kreiborg S. Craniofacial growth in cleidocranial dysplasia - a roentgencephalometric study. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1995;15:35-43.
- Kaplan SB, Kemp SS, Oh KS. Radiographic manifestations of congenital anomalies of the skull. *Radiol Clin North Am* 1991;29:195-28.
- Kelly E, Nakamoto RY. Cleidocranial dysostosis - a prosthodontic problem. *J Prosthet Dent* 1974;31:518-22.
- Koch P.E. and Hammer W.B. Cleidocranial dysostosis: review of the literature and report of case. *J Oral Surgery* 1978;36:39-42.
- Kohavi D, Becker A, Zilbermann Y. Surgical exposure, orthodontic movement and final tooth position as factors in periodontal breakdown of treated palatally impacted canines. *Am J Orthod* 1984;85:72-7.
- Komori T, Yagi H, Nomura S, Yamaguchi A, Sasaki K, Bronson RT, Gao YH, Inada M, Sato M, Okamoto R, Kitamura Y, Yoshiki S, Kishimoto T. Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell* 1997;89:755-64.
- Kreiborg S, Jensen BL, Bjork A, Skieller V. Abnormalities of the cranial base in cleidocranial dysostosis. *Am J Orthod* 1981;79:549-57.
- Kreiborg S, Jensen BL, Larsen P, Schleidt DT, Darvann T. Anomalies of craniofacial skeleton and teeth in cleidocranial dysplasia. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1999;19:75-9.
- Marie P and Sainton P cited by Kallala E and Taskinen PJ. Cleidocranial dysostosis. Report of six typical cases and one atypical case. *Oral Surg* 1962;15:808-12.
- Maw R.B. Cleidocranial dysostosis: report of case. *JADA* 1978;96:306-9.
- McNamara CM, O'Riordan BC, Blake M, Sand JR. Cleidocranial dysplasia: radiological appearances on dental panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol* 1999;28:89-97.
- Mundlos S, Mulliken JB, Abramson DL, Warman ML, Knoll JH, Olsen BR. Genetic mapping of cleidocranial dysplasia and evidence of microdeletion in the family. *Hum Molec Genet* 1995;4:71-75.
- Mudlos S, Otto F, Mundlos C, Mulliken JB, Aylsworth AS, Albright S, Lindhout D, Gole WG, Henn W, Knoll JHM, Owen MJ, Mertschmann R, Zabel BU, Olsen BR. Mutations involving the transcription factor CBFA1 cause cleidocranial dysplasia. *Cell* 1997;89:773-9.

τον λόγο αυτό εφαρμόζονται χυτές κατασκευές υπό μορφή γλωσσικών και υπερώιων τόξων, ενισχυμένων με πρόσθετα ισχυρά σύρματα που συγκολλούνται στις παρειακές επιφάνειες των δακτυλίων των μονίμων γομφίων. Πιο συγκεκριμένα τα σύρματα συγκολλούνται αφού τοποθετηθούν εντός των σωληνίσκων των εξωστοματικών όσον αφορά την άνω γνάθο και εντός των αντίστοιχων σωληνίσκων του απωθητήρα των χειλών στην κάτω γνάθο. Επάνω στα παρειακά ισχυρά σύρματα συγκολλούνται άγκιστρα όμοια με τα αυτά που χρησιμοποιούνται για την διαγνωθική ακινητοποίηση, με σκοπό την έλξη των έγκλειστων δοντιών με πρόσδεση των εξαρτημάτων υποβοηθούμενης ανατολής σε αυτά (Becker και συν., 1997). Σε κάποιες περιπτώσεις κρίνεται απαραίτητη η συγκόλληση πάγιων ορθοδοντικών αγκυλίων στους νεογιλούς κυνόδοντες και γομφίους για ενίσχυση της στήριξης κατά το στάδιο διευθέτησης των μονίμων τομέων (Angle και Rebellato, 2005).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η κλειδοκρανιακή δυσπλασία είναι μια σπάνια συγγενής διαταραχή της διάπλασης και αύξησης των οστών. Η παθογένεση της νόσου, πιθανότατα οφείλεται στην απώλεια δράσης του μεταγραφικού παράγοντα Cbfa1. Ο παράγοντας αυτός ρυθμίζει μορφογενετικούς μηχανισμούς διάπλασης και αύξησης του σκελετού καθώς επίσης και την έκφραση γονιδίων στα μεσεγχευματικά κύτταρα του οδοντικού επιθηλίου. Έτσι η ανεπάρκειά του οδηγεί και στην εκδήλωση των οδοντικών ανωμαλιών που σχετίζονται με την καθυστέρηση ανατολής και τον εγκλεισμό των μονίμων δοντιών σε ασθενείς με κλειδοκρανιακή δυσπλασία.

Κλινικά χαρακτηριστικά της κλειδοκρανιακής δυσπλασίας είναι κυρίως η ατελής διάπλαση ή έλλειψη των κλειδών, διόγκωση και προβολή του μετωπιαίου οστού, υποπλασία του μέσου προσώπου, προγναθισμός της κάτω γνάθου, υπεράρθρα δόντια, καθυστέρηση ανατολής των μονίμων δοντιών.

Διαγνωστικά μέσα αποτελούν η πανοραμική, η πλάγια και οπισθοπρόσθια κεφαλομετρική ακτινογραφία, η ακτινογραφία θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας. Η χρήση αξονικής τομογραφίας και τρισδιάστατης απεικόνισης είναι δυνατό να προσφέρουν συμπληρωματικές πληροφορίες και καλύτερη απόδοση της εικόνας των σκελετικών δομών και των δοντιών. Πλήρης επιβεβαίωση της ύπαρξης κλειδοκρανιακής δυσπλασίας μπορεί να δοθεί μόνο με γενετικό έλεγχο του ασθενή.

Η επιτυχής θεραπεία ασθενών με κλειδοκρανιακή δυσπλασία απαιτεί την καλή οργανωμένη συνεργασία των οδοντιατρικών ειδικοτήτων. Πρωταρχικός στόχος της θεραπείας θα πρέπει να είναι η σωστή διευθέτηση των μονίμων δοντιών εντός των οδοντικών τόξων, διασφαλίζοντας ταυτόχρονα την ακεραιότητα των οδοντικών και

- Mundlos S. Cleidocranial dysplasia: clinical and molecular genetics. *J Med Genet* 1999;36:177-82.
- Narahara K, Tsuji K, Yokoyama Y, Seino Y. Cleidocranial dysplasia associated with a t(6;18)(p12;q24) translocation. *Am J Med Genet* 1995;56:119-120.
- Nienhaus H, Mau U, Zang KD, Henn W. Pericentric inversion of chromosome 6 in a patient with cleidocranial dysplasia. *A J Mad Genet* 1993;46:630-631.
- Otto F, Thormell AP, Crompton T, Denzel A, Gilmour KC, Rosewell IR, Stamp GWH, Beddington RSP, Mundlos S, Olsen BR, Selby PB, Own MJ. Cbfa1, a candidate gene for the Cleidocranial dysplasia syndrome, is essential for osteoblast formation and bone development. *Cell* 1997;89:765-71.
- Pal T, Napierala D, Becker TA, Loscalzo M, Baldridge D, Lee B, Sutphen R. The presence of germ line mosaicism in cleidocranial dysplasia. *Clin Genet* 2007;71:589-91.
- Richardson A, Swinson T. Combined Orthodontic and surgical approach to Cleido-cranial dysostosis. (Abstract) *Trans Eur Orthod Soc* 1987;63:23.
- Richardson A, Deussen FF. Facial and dental anomalies in cleidocranial dysplasia: a study of 17 cases. *Int J Pediatr Dent* 1994;4:225-31.
- Shapiro IM. Discovery: Osf2/Cbfa1, a master gene of bone formation. *Clin Orthod Res* 1999;2:42-6.
- Shen WC. A case of cleidocranial dysplasia confirmed by 3D CT of the cranium. *Am J Neuroradiol* 2000;21:609.
- Sierra J, Villagra A, Paredes R, Cruzat F, Gutierrez S, Javed A, Arriagada G, Olate J, Imschenetzky M, Van Wijnen AJ, Lian JB, Stein GS, Montecino M. Regulation of the bone specific osteocalcin gene by p300 requires Runx2/Cbfa1 and Vitamin D3 receptor but not p300 intrinsic histone acetyltransferase activity. *Mol Cell Biol* 2003;23:3339-51.
- Smylski PT, Woodside DJ, Harnett BE. Surgical and orthodontic treatment of Cleidocranial dysostosis. *Int J Oral Surg* 1974;3:380-5.
- Suba Z, Balaton G, Gyulai-Gaal S, Balaton P, Barabas J, Tarjan I. Cleidocranial dysplasia: diagnostic criteria and combined treatment. *J Craniofac Surg* 2005;16:1122-6.
- Takeda S. Central control of bone remodeling. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005;328:697-99.
- Tyndal DA. Cleidocranial dysostosis: a nearly unrecognized case. *Gen Dent* 1983;31:390-93.
- Weintraub GS, Yalisome IL. Prosthodontic therapy for cleidocranial dysostosis: report of case. *JADA* 1978;96:301-5.
- Winther JE, Khan MW. Cleidocranial dysostosis: report of 4 cases. *Dent Pract* 1972;22:215-9.
- Yoda S, Suda N, Kitahara Y, Komori T, Ohyama K. Delayed tooth eruption and suppressed osteoclast number in the eruption pathway of heterozygous Runx2/Cbfa1 knockout mice. *Arch Oral Biol* 2004;49:435-42.
- Zackai EH, Robin NH, McDonald-McGinn DM. Sibs with cleidocranial dysplasia born to normal parents: germ line mosaicism? *Am J Med Genet* 1997;69:348-351.
- Zheng Q, Sebald E, Zhou G, Chen Y, Wilcox W, Lee B. Krakow D. Dysregulation of chondrogenesis in human cleidocranial dysplasia. *Am J Hum Genet* 2005;77:305-12.
- Zhou G, Chen Y, Zhou L, Thirunavukkarasu K, Hecht J, Chitayat D, Gelb BD, Pirinen S, Berry SA, Greenberg CR, Karsenty G, Lee B.

περιοδοντικών ιστών. Η σωστή λειτουργική αποκατάσταση όταν συνοδεύεται από επιτυχή αποκατάσταση της αισθητικής των δοντιών και του προσώπου συμβάλλει στην γενικότερη βελτίωση της εικόνας και ικανοποίησης των ασθενών.

Διεύθυνση για ανάτυπα:

Όλγα-Ελπίς Γ. Κολοκυθά

Λέκτορας

Εργαστήριο Ορθοδοντικής

Οδοντιατρική Σχολή

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

GR - 54124 Θεσσαλονίκη

E-mail: okolok@dent.auth.gr

CBFA1 mutational analysis and functional correlation with phenotypic variability in cleidocranial dysplasia. Hum Molec Genet 1999;8:2311-6.

Zou SJ, D' Souza RN, Ahlberg T, Bronckers AL. Tooh eruption and cementum formation in the Runx2/Cbfa1 heterozygous mouse. Arch Oral Biol 2003;48:673-7.

Address for correspondence:

Olga-Elpis G. Kolokitha

Lecturer

Department of Orthodontics

School of Dentistry

Aristotle University of Thessaloniki

GR- 4124 Thessaloniki

E-mail: okolok@dent.auth.gr