

گزارش مورد

گزارش یک مورد کلئیدوکرانیال دیسپلازیا

دکتر پریچهر غلیانی¹، دکتر نگار صرافان*

چکیده

مقدمه: کلئیدوکرانیال دیسپلازیا (CCD)، یک بیماری ارثی با الگوی توارثی اتوزومال غالب است که به صورت عمده، استخوان‌های جمجمه و ترقوه را درگیر می‌کند، هر چند ممکن است آنومالی‌های متنوعی در استخوان‌های دیگر نیز مشاهده شود. های شیری و تأخیر یا فقدان رویش کامل دندان‌های دایمی است. ممکن است تعداد دندان‌های اضافی چشمگیر باشد و ممکن است دندان‌های اضافه نهفته متعدد، درد مبهم و بدون علت در فک بیمار ایجاد کند. بنابراین شناخت علایم بالینی است.

شرح مورد: بیمار پسر 19 ساله‌ای بود که با شکایت اصلی درد شدید در فک بالا، به خصوص سمت چپ، به بخش بیماری‌های دهان دانشکده دندان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفه‌های شیری به همراه کراودینگ و غایب بودن تعدادی از دندان‌های دایمی دیده شد. ارزیابی رادیوگرافی پانورامیک، دندان‌های نهفته متعدد در دو فک بیمار را نشان داد. سایر علایم شامل رسیدن شانه‌ها به‌های قدامی نیز در بیمار وجود داشت. بیمار سابقه خانوادگی را ذکر نکرد. در این مقاله به گزارش یک مورد از این بیماری و روند تشخیصی درمانی آن پرداخته می‌شود.

نتیجه‌گیری: کلئیدوکرانیال دیسپلازیا، یک بیماری نادر ولی با نمای بالینی و رادیوگرافی بارز است. اگر چه این بیماری خوش‌خیم است، ولی با اختلالات متعددی از جمله سیستم‌دندانی غیر طبیعی که ممکن است به پوسیدگی‌های دندان‌های متعدد منجر شود، همراه است. جهت رویش دندان‌های نهفته به خصوص در بیماران جوان، اکسپوزر از طریق جراحی و سپس درمان‌های ارتودنسی لازم است، که در نهایت می‌تواند به حفظ ارتفاع ریح آلوتولار و ارتفاع قدامی صورت و فراهم نمودن سیستم‌دندانی مناسب برای بیمار منجر گردد.

کلید واژه‌ها: کلئیدوکرانیال دیسپلازیا، دندان‌های نهفته، دندان‌های اضافه متعدد

* دستیار تخصصی، بخش بیماری‌های دهان، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (مؤلف مسئول)
sarrafan@dnt.mui.ac.ir

1: دانشیار، بخش بیماری‌های دهان و مرکز تحقیقات دکتر ترابی‌نژاد، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان.

این مقاله در تاریخ 87/7/6 به دفتر مجله رسیده، در تاریخ 87/8/16 اصلاح شده و در تاریخ 87/9/5 تأیید گردیده است.

مجله دانشکده دندان پزشکی اصفهان
1387، 4(4): 219 تا 222

مقدمه

کلئیدوکرائیال دیسپلازیا (Cleidocranial dysplasia) یا CCD، دارای الگوی وراثتی اتوزومال غالب است [1] و شیوع آن را 0/5 در هر 100000 تولد تخمین زده‌اند. در ایران در پژوهشی که توسط گل نژاد [2] بر روی 80 بیمار مبتلا به اسکلتال دیسپلازیا صورت گرفت، شیوع CCD معادل 3/7 گزارش گردید. این بیماری ممکن است در نتیجه موتاسیون خود به خودی در ژن‌های هدایت کننده تمایز استئوبلاستی و ساخت صحیح استخوان ایجاد شود. جهش در ژن Run X2 که فاکتور لازم جهت تمایز استخوان و دندان است و نیز جهش در ژن cbf $\alpha 1$ (Core binding factor) که به ایجاد فنوتیپ ترقوه غیر طبیعی، استخوان‌های ورمین و دندان‌های اضافی منجر می‌شود، در بروز این بیماری شناخته شده‌اند. ژن‌های cbf $\alpha 1$ روی کروموزوم 6p21 واقع است [3].

کلئیدوکرائیال دیسپلازیا دارای نفوذ کامل و ظهور متنوع است [1]؛ البته با الگوی وراثتی اتوزومال مغلوب نیز گزارش شده است [4]. Marie و Saintion [5] اولین بار در سال 1898 این بیماری را نام‌گذاری کردند. البته شناخت بیماری برای اولین بار به سال 1760 بر می‌گردد.

اصطلاح دیسوزتوزیس به معنای استخوان سازی ناقص یا نقص در استخوان سازی طبیعی یا غضروف جنینی می‌باشد. به ندرت تمامی استخوان‌ها درگیر می‌شوند. این بیماری پیشتر به نام کلئیدوکرائیال دیسوزتوزیس شناخته می‌شد، ولی امروزه با اصطلاح دیسپلازیا خوانده می‌شود که نقص توأم در استخوان سازی غضروفی و غشایی را شامل می‌شود [6]. در این بیماری، به طور عمده استخوان‌های مجسمه و ترقوه درگیر می‌شوند. استخوان‌های ترقوه در 10 درصد از موارد به صورت 1 طرفه یا 2 طرفه وجود ندارند و به طور شایع‌تر، استخوان‌های ترقوه درجات مختلف هیپوپلازی و بد شکلی را نشان می‌دهند [7]. از دیگر نشانه‌های CCD، سیستم دندان‌های غیر طبیعی همراه با تأخیر رویش و نهنجگی دندان‌های شیری و دایمی است. دندان‌ها ممکن است دارای ظاهر کوچک و قرارگیری نامنظم در ریج و کراودینگ باشند [1]. اغلب بیماران دارای کام باریک با قوس زیاد می‌باشند و افزایش شیوع شکاف کام هم دیده می‌شود [7]. در بعضی موارد بیمار می‌تواند شانه‌هایش را در مقابل سینه به هم نزدیک کند.

نمای رادیوگرافی بیمار کاملاً بارز است. دندان‌های نهنفته متعدد در هر دو فک، استخوان‌های ورمین در مجسمه و باز بودن فونتانل قدامی و سوچورهای ساژیتال و کروئال در این بیماری دیده می‌شود [7]. دندان‌های نهنفته متعدد ممکن است درد مبهم و بدون علتی را در فک بیمار ایجاد کند؛ بنابراین شناخت کامل علایم بالینی CCD و قرار دادن آن در تشخیص افتراقی با سایر بیماری‌هایی که علایم بالینی مشابه دارند، ضروری به نظر می‌رسد. ظاهر افراد دارای این بیماری، دارای ارزش تشخیصی است [7]. در این مقاله به گزارش یک مورد از این بیماری و روند تشخیصی و درمانی آن پرداخته می‌شود.

گزارش مورد

بیمار پسر 19 ساله‌ای بود که با شکایت اصلی درد شدید در ناحیه دندان‌های فک بالا به خصوص سمت چپ به بخش بیماری‌های دهان دانشکده دندان‌پزشکی اصفهان مراجعه نمود. در طی معاینات بالینی، کراودینگ شدید در سیستم دندان‌های بیمار، و غایب بودن دندان‌های $\frac{32}{54}$ | $\frac{237}{34}$ و دندان‌های نیمه روییده $\frac{7}{7}$ | $\frac{7}{57}$ و نیز دندان مزبودنس بین سانترال‌های بالا دیده می‌شد. به علاوه، بیمار دارای کام سخت باریک همراه با قوس زیاد بود (تصویر شماره 1). بیمار می‌توانست شانه‌هایش را در مقابل سینه به هم نزدیک کند که پس از درخواست رادیوگرافی قفسه سینه و سی‌تی اسکن (CT)، هایپوپلازی ترقوه سمت راست ملاحظه گردید (تصویر شماره 2). سپس برای بررسی وضعیت دندان‌های غایب، رادیوگرافی پانورامیک درخواست شد که در نمای رادیوگرافی مذکور، 28 دندان نهنفته در فک که شامل دندان‌های طبیعی و اضافه بود مشاهده گردید (تصویر شماره 3). بیمار دارای علایمی شامل هیپرتلوریسم همراه با پل بینی پهن نیز بود. پس از بررسی سی‌تی اسکن مجسمه، باز بودن سوچور قدامی (فونتال قدامی) مشاهده شد. بیمار سابقه خانوادگی و سابقه کشیدن دندان را ذکر نکرد.

بیمار جهت مشاهده و درمان در ابتدا به جراح فک و صورت ارجاع داده شد که پس از معاینه و بررسی رادیوگرافی پانورامیک بیمار، دندان‌های نهنفته‌ای که نیاز به خارج شدن داشتند، مشخص گردید. بیمار جهت خارج نمودن 10 دندان نهنفته فک پایین و 6 دندان نهنفته فک بالا مورد عمل جراحی قرار گرفت



شکل 4. نمای پانورامیک بیمار بعد از خارج کردن دندانها

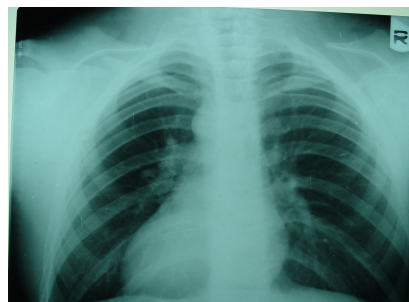
بحث

تظاهر اصلی دهانی CCD، عدم رویش دندانهای دایمی همراه با دندانهای اضافی نهفته و متعدد است. علت عدم رویش دندانها، ارثی قلمداد شده است [8]. عدم تحلیل ریشه دندانهای شیری و استخوانهای احاطه کننده دندان و موانع فیزیکی که بر اثر دندانهای نهفته اضافه به وجود آمده، از عوامل عدم رویش دندانها ذکر شده است [9]. پژوهشهای ژنتیک اخیر، CCD را در نتیجه عدم کفایت ژن $\alpha 1$ cbf در تمایز استئوبلاست دانسته است؛ هر چند ارتباط میان عدم رویش دندان و اختلال در تمایز استئوبلاستی، همچنان ناشناخته است [3]. این بیماری ممکن است با استخوان پریئال برجسته، حالت براکیوسفالیک، فونتanelهای قدامی باز و بسته بودن سایر فونتالها همراه باشد. از نشانههای بالینی دیگر، هیپوپلازی قسمت میانی صورت، پل بینی کوتاه و کام سخت باریک و گنبدی شکل است [7]. به طور معمول، ارتباط فکی به نسبت طبیعی در بیماران دیده میشود، ولی با افزایش سن افراد، کوتاه شدن ارتفاع قسمت تحتانی صورت، زاویه گونیال حاد، شیب قدامی فک پایین و پیش آمدگی (Prognatism) مندیبل رخ میدهد. کلینیسینها معتقدند که این تغییرات ممکن است به علت رشد عمودی نامناسب فک بالا و رشد هیپوپلاستیک ریح آلوتول باشد که این امر ناشی از تأخیر و یا فقدان رویش دندانهای دایمی است [7]. هیپرتلوریسم، توراکس باریک همراه با دندانهای مایل کوتاه، ناهماهنگی طول انگشتان دستها [10]، آپلازی یا هیپوپلازی شدید کلاویکلها، که در نتیجه آن بیمار میتواند شانهها را در مقابل سینه به هم برساند و سایر اختلالات استخوانی شامل تأخیر در استخوانی شدن استخوان لگن و سمفیزهای لگن باز [1] نیز ممکن است در این

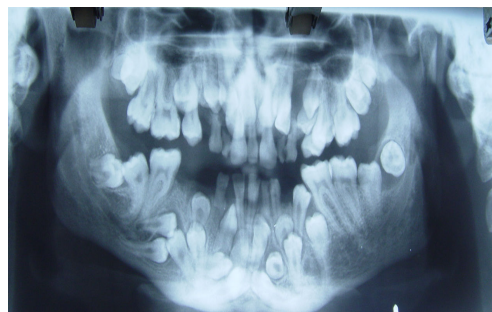
(تصویر شماره 4). سپس بیمار جهت تکمیل و ادامه درمان به ارتودنسیست معرفی شد تا درمانهای لازم جهت اکسپوز نمودن دندانهای نهفته 3 2 | 2 3 7 و درمان نهایی ارتودنسی جهت رفع کراودنیگ شدید دندانهای وی صورت گیرد. اکسپوز دندانهای مذکور به برقراری دنتیشن مطلوب برای بیمار منجر گردید. بیمار از نظر چسبندگی پرئودنتال و مارژین لثه‌ای نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. در نهایت نیروی جویدن با کفایت و استاتیک در حد قابل قبول برای بیمار فراهم شد.



شکل 1. کلئیدوکرائیال دیسپلازیا: کام سخت گنبدی شکل و نامنظمی دندانها در بیمار



شکل 2. هیپوپلازی ترقوه سمت راست در بیمار



شکل 3. نمای پانورامیک: 28 دندان نهفته در دو فک بیمار وجود داشت

از مؤلفان معتقدند که خارج کردن دندان‌های شیری تأثیری در رویش دندان‌های دائمی ندارد و کشیدن دندان‌های دائمی نیز به خاطر ریشه‌های بدفرم و نا به جا مشکل است. گروهی دیگر معتقدند که اکسپوژر دندان‌های نهفته به طریقه جراحی همراه با خارج نمودن دندان‌های اضافه مفید است. برای تکمیل درمان ممکن است به درمان‌های ارتودنسی و ترانسپلنتیشن دندان‌ها نیاز باشد [10]. بیماران با این اختلالات به درمان‌های دندان‌پزشکی گسترده و جامعی جهت حفظ نیروی جویدن با کفایت نیاز دارند که به نظر می‌رسد روش اخیر درمان انتخابی می‌باشد. اگر این درمان قبل از دوران بلوغ صورت گیرد، ممکن است از کوتاهی ارتفاع قسمت پایینی صورت و پرگناتیسم مندیبل پیشگیری کند. در گزارش حاضر، دندان‌های نهفته در هر دو فک مورد ارزیابی قرار گرفتند و پس از خارج نمودن دندان‌های اضافه هر دو فک، بیمار جهت اکسپوژر دندان‌های نهفته مفید، مورد درمان ارتودنسی قرار گرفت. در نهایت دنتیشن مطلوب جهت برقراری نیروی جویدن با کفایت و بر قراری استاتیک در حد قابل قبول برای بیمار فراهم گردید.

بیماران مشاهده شود. هوش بیماران معمولاً طبیعی است. مشکلات شنوایی در بعضی موارد ذکر شده است [10].

این بیماری با ظهور متنوع و گاهی با درجه بالای نفوذ می‌باشد. یک سوم بیماران جهش‌های خود به خودی را نشان می‌دهند [3]. جهش در ژن *osf2* و ژن *cbf α1* که بر روی کروموزوم 6p21 واقع است، در بروز این بیماری دخیل دانسته شده‌اند. پژوهش‌های اخیر بیان می‌دارند که ژن‌های *cbf α1* و *osf2* به عنوان سر دسته ژن‌های اختصاصی تنظیم کننده تمایز استئوبلاستی هستند. این ژن فقط در سلول‌های استئوبلاست تظاهر می‌یابد و این تظاهر توسط عوامل *Calci-tropic* تنظیم می‌گردد. در حیوانات مورد پژوهش که به صورت هموزیگوت این ژن‌ها حذف شده باشند، تشکیل استخوان صورت نمی‌گیرد. در پژوهش‌هایی که در مورد ژن‌های هموزیگوت انجام شده، آشکارا کاهش آنزیم آلکالین فسفاتاز مشاهده شده است [7]. *cbf α1* عامل تنظیم کننده برهم کنش اکتودرمال و مزانشیمال کنترل کننده مورفوژنیزس و هسیتودیفیریشن سلول‌های *epi* ارگان مینایی است [11].

انتخاب‌های درمانی متعددی برای CCD وجود دارد. بعضی

References

1. Feldman VB. Cleidocranial dysplasia. *JCCA* 2002; 46(3): 185-91.
2. Golnejad S. Radiological study of bone dysplasia in patients referred to the mofid hospital between 1983-1998 [Thesis]. Tehran: Tehran University of Medical Sciences; 2006.
3. Chen S, Santos L, Wu Y, Vuong R, Gay I, Schulze J, et al. Altered gene expression in human cleidocranial dysplasia dental pulp cells. *Arch Oral Biol* 2005; 50(2): 227-36.
4. Rizvi S, Raihan H, Rizvi T. Cleidocranial dysplasia - A case report. *Biomedical Research* 2006; 17(2): 129-32.
5. Garvey T, Barry H, Blake M. Supernumerary teeth : An overview of classification, diagnosis and management). *J Can Dent Assoc* 1999; 65(11): 612-6.
6. Neville B, Damm DD, Allen CM, Bouquot J, N, Ille BW. Oral and Maxillo facial pathology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 544-6.
7. Fukuta Y, Totsuka M, Fukuta Y, Takeda Y, Yoshida Y, Niitsu J, et al. Histological and analytical studies of a tooth in a patient with cleidocranial dysostosis. *J Oral Sci* 2001; 43(2): 85-9.
8. Thosar NR, Vibhute P. Surgical and orthodontic treatment of an impacted permanent central incisor: a case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2006; 24(2): 100-3.
9. Gulati S, Kabra M. Cleidocranial dysplasia. *J Postgrad Med* 2001; 47(3): 204-5.
10. Shapiro IM. Discovery: *Osf2/Cbfa1*, a master gene of bone formation. *Clin Orthod Res* 1999; 2(1): 42-6.
11. Chen S, Santos L, Wu Y, Vuong R, Gay I, Schulze J, et al. Altered gene expression in human cleidocranial dysplasia dental pulp cells. *Arch Oral Biol* 2005; 50(2): 227-36.