

Priscilla Batista Leite

Graduanda em Odontologia/UERJ

Stephanie Fumagalli Braga

Graduanda em Odontologia/UERJ

Mônica Simões Israel

Doutora em Patologia/UFF. Professora Adjunta de Estomatologia FO/UERJ.
Coordenadora do curso de Especialização em Estomatologia da SLM/RJ.

RESUMO

A Displasia Cleidocraniana (DCC) é condição rara decorrente de uma alteração no gene RUNX2, responsável pela indução de CBFA1 no processo de formação óssea. Essa alteração apresenta características esqueléticas e dentárias que acometem preferencialmente as clavículas, costelas, pelve e ossos gnáticos. O objetivo deste trabalho é abordar a variedade de características clínicas e radiográficas presentes na condição e a importância do conhecimento das alterações genéticas clássicas da displasia cleidocraniana capazes de elucidar o diagnóstico clínico; discutir e abordar os principais protocolos de tratamento que podem ser realizados para correções dentofaciais que ocorrem nos pacientes portadores da patologia e salientar a importância do cirurgião-dentista na detecção de anormalidades dentárias e esqueléticas que possam direcionar o diagnóstico, o tratamento e a preservação dos pacientes com displasia cleidocraniana.

Palavras-chave: Displasia cleidocraniana. Disostose cleidocraniana. Fator cbfa1.

ABSTRACT

Cleidocranial Dysplasia (CCD) is a rare condition due to a change in the RUNX2 gene, responsible for the induction of CBFA1 in the bone formation process. This alteration presents skeletal and dental characteristics that preferentially affect the clavicles, ribs, pelvis and gnathic bones. The objective of this work is to address the variety of clinical characteristics present in the condition and the importance of knowledge of the classical genetic alterations of Cleidocranial Dysplasia capable of elucidating the clinical diagnosis; discuss and address the main treatment protocols that can be performed for dentofacial corrections that occur in patients with the pathology and highlight the importance of radiography in the detection of dental and skeletal abnormalities that may direct the diagnosis, treatment and preservation of patients with cleidocranial dysplasia.

Key-words: Cleidocranial dysplasia. Cleidocranial dysostosis. Factor cbfa1.

INTRODUÇÃO

A displasia cleidocraniana (DCC) é uma desordem rara dos ossos desencadeada por um defeito molecular no cromossomo 6p21 que modifica a transdução do gene de ligação RUNX2, responsável pela indução do gene CBFA1 na diferenciação de osteoblastos e formação óssea. (NEVILLE, 2016)

Deve-se destacar que essa condição foi descrita pela primeira vez em 1868 por Marie e Sainton, tendo sido anteriormente reconhecida em Neandertal por meio das características gnáticas e esqueléticas, como ossos wormianos, hipoplasia maxilar e clavicular, entre outras (MARIE et al, 1898; GREIG et al, 1993). Por apresentar semelhanças clínicas com outras patologias, é fundamental o diagnóstico diferencial a partir da análise radiográfica para detecção de dentes supranumerários, dentes decíduos não erupcionados, falha na erupção dos dentes permanentes, bem como radiografias de tórax para detecção de hipoplasia clavicular e anormalidades esqueléticas características da síndrome. (TANAKA et al, 2006)

O objetivo deste trabalho é abordar a variedade de características clínicas presentes na condição e a importância do conhecimento das alterações genéticas clássicas da displasia cleidocraniana capazes de elucidar o diagnóstico clínico; discutir e abordar os principais protocolos de tratamento que podem ser realizados para correções dentofaciais que ocorrem nos pacientes portadores da patologia e salientar a importância do cirurgião-dentista na detecção de anormalidades dentárias e esqueléticas que possam direcionar o diagnóstico, o tratamento e a preservação dos pacientes.

REVISÃO DE LITERATURA

A displasia cleidocraniana é classificada como uma displasia óssea disseminada rara autossômica dominante com elevada penetrância e expressividade oscilante, com predominância de 1:1.000.000. Essa doença afeta o gene RUNX2, que atua ativamente em nível celular no desenvolvimento ósseo. (MUNDLOS et al, 1999; PAUL SA et al, 2015; NEVILLE, 2016, FARROW et al, 2018)

O gene RUNX2 é responsável pela indução do gene CBFA1 no processo de diferenciação de osteoblastos e na formação óssea, uma vez que o gene desempenha papel fundamental nas interações epitélio-mesenquimais responsáveis pelo controle progressivo da morfogênese dentária e da histodiferenciação do órgão de esmalte. (BECKTOR et al, 2001; MUNDLOS et al, 1997)

A DCC é mais evidente em ossos constituídos por tecido endocondral e intramembranoso. (MUNDLOS et al, 1999; PAUL AS et al, 2015)

A aparência dos indivíduos afetados pela displasia cleidocraniana, sobretudo as manifestações dentárias e gnáticas auxiliam no diagnóstico inicial. Alterações orais como palato ogival e estreito, assim como o aumento da prevalência de fenda palatina, retenção prolongada de decíduos, falha na erupção dos dentes permanentes e dentes supranumerários são características clínicas recorrentes nessa patologia (GORLIN et al, 2001; NEVILLE, 2016).

A displasia cleidocraniana pode ter como alteração craniofacial os ossos wormianos, os quais indicam patologias como em um padrão geral do tipo mosaico. Segundo CREMIN et al, o tamanho deles deve ser maior que 6 mm por 4 mm.

O gene responsável pela DCC foi identificado em 1997, porém, a sua função no fenótipo dentário foi esclarecida após uma série de estudos clínicos que foram feitos no início da década de 1990. Modelos animais e estudos de biologia molecular documentaram, desde a identificação do gene, que o RUNX2 é importante no processo de diferenciação do osteoblasto, na regressão da lâmina dentária após o desenvolvimento dos dentes supranumerários. Além disso, é importante para a osteoclastogênese no folículo dental, no ligamento periodontal e provavelmente na remodelação geral da superfície dos ossos no complexo craniofacial (KREIBORG, 2018)

A retenção primária pode ser causada por um defeito no mecanismo de erupção e é a forma mais correta de denominação do retardo na erupção dentária na displasia cleidocraniana (RAGHOEBAR et al, 1991).

Clinicamente, os pacientes apresentam baixa estatura, crânio grande, bossa frontal e parietal pronunciadas, podendo ser notadas também características como hipertelorismo ocular e base larga do nariz com ponte nasal deprimida (CARVALHO et al, 2020).

Os indivíduos apresentam alterações nas costelas em forma e posição devido ao atraso na ossificação. Isso gera o estreitamento da caixa torácica podendo predispor a desconfortos e infecções respiratórias (JUNQUEIRA et al, 2009, FARROW et al, 2018).

Além desses achados, os pacientes apresentam anormalidades nas clavículas e hipoplasia da maxila (ISRAEL et al, 2020). Em alguns pacientes, ocorre a ausência das clavículas tanto unilateralmente quanto bilateralmente em 10% dos casos, no entanto, mais comumente as clavículas apresentam graus variáveis de hipoplasia e malformações (NEVILLE, 2016).

É comum os pacientes portadores da condição apresentarem mobilidade dos ombros, com a possibilidade dos pacientes os aproximarem até a linha média (PAUL SA et al, 2015). Todas essas alterações, assim como a hipoplasia das clavículas, devem ser avaliadas no exame físico e a confirmação diagnóstica e busca de outras anormalidades esqueléticas devem ser feitas por meio de exames radiográficos (TANAKA et al, 2006).

Entre as características radiográficas, também é comum a mandíbula apresentar um trabeculado com áreas de maior densidade óssea assim como ramos mandibulares estreitos com bordas anterior e posterior quase paralelas ou processo coronóide delgado e pontiagudo apresentando curvatura distal (JENSEN et al, 1993; KREIBORG et al, 2018; NEVILLE, 2016).

O exame radiográfico aliado ao exame clínico é um fator complementar para verificação positiva do diagnóstico de displasia cleidocraniana uma vez que possibilita a detecção de condições não encontradas clinicamente (PAUL SA, 2015; FARROW et al, 2018)

Quando uma das características da síndrome não está presente, é necessário o diagnóstico diferencial com outras condições, como a hidrocefalia, a osteogênese imperfeita, a osteopetrose e a picnodisostose (TANAKA et al, 2006; SANTOS et al, 2016)

A descrição de anormalidades ósseas da displasia cleidocraniana foi feita por Marie e Sinton em 1898 (MARIE et al, 1898). Foram documentados 12 casos pelos médicos Marie e Sinton em 1898 e observado o traço familiar hereditário, nomeando-a de "on hereditária cleidocraniana dysostosis" (ROBERTS et al, 2013)

Uma larga pesquisa de 505 casos feita por Lasker definiu a patologia como autossômica dominante (LASKER et al, 1946). No entanto, mais de 40% dos casos representam mutações espontâneas, podendo ocorrer sem a existência de hereditariedade (NEVILLE, 2016).

O termo disostose é usado para definir anormalidades singulares de um osso, no entanto, devido à natureza generalizada da desordem isso foi descartado. A condição é hoje conhecida como disostose cleidocraniana (JENSEN, 1990).

O termo se refere a uma falha generalizada da ossificação resultando em características anormais das fontanelas, sutura metópica, deformidade nasal, não união da sínfise mandibular, hipoplasia ou ausência de clavículas, espinha bífida e fechamento atrasado da sínfise pélvica (JENSEN, 1990).

Greig descreveu em 1993 um dos primeiros indícios da displasia cleidocraniana por meio da caracterização de um fóssil Neanderthal com características clássicas dessa patologia. Outros esqueletos foram estudados, como o de uma mulher que vivia em Pylos na Grécia Antiga e apresentava ausência de clavículas, baixa estatura e não possuía evidências suturais na região anterior do crânio (GREIG et al, 1993; ROBERTS et al, 2013)

No entanto, os primeiros relatórios clínicos documentados cientificamente atribuídos aos estudos descritivos em 1760 padronizaram inúmeras características dessa patologia óssea (MECKEL, 1760).

A displasia cleidocraniana pode ser marcada por hiperdontia. Existem inúmeras teorias sobre a origem dos dentes supranumerários, dentre elas a teoria da diferenciação de Cope-Osborn (1889), a teoria da concrecência de Kenthal e Rose (1892), e a teoria dimérica de Bolk (1914) que mantinham a opinião de que os dentes supranumerários são significativamente filogenéticos (SAAREENMA et al, 1951).

Dentes supranumerários relacionados a condições patológicas devem ser tratados de forma separada. Setenta e seis crânios no Museu do Departamento de Anatomia da Universidade de Helsinque foram estudados e os resultados mostraram apenas um caso para o estudo de dentes supranumerários relacionados a displasia cleidocraniana. (SAAREENMA et al, 1951).

O crânio apresentava hiperdontia, convencionando a impressão de existir uma terceira dentição. Além dessa característica foi observado o envolvimento do osso e não do epitélio. (SAAREENMA et al, 1951)

Todos os grupos etários são suscetíveis a problemas decorrentes da DCC, no entanto, complicações cerebrais são comuns na infância. As crianças com displasia cleidocraniana são suscetíveis, durante a infância, a problemas cerebrais após trauma devido a ossificação defeituosa. O uso de remodelador craniofacial não é recomendado durante o período de desenvolvimento e rápido crescimento craniano. É recomendado o uso de capacetes protetores em crianças em idade escolar (TOKUC et al, 2006, PUVABANDITSIN et al, 2018).

Um dos protocolos de tratamento propostos na literatura sugerido por Becker sugere técnicas cirúrgicas para extração dos supranumerários e tracionamento ortodôntico para dentes permanentes, com o uso de forças ortodônticas leves (BECKER, 1997, PAN et al, 2017).

Outro protocolo odontológico proposto para o tratamento da displasia cleidocraniana indica, além das propostas de Becker, a exodontia dos múltiplos dentes com posterior reabilitação protética por overdenture (PAUL. S. ARUN et al, 2015).

Devido a hipoplasia facial que é mais relacionada a base achatada do crânio e também ao prognatismo mandibular frequentemente associados a essa condição, correções cirúrgicas são muitas vezes indicadas. É comum que pacientes também apresentem altura reduzida do terço inferior da face e tendência esquelética de Classe III devido à maxila subdesenvolvida e à rotação mandibular para cima e para frente. (ROCHA et al, 2014)

O protocolo para correção de deformidades dentofaciais na disostose cleidocraniana que pode ser considerado é a cirurgia ortognática antes do crescimento completo. Outras formas de tratamento para as demais condições da síndrome sugerem exodontia total ou autotransplante de dentes impactados selecionados seguido por confecção de uma prótese adequada. O risco de comprometimento da osseointegração por alteração do osso deve ser avaliado nesse último caso (CATUNDA et al, 2013, NEVILLE, 2016).

Caso haja necessidade de tratamento bucomaxilofacial da deformidade, os protocolos devem ser testados e adaptados às condições socioeconômicas de cada paciente, efetuando os procedimentos o mais precoce possível. (FARROW et al, 2018)

DISCUSSÃO

A partir dos relatos, pode-se notar a importância do dentista no diagnóstico e detecção precoce de anormalidades esqueléticas em regiões anatômicas que se estendem além do crânio e da dentição. Muitas vezes, este é o primeiro profissional procurado a partir da queixa dentária do paciente, seja por dentes não erupcionados, hiperdontia ou necessidade de correção orto-cirúrgica de anormalidades dentofaciais (PAUL, S. Arun et al, 2016, FARROW et al, 2018).

É fundamental investigar os antecedentes familiares, durante a anamnese, uma vez que são critérios essenciais no processo diagnóstico e avaliação quanto a hereditariedade ou a possibilidade de mutação genética. (ROBERTS et al, 2012)

A função do tratamento é viabilizar ao paciente melhores condições no sistema mastigatório e estética, visto que a displasia cleidocraniana pode desencadear problemas na fala, mastigação e respiração, além de anormalidades esqueléticas. (FARROW et al, 2018)

Segundo as análises de Tanaka et al e Golan et al, a abordagem multidisciplinar no atendimento dos portadores de displasia cleidocraniana é fundamental e deve ser composta por cirurgiões-dentistas, fonoaudiólogos, psicológicos, geneticistas, endocrinologistas e otorrinolaringologistas para atuarem de forma ativa no tratamento (TANAKA et al, 2006; GOLAN et al, 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A displasia cleidocraniana é uma condição que pode ser diagnosticada por meio de suas características esqueléticas e gnáticas. Dentre as características esqueléticas e craniofaciais incluem-se a hipoplasia maxilar, a hiper mobilidade dos ombros, a hipoplasia ou ausência de clavículas, assim como o achatamento do osso nasal, proeminência frontal e parietal e o crânio grande.

Já as características intraorais que podem ocorrer são os dentes supranumerários, dentes decíduos impactados, palato ogival, má oclusão classe III.

Tal condição pode ser hereditária ou oriunda de mutações genéticas, devendo ser avaliados, durante a anamnese, os fatores que possam levar ao diagnóstico final de displasia cleidocraniana (DCC).

A condição, muitas vezes, desconhecida pelos pacientes, é descoberta em exames odontológicos de rotina em que os pacientes buscam auxílio por queixas dentárias. Tal fator ressalta a importância do cirurgião-dentista no diagnóstico de patologias maxilofaciais.

É fundamental que o cirurgião-dentista tenha conhecimento sobre as anormalidades dentárias e possibilidade de associação destas com possíveis síndromes e alterações esqueléticas, a fim de realizar a diferenciação diagnóstica e direcionar o tratamento correto do paciente.

Aliado a isso, uma equipe multidisciplinar é capaz de auxiliar no melhor desempenho do tratamento do paciente de forma generalizada e influenciar no melhor prognóstico após o diagnóstico.

REFERÊNCIAS

- CARVALHO, C. C. S., HEIMLICH, FERNANDA VIEIRA, FREIRE, N. A., RAMOS, MARIA ELIZA BARBOSA, Rosemiro de Menezes Maciel, ISRAEL, MÔNICA. CLEIDOCRANIAL DYSPLASIA: 2 CASE REPORTS. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. Atlanta: Elsevier, 2020: v. 129. p. e-41-e-41
- ROBERTS T, Stephen L, Beighton P. Cleidocranial dysplasia: a review of the dental, historical, and practical implications with an overview of the South African experience. *Oral Surgery, oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2013:115:46-55.
- CATUNDA, Ivson Souza et al. Manifestações maxilomandibulares de interesse odontológico nos pacientes portadores de displasia cleidocraniana. Relato de um caso clínico. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial* [online]. 2013: vol.13, n.3, pp. 25-30
- BECKTOR KB et al. Growth analysis of a patient with ectodermal dysplasia treated with endosseous implants: a case report. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 2001:16: 864-874.
- MARIE P, SAINTON P. On hereditary cleidocranial dysostosis. *Revista de Neurologia* 1898:6:835.
- MUNDLOS S, Otto F, Mundlos C et al. Mutations involving the transcription factor cbfa1 cause cleidocranial dysplasia. *Cell*; 1997: 89(5), 773-779
- JENSEN BL, Kreiborg S. Development of the skull in infants with cleidocranial dysplasia. *Journal Craniofacial Genetics and Developmental Biology* 1993:13:89±97.
- GORLIN RJ, Cohen MM Jr, Hennekam RCM. *Syndromes of the head and neck*. 4th ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 2001: p. 306-10.
- RAGHOEBAR, G. M., Boering, G., Vissink, A., & Stegenga, B. Eruption disturbances of permanent molars: a review. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 1991: 20(4): 159–66.
- KREIBORG S, Jensen BL. Tooth formation and eruption - lessons learnt from cleidocranial dysplasia. *European Journal of Oral Sciences*, 2018 Oct:126 Suppl 1:72-80.
- SAREENMAA, L. The Origin of Supernumerary Teeth. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1951: 9(3-4): 293–303.
- BECKER A, Lustmann J, Shteyer A. Cleidocranial dysplasia: Part 1--General principles of the orthodontic and surgical treatment modality. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1997 Jan:111(1):28-33.
- PEDRO JUNQUEIRA DE GODOY PEREIRA, Displasia cleidocraniana: relato de doze pacientes, *Pediatria (São Paulo)*, 2009:31(2): 81-6.
- ROCHA, Roberto et al. Orthodontic traction in a patient with cleidocranial dysplasia: 3 years of follow-up. *American Journal of Orthodontics and Dento facial Orthopedics*. 2014: 146(1): 108-118.
- PAUL, S. Arun et al. "A Review of Clinical and Radiological Features of Cleidocranial Dysplasia with a Report of Two Cases and a Dental Treatment Protocol." *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 2015:7 (Suppl 2): 428–432
- SANTOS, Rennan Luiz Oliveira dos et al. Abordagem cirúrgica em paciente portador da disostose cleidocraniana. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial* [online]. 2016: vol.16, n.3: pp. 40-43.
- RAGHOEBAR, G. M. et al. Eruption disturbances of permanent molars: a review. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 1991: 20(4): 159–66.

JENSEN B. Somatic development in cleidocranial dysostosis. *American Journal of Medical Genetics* 1990: 35: 69-74.

LASKER GW. The inheritance of cleidocranial dysostosis. *Human Biology*, 1946: 18:103-126.

GREIG DM. Neanderthaloid skull presenting features of cleidocranial dysostosis and Vol. 59, No. 5 other peculiarities. *Edinburgh Medical Journal*, 1933: 40: 497.

PAN CY, Tseng YC, Lan TH, Chang HP. Craniofacial features of cleidocranial dysplasia. *Journal of Dental Sciences*. 2017;12,313-8.

PUVABANDITSIN, S. et al. Cleidocranial Dysplasia with 6p21.1-p12.3 Microdeletion. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*; 2018, 55(6): 891–894.

TOKUC G, Boran P, Boran BO. Cleidocranial dysplasia in a mother and her daughter within the scope of neurosurgery. *Journal of Neurosurgery Pediatrics*. 2006;104:290–292.

NEVILLE, B. W et al. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016: 4: 40-42

TANAKA, Jefferson LO, et al. "Cleidocranial dysplasia: importance of radiographic images in diagnosis of the condition." *Journal of Oral Science*, 2006: vol 48:161-166

GOLAN, I. et al. Dentomaxillofacial variability of cleidocranial dysplasia: clinicoradiological presentation and systematic review. *Dentomaxillofacial Radiology*, 2003: 32(6): 347–354.

CREMIN B, Goodman H, Spranger J, Beighton P. Wormian bones in osteogenesis imperfecta and other disorders. *Skeletal Radiology* 1982: 8:35–38.

MUNDLOS S. Cleidocranial dysplasia: Clinical and molecular genetics. *Journal of Medical Genetics*. 1999;36:177–82.

FARROW E et al. Cleidocranial Dysplasia: A Review of Clinical, Radiological, Genetic Implications and a Guidelines Proposal. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2018 Mar;29(2):382-389