

Οδοντιατρική Αντιμετώπιση Ασθενών με Ατελή Οστεογένεση και Λήψη Διφωσφονικών στην Παιδική Ηλικία

Αδραμερινάς Μάριος*, Αραποστάθης Κωνσταντίνος**

*Οδοντίατρος, Μεταπτυχιακός φοιτητής Νοσοκομειακής Οδοντιατρικής ΑΠΘ

**Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδοδοντιατρικής ΑΠΘ

Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Η Ατελής Οστεογένεση είναι η συχνότερη μορφή γενετικής οστεοπόρωσης και αποδίδεται σε διαταραχές του σχηματισμού και της λειτουργίας του κολλαγόνου. Κοινό κλινικό χαρακτηριστικό όλων των τύπων της νόσου είναι η ευθραυστότητα των οστών, η οποία εκδηλώνεται με πολλαπλά αυτόματα κατάγματα, ενώ ατελής οδοντινογένεση εντοπίζεται περίπου στο 50% των ασθενών. Αιτιολογική θεραπεία δεν υπάρχει. Η διαχείριση της νόσου είναι συμπτωματική, με καθιερωμένη τη χρήση διφωσφονικών από την παιδική ηλικία, στα μέτριας ή μεγάλης βαρύτητας περιστατικά. Για την πληρέστερη αντιμετώπιση των ασθενών με Ατελή Οστεογένεση απαιτείται καλή γνώση της νόσου και του ασθενή, καθώς και συνεργασία ιατρού-οδοντίατρου αλλά και μεταξύ των διάφορων οδοντιατρικών ειδικοτήτων. Οι οδοντίατροι θα πρέπει να είναι προσεκτικοί στο χειρισμό παιδιών που λαμβάνουν διφωσφονικά και να είναι σε διαρκή επαγρύπνηση για επιπλοκές μετά από χειρουργικές παρεμβάσεις.

Λέξεις ευρετηρίου: Ατελής Οστεογένεση, Ατελής Οδοντινογένεση, Διφωσφονικά, Παιδιά

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ατελής Οστεογένεση (Osteogenesis Imperfecta, AO) ονομάζεται ένα σύνολο διαταραχών που σχετίζονται με την παραγωγή κολλαγόνου^{1,2}. Τα τρία πιο σημαντικά κλινικά σημεία της νόσου στα οποία βασιζόταν αρχικά η πρώτη διάγνωση της AO είναι η ευθραυστότητα των οστών, οι κυανοί/μπλε σκληροί χιτώνες και η κώφωση¹.

Η αρχική ταξινόμηση της AO με βάση το χαρακτήρα και τη βαρύτητα της κλινικής σημειολογίας της νόσου (τύποι I-IV κατά Sillence)³ έχει επεκταθεί σήμερα και περιλαμβάνει πέντε κλινικούς τύπους (τύποι 1-5, Dijk και Sillence

2014)⁴, όπως αυτοί αναφέρονται και στην τελευταία αναθεώρηση της διεθνούς ταξινόμησης των γενετικών σκελετικών διαταραχών από την International Skeletal Dysplasia Society (ISDS)⁵.

Κοινό κλινικό χαρακτηριστικό όλων των τύπων είναι η ευθραυστότητα των οστών η οποία εκδηλώνεται με πολλαπλά αυτόματα κατάγματα. Ο τύπος 1 είναι ήπιος, οι 4 και 5 είναι μέτριας βαρύτητας, ο τύπος 3 σοβαρός και ο τύπος 2 θανατηφόρος περιγεννητικά. Στον τύπο 1 δεν προκαλούνται παραμορφώσεις, οι ασθενείς εμφανίζουν φυσιολογικό ή σχετικά κοντό ανάστημα με μπλε σκληρούς χιτώνες. Στον τύπο 3 οι ασθενείς εμφανίζουν παραμορφώσεις, πολύ

Dental Management of Patients with Osteogenesis Imperfecta and Bisphosphonate Medication during Childhood

Adramerinas M., Arapostathis K.

Osteogenesis Imperfecta is the most common cause of primary osteoporosis and is characterized by quantitative or qualitative collagen disorders. The patients present with increased bone fragility, low bone mass and susceptibility to bone fractures, while dentinogenesis imperfecta is present at about 50% of cases. No definitive treatment exists. The management of the disease is symptomatic, with the established use of bisphosphonates, starting from a young age, in those most severely affected. Comprehensive dental care for this group of patients demands knowledge on the disease and patient status, a continuous medical-dental collaboration as well as collaboration between different dental specialties. Dentists should treat with caution pediatric patients on bisphosphonate medication and remain vigilant for any complications following invasive dental procedures.

Keywords: Osteogenesis Imperfecta, Dentinogenesis Imperfecta, Bisphosphonates, Pediatric Patients

κοντό ανάστημα, τριγωνικό πρόσωπο, σοβαρή σκολίωση και γκριζωπό σκληρό χιτώνα του ματιού. Στον τύπο 4 οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από μέτριο έως χαμηλό ανάστημα, ήπια έως μέτρια σκολίωση και γκριζωπούς ή λευκούς σκληρούς χιτώνες ματιών. Στον τύπο 5 οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από περισσότερο ή λιγότερο κοντό ανάστημα, συχνή εξάρθρωση της κεφαλής της κερκίδας, επιμεταλλωμένες ενδοοστικές μεμβράνες, σχηματισμό υπερπλαστικών πόρων μετά από κάταγμα και λευκό σκληρό χιτώνα ματιού^{4,6}. Οι τύποι 1-4 αντιστοιχούν κλινικά στους αρχικούς τύπους Sillence I-IV⁴.

Βαρύνουσας σημασίας κλινικές εκδηλώσεις για την κλινική διάγνωση της νόσου αποτελούν τα πολλαπλά κατάγματα, οι σκελετικές δυσμορφίες, η καθυστερημένη σωματική ανάπτυξη και η χροιά των σκληρών χιτώνων των ματιών. Μετά την κλινική υποψία ακολουθούν βιοχημικά και μοριακά τεστ για την επιβεβαίωση της κλινικής εκτίμησης^{1,7}.

Έως σήμερα έχουν ανακαλυφθεί τουλάχιστον 18 γονίδια, μεταλλάξεις τα οποία ευθύνονται για την εκδήλωση της ΑΟ⁸. Συνεπώς, οι κλινικοί τύποι 1-5 της ΑΟ συμπεριλαμβάνουν ο καθένας διάφορους γονότυπους, διαχωριζόμενοι περαιτέρω σε αντίστοιχες υποκατηγορίες⁴. Η παραπάνω φαινοτυπική (κλινική) κατάταξη μπορεί να προκαλέσει δι-

αγνωστικά προβλήματα⁸. Για αυτό υπάρχει και γονιδιακή ταξινόμηση, βάσει της οποίας υπάρχουν 18 τύποι της νόσου (I-XVIII)^{1,8,9} (Πίνακας 1). Κάθε γονότυπος συνοδεύεται από συγκεκριμένο τύπο κληρονομικότητας, ηλικία έναρξης της νόσου και συγκεκριμένα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά: κατάγματα, σκελετικές παραμορφώσεις, χροιά σκληρού χιτώνα, κώφωση, ατελή οδοντινογένεση κλπ.^{1,9}. Ανάλογα με το γονίδιο, ο τύπος κληρονομικότητας ποικίλει ανάμεσα σε αυτοσωμικό επικρατή, αυτοσωμικό υπολειπόμενο και φυλοσύνδετο^{1,8,9}.

Ο επιπολασμός της ΑΟ εκτιμάται σε 1:10.000 με 1:20.000⁶. Το 80-85% των ασθενών με ΑΟ έχουν μεταλλάξεις στα γονίδια COL1A1 και COL1A2 και εμφανίζουν τα κλινικά χαρακτηριστικά των τύπων I ή IV κατά Sillence¹. Πιο συχνός στην Ευρώπη είναι ο τύπος 1, ο οποίος εμφανίζει αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας με συχνότητα 1:25.000 γεννήσεις⁴.

Η συχνότητα της ατελούς οδοντινογένεσης σε ασθενείς με ΑΟ ποικίλει από 21% έως 73% ανάλογα με τον τύπο της ΑΟ. Ανευρίσκεται στο 25% των ασθενών με τύπο I, στο 60% με τύπο IV και στο 80% με τύπο III¹⁰ (Πίνακας 1). Ασθενείς με τύπο 1 και ατελή οδοντινογένεση έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν κατάγματα κατά τη γέννηση,

Πίνακας 1. Κατάταξη κατά Forlino και Marini με αναφορά στη συχνότητα ατελούς οδοντινογένεσης

Γονίδιο	Πρωτεΐνη	Τύπος(OMIM)	Συχνότητα Ατελούς Οδοντινογένεσης
Διαταραχές σύνθεσης, δομής και σχηματισμού κολληγόνου			
COL1A1	COL1A1 [$\alpha 1(I)$]	I (166200)	Ποικίλη
COL1A2	COL1A2 [$\alpha 2(1)$]	II (166210)	Ποικίλη
		III (259420)	Ποικίλη
		IV (166220)	Ποικίλη
Διαταραχές εναρμότωσης οστού			
IFITM5	BRIL	V (610967)	Σπάνια
SERPINF1	PEDF	VI (613982)	Δεν έχει παρατηρηθεί
Διαταραχές τροποποίησης και επεξεργασίας κολληγόνου			
CRTAP	CRTAP	VII (610682)	Σπάνια
P3H1	P3H1	VIII (610915)	Δεν έχει παρατηρηθεί
PPIB	PPIB (CyPB)	IX (259440)	Δεν έχει παρατηρηθεί
SERPINH1	HSP47	X (613848)	Κάποιες περιπτώσεις
FKBP10	FKBP65	XI (610968)	Κάποιες περιπτώσεις
PLOD2	LH2	-	-
BMP1	BMP1	XII (614856; XIII)	Δεν έχει παρατηρηθεί
Διαταραχές στη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών			
SP7	SP7 (Osterix)	XIII (613849; XII)	Δεν έχει παρατηρηθεί
TMEM38B	TRIC-B	XIV (615066)	Δεν έχει παρατηρηθεί
WNT1	WNT1	XV (615220)	Δεν έχει παρατηρηθεί
CREB3L1	Oasis	XVI (616229)	Δεν έχει παρατηρηθεί (αγενεσία οδόντων)
SPARC	SPARC (Osteonectin)	XVII (616507)	Δεν έχει παρατηρηθεί
MBTPS2	S2P	XVIII (301014; XIX)	Δεν έχει παρατηρηθεί
Προσαρμοσμένος από DangDo και Marini ¹			

υφίστανται πιο συχνά κατάγματα, έχουν κοντύτερο ανάστημα και σκελετική παραμόρφωση σε σχέση με τα άτομα χωρίς ατελή οδοντινογένεση⁴. Η ατελής οδοντινογένεση που σχετίζεται με την ατελή οστεογένεση κατατάσσεται ως τύπος 1 κατά Shields¹¹.

Τα διφωσφονικά χορηγούνται σε σειρά νόσων και παθολογικών καταστάσεων τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά (Πίνακας 2)¹². Η πλειονότητα των περιπτώσεων στα παιδιά αφορά ασθενείς με ΑΟ μέτριας ή μεγάλης βαρύτητας¹². Σε ασθενείς με ΑΟ, η θεραπεία με διφωσφονικά συμβάλλει σε βελτίωση στη μυϊκή δύναμη, στην οσπι-

κή μάζα και τη μορφολογία των σπονδύλων, στον πόνο, στη συχνότητα των καταγμάτων και στην ανάπτυξη, αν και υπάρχει ανάγκη καλύτερης τεκμηρίωσης των θεραπευτικών αποτελεσμάτων^{12,13}. Στα παιδιά η χορήγηση διφωσφονικών απαιτεί ειδική έγκριση, δεδομένου ότι γίνεται «εκτός ενδείξεων» («off label»), με άλλα λόγια δεν αφορά όλους τους ασθενείς, αλλά μόνο όσους έχουν συγκεκριμένα κριτήρια, που αντανakλούν τη βαρύτητα (πχ. δύο κατάγματα/έτος, σπονδυλικά κατάγματα, μέτριες ή βαριές σκελετικές παραμορφώσεις, οστικό άλγος).

Υπάρχουν πολλά πρωτόκολλα χορήγησης, που διαφο-

Πίνακας 2. Ενδείξεις χορήγησης διφωσφονικών

Ενήλικες	Παιδιά
Οστεοπόρωση	Πρωτογενείς δομικές ανωμαλίες σε κολληγόνο τύπου I και της δομικές πρωτεΐνες του οστού (Ατελής Οστεογένεση κα.)
Νόσος Paget	Ινώδηςδυσπλασία (πχσύνδρομοMcCune-Albright)
Ποήληαπλό μυέλωμα	Οστικές βλάβες λόγω συστηματικής νόσου ή θεραπείας (πχ χρόνια λήψη στεροειδών ή ακινησία)
Σκελετικές μεταστάσεις	Βλάβες της θεμέλιας ουσίας του οστού (πχ. σύνδρομο οστεοπόρωσης-ψευδογλοιώματος)
Κακοήθης υπερασβεσταιμία	Καταστάσεις με πρωτογενή διαταραχή στην ενασβεστίωση των οστών (πχ. νεανική οστεοπόρωση)
	Κακοήθεια που σχετίζεται με υπερασβεσταιμία
	Εστιασμένες ορθοπαιδικές διαταραχές (πχ νόσος Perthes)
	Προσαρμοσμένος από Bhatt και συν ²⁷

ροποούνται βάσει της βαρύτητας του περιστατικού και της ηλικίας. Η θεραπεία με διφωσφονικά ποικίλλει ανάλογα με τη νόσο και τη βαρύτητά της. Στα παιδιά υπάρχει μεγαλύτερη εμπειρία στη χορήγηση διφωσφονικών ενδοφλεβίως, αν κι έχουν δοκιμαστεί και από του στόματος (πχ ρισεδρονάτη), με λιγότερο ικανοποιητική ανταπόκριση.

Η παμιδρονάτη χορηγείται συνήθως σε δόσεις 9 mg/kg/χρόνο, κάθε 1 με 4 μήνες. Το ζολεδρονικό οξύ χορηγείται συνήθως σε δόση 0.1 mg/kg/χρόνο, κάθε 3 με 12 μήνες. Η θεραπεία διαρκεί μέχρι τη σύγκλειση των επιφύσεων, το δε θεραπευτικό σχήμα εξατομικεύεται, ανάλογα με την ανταπόκριση της οστικής πυκνότητας, των δεικτών οστικού μεταβολισμού και της κλινικής εικόνας (αριθμός καταγμάτων, ύφεση οστικού άλγους).

Ιατρική Αντιμετώπιση

Απιολογική θεραπεία για την ΑΟ δεν υπάρχει. Η διαχείριση της νόσου είναι υποστηρικτική και αποτελεί έργο πολλών ιατρικών ειδικοτήτων. Ασθενείς με ήπιο τύπο I, χωρίς προβλήματα κινητικότητας και χωρίς πολλά κατάγματα μπορεί να μη χρειαστούν κάποια ειδική παρέμβαση¹⁰.

Πιο βεβαρημένοι ασθενείς λαμβάνουν ενδοφλεβίως διφωσφονικά για την αύξηση της οστικής πυκνότητας και

μείωση της συχνότητας των καταγμάτων. Σε αναπτυσσόμενα παιδιά, η λήψη διφωσφονικών βοηθάει στον ανασχηματισμό των σπονδύλων μετά τη συμπίεσή τους εξαιτίας καταγμάτων. Η θεραπεία με διφωσφονικά είναι πιο αποτελεσματική στα παιδιά συγκριτικά με τους ενήλικες. Η δενοσουμάμπη (αντι-RANKL αντίσωμα) είναι υπό έρευνα σε αυτούς τους ασθενείς, ενώ η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη παραθυρεοειδής ορμόνη έχει επίσης δοκιμαστεί, αλλά μόνο σε ενήλικες ασθενείς, δεδομένου ότι έχει αντένδειξη στον παιδιατρικό πληθυσμό^{1,7,10}.

Σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς, συνήθως τύπων I και IV, μπορεί να χορηγηθεί και αυξητική ορμόνη η οποία αυξάνει την οστική πυκνότητα και την μυϊκή μάζα και δύναμη των ασθενών με ΑΟ¹. Ωστόσο η ατελής οστεογένεση δεν ανήκει στις ενδείξεις χορήγησης αυξητικής ορμόνης και υπάρχουν πολύ λίγες σειρές ασθενών με ΑΟ στις οποίες έχει δοκιμαστεί.

Ασθενείς με μειωμένη κινητικότητα λόγω παραμορφώσεων στα πόδια συχνά χρειάζονται χειρουργική επέμβαση για τον ευθείασμό των μακρών οστών με τοποθέτηση μεταλλικών ράβδων μέσα στην κοιλότητα του μυελού των οστών (ενδομυελική ήλωση). Άτομα με σκολίωση μπορεί να χρειαστούν σπονδυλοδεσία. Προγράμματα φυσικοθεραπείας και τακτική άσκηση (πχ κολύμβηση, περπάτημα και ασκήσεις με βάρη) αποτελούν στοιχεία κλειδιά στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΑΟ^{1,10,14}.

Εκδηλώσεις στα δόντια και το στοματογναθικό σύστημα

Οι πιο συνήθεις στοματικές εκδηλώσεις της ΑΟ περιλαμβάνουν την ατελή οδοντινογένεση, τις ανωμαλίες σύγκλεισης, καθώς και άλλα οδοντοφατνιακά προβλήματα και είναι πιο συχνές σε πιο βεβαρημένους ασθενείς με ΑΟ τύπου III και IV^{1,10,15,16}.

Ατελής Οδοντινογένεση

Η ατελής οδοντινογένεση προσβάλλει και τη νεογιλή και τη μόνιμη οδοντοφυΐα, με μεγαλύτερη συχνότητα στη νεογιλή^{16,17}. Οι πιο συνήθεις κλινικές εκδηλώσεις της ατελούς οδοντινογένεσης περιλαμβάνουν τις γκρι/ιριδίζουσες ή κίτρινες/καφέ δυσχρωμίες και τα κατάγματα της αδαμαντίνης. Ακτινογραφικά, οι μύλες των δοντιών εμφανίζονται βολβοειδείς εξαιτίας της σημαντικής αυχενικής περίσφιξης, οι ρίζες κοντές και η οδοντίνη ελαττωματική, ενώ υπάρχει αδαμαντίνη φυσιολογικού πάχους και πυκνότητας¹⁶. Στη νεογιλή οδοντοφυΐα οι πολφικοί θάλαμοι εμφανίζονται

αρχικά μεγαλύτεροι από το συνηθισμένο αλλά γρήγορα ενασβεστιώνονται¹⁰. Ιστολογικά η οδοντίνη δεν παρουσιάζει φυσιολογική εικόνα, με ανωμαλίες στο σχηματισμό των οδοντινοσωληναρίων και περιοχές χωρίς οδοντινοσωληνάρια¹⁶, ενώ η αδαμαντινο-οδοντινική ένωση εμφανίζεται λεία αντί για οδοντωτή, πράγμα που συντελεί στη μεγάλη συχνότητα καταγμάτων αδαμαντίνης¹⁰.

Η οδοντίνη της ατελούς οδοντινογένεσης τύπου I κατά Shields είναι λιγότερο σκληρή από τη φυσιολογική, αφαλάτνεται πιο δύσκολα *in vitro*, τα οδοντινοσωληνάρια είναι λιγότερα και μικρότερα σε διάμετρο, τα κολλαγόνα ινίδια είναι μικρότερα σε διάμετρο και η περισωληναριακή οδοντίνη είναι πιο αδύναμη, όπως προκύπτει από πειραματική μελέτη προσβεβλημένων νεογιλών γομφίων ασθενών με ΑΟ¹⁸. Οι διαφορετικές αυτές μηχανικές και χημικές ιδιότητες, ενδεχομένως να δικαιολογούν κλινικά ένα παρατεταμένο χρόνο αδροποίησης και μία μεγαλύτερη τάση αποτυχίας των ρητινωδών αποκαταστατικών υλικών, σύμφωνα με τους ίδιους συγγραφείς¹⁸.

Τα προσβεβλημένα δόντια δεν διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο τερηδοτισμού¹⁹, ίσως λόγω της τυχαίας διασποράς των οδοντινοσωληναρίων και της ύπαρξης λιγότερων οδοντινοσωληναρίων¹⁷. Η νεογιλή οδοντοφυΐα είναι πιο επιρρεπής στη φθορά σε σχέση με τη μόνιμη αλλά και τα μόνιμα δόντια μπορούν να παρουσιάσουν στοιχεία φθοράς με το πέρασμα του χρόνου. Ακόμα και όταν δεν είναι κλινικά ανιχνεύσιμη σε άτομα με ΑΟ, η ατελής οδοντινογένεση μπορεί να υπάρχει σε ιστολογικό επίπεδο. Συνεπώς, θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για όλους τους ασθενείς με ΑΟ. Η ενασβεσίωση του πολφού, οι βομβοειδείς μύλες και οι κοντές ρίζες μπορούν να είναι αρνητικοί παράγοντες κατά την αποκατάσταση των προσβεβλημένων δοντιών¹⁰.

Πριν την αντιμετώπιση κάθε ασθενή ενδείκνυται ο πλήρης ακτινογραφικός και κλινικός έλεγχος για τη σωστή προετοιμασία του σχεδίου θεραπείας. Καλύτερη θεωρείται η αποκατάσταση που ασκεί τις λιγότερες δυνάμεις στα δόντια και τα οστά¹⁰.

Συστήνεται η κατά το δυνατόν πιο πρόωμη αντιμετώπιση των μικρών ασθενών, ώστε να αντιμετωπίζονται έγκαιρα τα προβλήματα της νεογιλής οδοντοφυΐας^{10,16}. Στόχοι της πρόωμης αντιμετώπισης είναι η: διατήρηση της υγείας των δοντιών, της ζωτικότητας και της ακεραιότητας του οδοντικού φραγμού, εξασφάλιση της καλής αισθητικής του ασθενή, παροχή λειτουργικής οδοντοφυΐας και ικανότητας μάσησης σκληρών τροφών, διατήρηση της κατακόρυφης διάστασης σύγκλεισης, διατήρηση του εύρους των οδοντικών τόξων, αποφυγή επιπλοκών από την μόνιμη οδοντοφυΐα, εξασφάλιση της ομαλής ανάπτυξης του στο-

ματοπροσωπικού συμπλέγματος και της κροταφογναθικής διάρθρωσης και ανάπτυξη καλών σχέσεων με το παιδί και την οικογένεια.^{1,10,19}

Εξαιτίας του νεαρού της ηλικίας των ασθενών και των εκδηλώσεων της ΑΟ, πολλές φορές είναι αναγκαία η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών υπό γενική αναισθησία. Προτιμάται η αντιμετώπιση τους σε ένα στάδιο, όταν θα έχει ανατείλει το σύνολο της νεογιλής οδοντοφυΐας, ώστε η παρέμβαση να αντιμετωπίσει το σύνολο των δοντιών. Προτείνεται η ηλικία των 28-30 μηνών. Σε βεβαρημένες καταστάσεις μπορεί όμως να χρειαστεί αντιμετώπιση δύο σταδίων, αρχικά με την ανατολή των πρώτων νεογιλών δοντιών, τομέων και πρώτων γομφίων (πχ στους 18-20 μήνες) και έπειτα κατά την ολοκλήρωση της ανατολής του νεογιλού φραγμού (πχ στους 28-30 μήνες)^{10,19}.

Η οδοντιατρική αντιμετώπιση της ατελούς οδοντινογένεσης περιλαμβάνει την πρόληψη της τερηδόνας, την παρατήρηση της αποτριβής, τον έλεγχο της ανάπτυξης του κρανιοπροσωπικού συμπλέγματος και την τοποθέτηση αποκαταστάσεων ολικής κάλυψης για την αντιμετώπιση της φθοράς των νεογιλών δοντιών²⁰. Στους μόνιμους πρώτους γομφίους συστήνεται η τοποθέτηση καλύψεων οπών και σχισμών μετά την ανατολή τους¹⁰. Η συνολική φροντίδα για αυτούς τους ασθενείς πρέπει να συμπεριλαμβάνει τακτικό πρόγραμμα επανελέγχων, οδηγίες στοματικής υγιεινής και διατροφής²⁰. Η τοπική αναισθησία ίσως να μην είναι απαραίτητη για όλες τις οδοντιατρικές εργασίες λόγω της ενασβεσίωσης του πολφού¹⁴.

Το παρακάτω προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα είναι ενδεικτικό των ενεργειών στις οποίες θα χρειαστεί να προβεί ο οδοντίατρος²¹:

A. Στη νεογιλή οδοντοφυΐα:

1. Προκατασκευασμένες μεταλλικές στεφάνες στα οπίσθια δόντια για την πρόληψη της φθοράς και της απώλειας της κάθετης διάστασης.
2. Αποκατάσταση με σύνθετη ρητίνη ή/και στεφάνες κελλουλοΐτη των προσθίων δοντιών για αποκατάσταση της αισθητικής.
3. Επένθετες οδοντοστοιχίες σε περίπτωση που τα δόντια είναι αποτετριμμένα έως το ύψος των ούλων.

B. Στη μικτή οδοντοφυΐα:

1. Τα ανατέλλοντα δόντια πρέπει να επισκοπούνται για αυξημένη οδοντική φθορά.
2. Τοποθέτηση μεταλλικών προκατασκευασμένων στεφανών στους μόνιμους γομφίους, εφόσον χρειάζεται
3. Αποκατάσταση των μόνιμων προσθίων με σύνθετη ρητίνη.
4. Στεφάνες κελλουλοΐτη ή πολυκαρβονικές ως

ενδιάμεση/προσωρινή λύση για την αποκατάσταση των μόνιμων προσθίων.

Γ. Στη μόνιμη οδοντοφυΐα:

1. Επένθετα σε γομφίους και προγομφίους
2. Στεφάνες και όψεις πορσελάνης όταν το παιδί φτάσει στην κατάλληλη ηλικία, για την αντικατάσταση των ενδιάμεσων αποκαταστάσεων.
3. Πλήρης αποκατάσταση με στεφάνες και μερικές οδοντοστοιχίες.
4. Επένθετες οδοντοστοιχίες (με ή χωρίς συγκρατητικά στοιχεία στα υποκείμενα δόντια) σε εκτεταμένη αποτριβή.
5. Εμφυτεύματα (σε κατάλληλη για την τοποθέτησή τους ηλικία).

Σαφώς, το σχέδιο θεραπείας για κάθε ασθενή προσαρμόζεται στη εκάστοτε βαρύτητα της κατάστασης¹⁰. Οι ασθενείς με ΑΟ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αλλεργίας στο λάτεξ, πιθανότητα που θα πρέπει να διευκρινίζεται πριν από την έναρξη της θεραπείας¹⁴. Σε κάθε ασθενή με ατελή οδοντιογένεση, ο οδοντίατρος πρέπει να ελέγχει για την ύπαρξη ΑΟ^{17,20}.

Συγκλεισιακές Ανωμαλίες

Η μειωμένη ανάπτυξη του ρινογναθικού συμπλέγματος (υποπλαστική άνω γνάθος) και στις τρεις διαστάσεις του χώρου οδηγεί σε πρόσθια/αντίστροφη από τη φορά του ρολογιού στροφή της κάτω γνάθου προκαλώντας σκελετικές αποκλίσεις μεταξύ των δύο γνάθων. Οι αποκλίσεις αυτές έχουν ως αποτέλεσμα συγκλεισιακές ανωμαλίες και στα τρία επίπεδα: στο οβελιαίο (οδοντική και σκελετική σχέση τάξης III και πρόσθια σταυροειδής σύγκλειση), στο εγκάρσιο (πρόσθια και οπίσθια ανεωγμένη δήξη) και στο οριζόντιο (οπίσθια σταυροειδής σύγκλειση)²².

Στόχος της θεραπείας είναι περισσότερο η απόδοση μίας λειτουργικής σύγκλεισης και όχι τόσο η διόρθωση αισθητικών προβλημάτων. Καλύτερη θεωρείται η θεραπεία που θα ασκήσει τις μικρότερες δυνατές δυνάμεις στα δόντια και στις γνάθους. Λόγω της μειωμένης ανάπτυξης της άνω γνάθου και στο οριζόντιο επίπεδο, η ταχεία διεύρυνση της πρέπει να αντιμετωπίζεται με προσοχή ή να αποφεύγεται¹⁰. Αναφέρονται όμως και πετυχημένες περιπτώσεις²³. Η κάθετη διάσταση, στην περίπτωση οπίσθιας ανεωγμένης δήξης, πρέπει να ιεραρχείται, ώστε να αποδίδονται σωστά οι συγκλεισιακές επαφές, ακόμη και αν τα δόντια παραμείνουν σε σταυροειδή σύγκλειση¹⁰. Η διόρθωση όμως της ανεωγμένης δήξης μόνο με ορθοδοντικά μέσα σε ασθενείς με ΑΟ μπορεί να αποδειχθεί πολύ δύσκολη ή αδύνατη²⁴. Η χρήση πιπίλας καλό είναι να αποφεύγε-

ται, ώστε να μειώνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης πρόσθιας ανεωγμένης δήξης¹.

Οδοντικές ανωμαλίες

Καθυστερήση στην ανατολή των δοντιών σε ασθενείς με ΑΟ αναφέρεται από διάφορους συγγραφείς, τάση η οποία μπορεί να ενισχυθεί από τη λήψη διφωσφονικών¹⁰. Άλλοι ερευνητές διαπιστώνουν ταχύτερη ανατολή, η οποία μεταπίπτει σε φυσιολογικούς ρυθμούς με τη λήψη διφωσφονικών ή φυσιολογικούς χρόνους ανατολής²⁵.

Άλλα προβλήματα περιλαμβάνουν την έλλειψη δοντιών (πχ δεύτερων προγομφίων) και την υποδοντία (20% των ασθενών με ΑΟ), καθώς και την έγκλειση μόνιμων δοντιών όπως οι δεύτεροι άνω μόνιμοι γομφίοι. Συχνές είναι και οι έκτοπες ανατολές, για παράδειγμα σε πρώτους και δεύτερους μόνιμους γομφίους^{10,16,25}.

Διαχείριση συμπεριφοράς και ψυχοκοινωνικές παράμετροι

Οι ασθενείς με ΑΟ εμφανίζουν φυσιολογική νοητική και γνωστική ανάπτυξη¹ και οι συνήθεις τεχνικές διαχείρισης συμπεριφοράς (λέω-δείκνω-κάνω, θετική ενίσχυση, απόσπαση προσοχής κλπ) μπορούν να χρησιμοποιούνται κανονικά ανάλογα με την ηλικία του ασθενή²⁰.

Ο οδοντίατρος θα πρέπει να έχει υπόψιν ότι, λόγω των πολλών περιορισμών, τόσο το παιδί όσο και οι γονείς ενδέχεται να αντιμετωπίζουν διάφορα ψυχολογικά προβλήματα. Άτομα με ΑΟ μπορούν να νοιώθουν απομονωμένα και θυμωμένα λόγω της μειωμένης κινητικότητάς τους, να ανησυχούν για την εμφάνισή τους και την αποδοχή από τους συνομηλίκους τους. Οι γονείς και οι φροντιστές μπορούν να είναι υπερπροστατευτικοί ή να έχουν μειωμένες ικανότητες διαχείρισης καταστάσεων και να υποφέρουν από αισθήματα κατάθλιψης ή ενοχές. Νέοι γονείς ενδέχεται να βρίσκονται σε σοκ για την κατάσταση του παιδιού τους και να διακατέχονται από αισθήματα ντροπής, απογοήτευσης και θυμού¹⁴.

Τα πολλαπλά κατάγματα σε παιδιά με ΑΟ πρέπει να διακρίνονται από την παιδική κακοποίηση, μέσα από τη λήψη ενός ενδελεχούς ιατρικού και οικογενειακού ιστορικού. Η ύπαρξη άλλων ευρημάτων τυπικών για ΑΟ (κυανοί σκληροί χιτώνες ματιών, προβλήματα στα δόντια, οστεοπόρωση κα) είναι βοηθητική²⁰. Οι γονείς είναι πιθανό να έχουν κατηγορηθεί και για κακοποίηση παιδιού στο παρελθόν. Οφείλουν να γνωρίζουν πως να διαχειρίζονται σωστά το παιδί τους, ώστε να μειώνουν την πιθανότητα πρόκλησης καταγμάτων, καθώς και να αναγνωρίζουν ένα κάταγμα όταν συμβαίνει.

Στόχος είναι το παιδί να κατακτάει δεξιότητες που θα του επιτρέπουν να είναι παραγωγικό και ανεξάρτητο και να έχει καλή ποιότητα ζωής¹⁴.

Οδοντιατρική θεραπεία σε παιδιά που λαμβάνουν διφωσφονικά

Η θεραπεία με διφωσφονικά σε παιδιατρικούς ασθενείς παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον οδοντίατρο αναφορικά με: την οστεονέκρωση των γνάθων σχετιζόμενη με διφωσφονικά (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw, BRONJ) ή γενικότερα με φάρμακα (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ) μετά από εξαγωγές ή άλλες χειρουργικές παρεμβάσεις, την επίδραση στην ανάπτυξη της οδοντοφυΐας και στην επιτυχία της ορθοδοντικής θεραπείας.

Μέχρι σήμερα δεν έχει αναφερθεί κάποιο περιστατικό BRONJ μετά από εξαγωγές ή άλλες χειρουργικές επεμβάσεις σε παιδιά που λαμβάνουν διφωσφονικά. Παρολαυτά, όπως επισημαίνεται από τους Bhatt και συν., οι υπάρχουσες μελέτες είναι όλες μελέτες ανασκόπησης σε μικρά δείγματα για μία νέα σχετικά νοσολογική οντότητα. Ακόμη, αν και οι δόσεις που χορηγούνται στα παιδιά είναι πολύ μικρότερες από αυτές των ενηλίκων, η συνολική διάρκεια της θεραπείας τους μπορεί να οδηγήσει σε αθροιστικές δόσεις μεγαλύτερες των ενηλίκων. Συνεπώς, προκύπτει ανάγκη διαρκούς επαγρύπνησης, καθώς και προοπτικών μελετών που θα παρακολουθούν τους ασθενείς αυτούς και μετά την ενηλικίωσή τους¹².

Στη βάση της απουσίας αναφορών BRONJ, απλές και χειρουργικές εξαγωγές πραγματοποιούνται κανονικά σε ασθενείς με ΑΟ που λαμβάνουν διφωσφονικά^{10,26}. Η εμφάνιση καταγμάτων στις γνάθους, αυτόματων είτε κατά την εξαγωγή δοντιών, είναι σπάνια²⁴. Στους ασθενείς με ΑΟ μπορεί να χορηγείται αντιβιοτική χημειοπροφύλαξη πριν την διενέργεια χειρουργικών επεμβάσεων για την πρόληψη λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας²⁶, καθώς οι ασθενείς αυτοί συχνά παρουσιάζουν βαλβιδικές ανεπάρκειες¹. Δε συστήνεται αντιβιοτική χημειοπροφύλαξη όταν έχουν τοποθετηθεί ορθοπεδικές ράβδοι¹⁴.

Όμοια, η τοποθέτηση εμφυτευμάτων εμφανίζει επιτυχία σε ασθενείς με ΑΟ και λήψη διφωσφονικών, χωρίς την ύπαρξη αναφοράς μέχρι σήμερα αποτυχίας λόγω οστεονέκρωσης των γνάθων^{10,27-29}. Αναφέρεται επιβίωση 100% στον 1 χρόνο και 93,3% στα 6 χρόνια σε μικρά όμως δείγματα ασθενών²⁶.

Ωστόσο, επειδή το θέμα της ασφάλειας των χειρουργικών επεμβάσεων σε ασθενείς με ΑΟ και λήψη διφωσφονικών παραμένει ανοικτό, συστήνεται προσοχή, ιδιαίτερα

όσο αυξάνεται η βαρύτητα του περιστατικού, ιδιαίτερα σε ασθενείς τύπου III και IV και όσο πιο μακροχρόνια είναι η λήψη διφωσφονικών. Συστήνεται κατά το δυνατόν οι απαραίτητες εξαγωγές να πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με διφωσφονικά^{1,10,15}. Συστήνεται, ακόμη, σε ηλικίες μετά την έναρξη της θεραπείας, η επέμβαση να λαμβάνει χώρα 24-48 ώρες τουλάχιστον μετά τη δόση του φαρμάκου, ώστε να απορροφάται από την αιματική κυκλοφορία στα οστά, ενώ λόγω της μεγάλης ημίσειας ζωής των διφωσφονικών, δε συστήνεται η διακοπή τους για κάποιο χρονικό διάστημα¹⁰.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά η διάρκεια της ορθοδοντικής θεραπείας μπορεί να παραταθεί και οι απαιτούμενες δυνάμεις για τη μετακίνηση των δοντιών να είναι πολύ αυξημένες. Οι τελικοί στόχοι σχετικά με τη μετακίνηση των δοντιών μπορεί να μην επιτευχθούν, όμως τα στοιχεία για την επιτυχία της ορθοδοντικής θεραπείας σε βάθος χρόνου σε ασθενείς με ΑΟ είναι ανεπαρκή. Επεμβάσεις ορθογναθικής χειρουργικής μπορούν να πραγματοποιηθούν σε ασθενείς με ΑΟ με ή χωρίς λήψη διφωσφονικών, με επιτυχία και σπάνιες επιπλοκές. Ενδεχομένως ο χρόνος επούλωσης να είναι αυξημένος²⁴.

Όσον αφορά την επίδραση των διφωσφονικών στην αναπτυσσόμενη οδοντοφυΐα, τα πράγματα παραμένουν ασαφή^{10,12,25}.

Λόγω της απουσίας κατευθυντήριων γραμμών για τις οδοντιατρικές παρεμβάσεις σε παιδιά που λαμβάνουν διφωσφονικά, ώστε να προλαμβάνεται η BRONJ, οι Bhatt και συν. (2014) προτείνουν το παρακάτω πρωτόκολλο (Γράφημα 1)¹²:

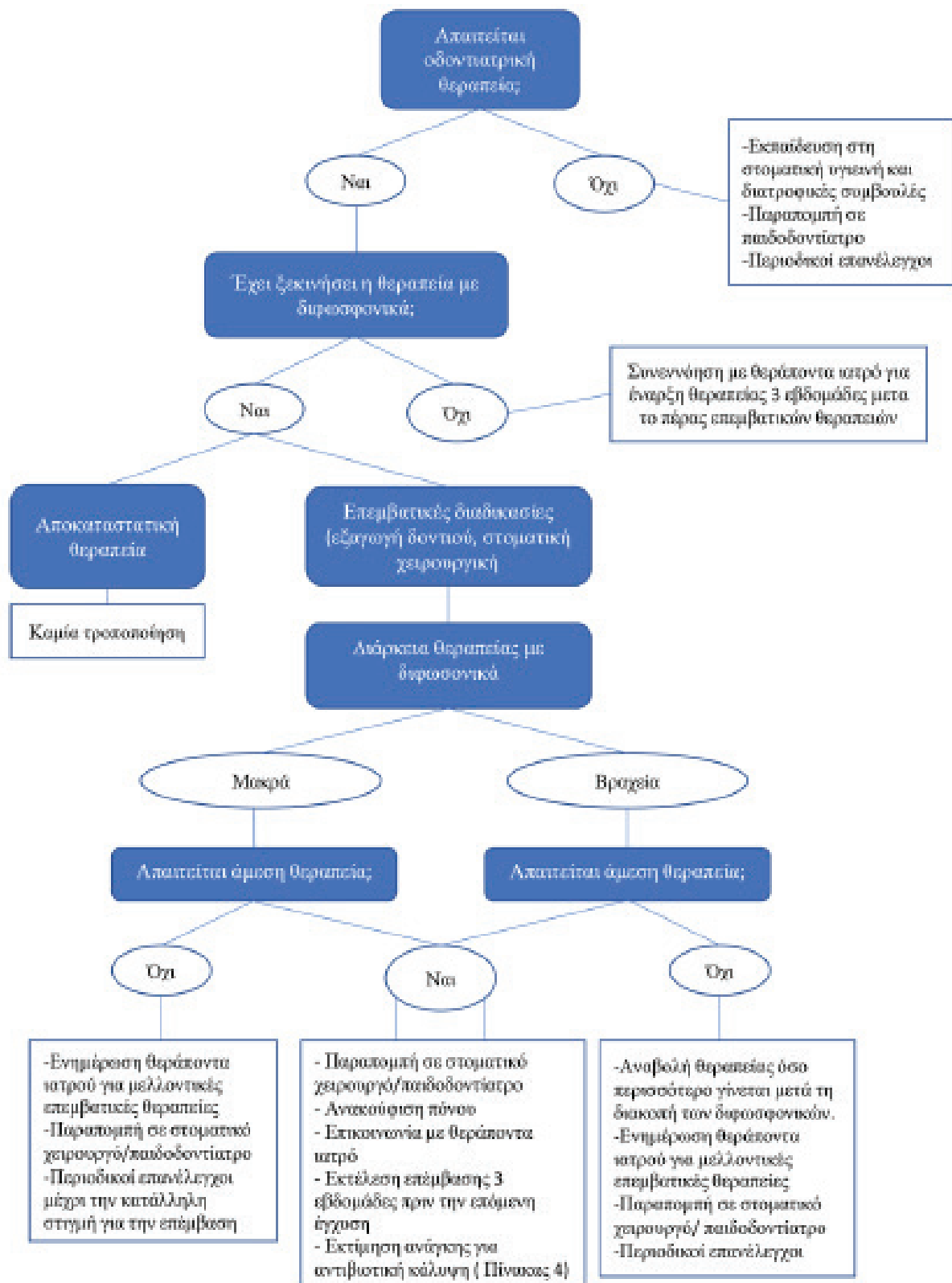
Γενικές αρχές πρόληψης της BRONJ σε παιδιά:

Στόχοι:

1. Οδοντιατρικός έλεγχος και εξάλειψη κάθε νόσου ή εστίας λοίμωξης πριν την έναρξη της θεραπείας με διφωσφονικά.
2. Εκπαίδευση του ασθενούς για τη διατήρηση βέλτιστης στοματικής υγιεινής.
3. Αναβολή της θεραπείας με διφωσφονικά μέχρι τη βελτίωση της στοματικής υγείας ή τουλάχιστον μέχρι την επούλωση των χειρουργημένων ιστών.

Βασικές Αρχές:

1. Πριν την έναρξη της θεραπείας με διφωσφονικά όλοι οι ασθενείς να παραπέμπονται για οδοντιατρικό έλεγχο. Σε ασθενείς με μακροχρόνια ή εφ'όρου ζωής αγωγή συστήνεται η παροχή υψηλού επιπέδου οδοντιατρικών υπηρεσιών με την εμπλοκή παιδοδοντιάτρου.
2. Διεξοδικός κλινικός και ακτινογραφικός έλεγχος

Γράφημα 1. Οδοντιατρική διαχείριση παιδιών που λαμβάνουν διφωσφονικά. Προσαρμοσμένος από Bhatt και συν 2014²⁷.

Πίνακας 4. Παράγοντες κινδύνου για παιδιά υψηλού κινδύνου για BRONJ.

Παράγοντας	Περιγραφή
Βαθμός καταπόνησης των ιστών από την επέμβαση	Χειρουργική ή τραυματική επέμβαση
Βακτηριακή επιμόλυνση χειρουργικού πεδίου	Ύπαρξη αποστήματος μαλακών ιστών ή ακτινογραφικής εικόνας περιακρορριζικής παθολογίας, ενδεικτικά σημαντικής βακτηριακής επιμόλυνσης του περιβάλλοντος φατνιακού οστού
Διάρκεια θεραπείας με διφωσφονικά	Θεραπεία IV για >2 χρόνια και τελευταία IV δόση μέσα στα τελευταία 2 χρόνια για παιδιά κάτω των 14 ετών ή μέσα στα τελευταία 5 χρόνια για παιδιά άνω των 14 ετών

Προσαρμοσμένος από Bhatt και συν 2014²⁷

θα πρέπει να πραγματοποιείται για την αξιολόγηση δοντιών με φτωχή πρόγνωση. Η χρήση πανοραμικής ακτινογραφίας συστήνεται.

3. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται συμβουλές πρόληψης, οι οποίες να συμπεριλαμβάνουν οδηγίες στοματικής υγιεινής και τακτικούς επανελέγχους από τον οδοντίατρο.
4. Όλες οι απαραίτητες επεμβατικές οδοντιατρικές πράξεις καλό είναι να ολοκληρώνονται πριν την έναρξη της θεραπείας με διφωσφονικά. Να προηγούνται 3 εβδομάδες για την επούλωση των ιστών πριν από την έναρξη της θεραπείας και να αφαιρούνται έγκαιρα όλα τα δόντια με αμφίβολη πρόγνωση.
5. Σε περίπτωση οδοντιατρικού επείγοντος, επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις δεν απαγορεύονται

Συστάσεις για επεμβάσεις στοματικής χειρουργικής σε παιδιά με λήψη διφωσφονικών:

Βασικές σκέψεις για παιδιά με λήψη διφωσφονικών που χρήζουν στοματικής χειρουργικής:

1. Έχει ξεκινήσει η θεραπεία; (Αν όχι βλέπε παραπάνω)
2. Η θεραπεία με διφωσφονικά θα είναι μικρής ή μεγάλης διάρκειας; (Αν είναι μικρής, οι επεμβάσεις να αναβάλλονται για μετά τη θεραπεία, καλύτερα με δύο χρόνια απόσταση από τη διακοπή)
3. Η θεραπευτική παρέμβαση που έχει ανάγκη ο ασθενής είναι επείγουσα ή μπορεί να αναβληθεί; (Καλύτερα να αναβάλλεται όσο είναι λογικό και δε δημιουργούνται προβλήματα)
4. Σε επεμβατικές οδοντιατρικές εργασίες:
5. Η εργασία να τοποθετείται χρονικά όσο γίνεται μακρύτερα από την τελευταία δόση των διφωσφονικών (ιδανικά περί τους 3 μήνες) και να μεσολα-

βούν τουλάχιστον 3 εβδομάδες μέχρι την επανέναρξη της θεραπείας, ώστε να επουλωθούν οι ιστοί.

6. Χρήση διαλύματος χλωρεξιδίνης 0,12%, 2 φορές τη μέρα, 5 μέρες πριν την επέμβαση και 5 μέρες μετά την επέμβαση ή μέχρι την κατά πρώτο σκοπό επούλωση.
7. Συντηρητική χειρουργική τεχνική.
8. Συρραφή των μετεξακτικών φατνίων για συμπλήρωση των χειλέων. Κατά πρώτο σκοπό επούλωση δε συστήνεται επειδή απαιτεί την κινητοποίηση βλεννογονοπεριοστικού κρημνού.
9. Περιοδικός επανελέγχος για 12 μήνες. Σε περίπτωση καθυστερημένης επούλωσης παραπομπή σε γναθοπροσωπικό χειρουργό ή άλλο ειδικό.
10. Σε περιπτώσεις που έχει διακοπεί η αγωγή για την πραγματοποίηση της επέμβασης, αυτή δεν θα πρέπει να ξεκινάει πριν την επούλωση των ιστών (14-21 μέρες).
11. Αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη να χορηγείται μόνο σε ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για BRONJ (Πίνακας 3).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ΑΟ είναι μία σπάνια νόσος η οποία περιπλέκει την οδοντιατρική περίθαλψη των ασθενών αυτών, θέτοντας πολλές προκλήσεις για τον οδοντίατρο. Για την πληρέστερη αντιμετώπιση των ασθενών με ΑΟ απαιτείται καλή γνώση της νόσου και του ασθενή, καθώς και συνεργασία ιατρού-οδοντίατρου αλλά και μεταξύ των διάφορων οδοντιατρικών ειδικοτήτων. Οι οδοντίατροι θα πρέπει να είναι προσεκτικοί στο χειρισμό παιδιών που λαμβάνουν διφωσφονικά και να είναι σε διαρκή επαγρύπνηση για επιπλοκές από χειρουργικές παρεμβάσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dang Do AN, Marini JC. Osteogenesis Imperfecta. In Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes. Carey JC, Battaglia A, Viskochil D, Cassidy SB (Eds), John Wiley & Sons, Inc, West Sussex, 2021, pp. 683-705.
2. Καρακάσης ΔΘ, Λαζαρίδης ΝΘ: Στοματική και Γναθοπροσωπική Χειρουργική Τόμος Τρίτος. Θεσσαλονίκη Εκδόσεις ΑΘΑΝΑΣΙΟΥ ΑΛΤΙΝΤΖΗ. 2010: 33-34.
3. Sillence DO, Rimoin DL, Danks DM. Clinical variability in osteogenesis imperfecta-variable expressivity or genetic heterogeneity. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979; 15: 113-29.
4. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(6):1470-81.
5. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A*. 2019;179(12):2393-2419.
6. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=654&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Osteogenesis-imperfecta&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Osteogenesis-imperfecta&title=Osteogenesis%20imperfecta&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=654&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Osteogenesis-imperfecta&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Osteogenesis-imperfecta&title=Osteogenesis%20imperfecta&search=Disease_Search_Simple) όπως εμφανίζεται την 21/6/2021.
7. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents-new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporos Int*. 2016;27(12):3427-3437.
8. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2016;16;387(10028):1657-71.
9. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe A et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;18(3):17052.
10. Rousseau M, Retrouvey JM; Members of the Brittle Bone Disease Consortium. Osteogenesis imperfecta: potential therapeutic approaches. *PeerJ*. 201817;6:e5464.
11. Shields ED, Bixler D, el-Kafrawy AM. A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity. *Arch Oral Biol* 1973;18(4):543-553.
12. Bhatt RN, Hibbert SA, Munns CF. The use of bisphosphonates in children: review of the literature and guidelines for dental management. *Aust Dent J*. 2014, 59(1):9-19.
13. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016,19;10(10):CD005088.
14. Muhney K, Campbell PR. Pediatric dental management of a patient with osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta. *Spec Care Dentist*. 2007;27(6):240-5.
15. Clark R, Burren CP, John R. Challenges of delivery of dental care and dental pathologies in children and young people with osteogenesis imperfecta. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2019;20(5):473-480.
16. Biria M, Abbas FM, Mozaffar S, Ahmadi R. Dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta. *Dent Res J (Isfahan)*. 2012;9(4):489-94.
17. Teixeira CS, Santos Felipe MC, TadeuFelippe W, Silva-Sousa YT, Sousa-Neto MD. The role of dentists in diagnosing osteogenesis imperfecta in patients with dentinogenesis imperfecta. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(7):906-14
18. Ibrahim S, Strange AP, Aguayo S, Shinawi A, Harith N, Mohamed-Ibrahim N, et al. Phenotypic Properties of Collagen in Dentinogenesis Imperfecta Associated with Osteogenesis Imperfecta. *Int J Nanomedicine*. 2019;2(14):9423-9435.
19. Sapir S, Shapira J. Dentinogenesis imperfecta: an early treatment strategy. *Pediatr Dent*. 2001;23(3):232-7.
20. Abukabbos H, Al-Sineedi F. Clinical manifestations and dental management of dentinogenesis imperfecta associated with osteogenesis imperfecta: Case report. *Saudi Dent J*. 2013;25(4):159-65.
21. Syriac G, Joseph E, Rupesh S, Mathew J. Complete Overlay Denture for Pedodontic Patient with Severe Dentinogenesis Imperfecta. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2017;10(4):394-398.
22. Najirad M, Madathil SA, Rauch F, Sutton VR, Lee B, Retrouvey JM; Members of the Brittle Bone Diseases Consortium, Esfandiari S. Malocclusion traits and oral health-related quality of life in children with osteogenesis imperfecta: A cross-sectional study. *J Am Dent Assoc*. 2020;151(7):480-490.e2.
23. Ierardo G, Calcagnile F, Luzzi V, Ladniak B, Bossu M, Celli M, et al. Osteogenesis imperfecta and rapid maxillary expansion: Report of 3 patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2015;148(1):130-7.
24. Friedrich RE, Scheuer HA, Hölzje W. The effect of bisphosphonate medication on orthodontics and orthognathic surgery in patients with osteogenesis imperfecta. *GMS InterdiscipPlastReconstr Surg DGPW*. 2019 Mar 29;8:Doc06.
25. Vuorimies I, Arponen H, Valta H, Tiesalo O, Ekholm M, Ranta H, et al. Timing of dental development in osteogenesis imperfecta patients with and without bisphosphonate treatment. *Bone*. 2017;94:29-33.
26. Ierardo G, Bossù M, D'Angeli G, Celli M, Sfasciotti G. Bisphosphonates therapy in children with Osteogenesis imperfecta: clinical experience in oral surgery. *Oral Implantol (Rome)*. 2017;30;10(3):311-316.
27. Prabhu SS, Fortier K, May MC, Reebye UN. Implant therapy for a patient with osteogenesis imperfecta type I: review of literature with a case report. *Int J Implant Dent*. 2018; 23;4(1):36.
28. Prabhu N, Duckmanton N, Stevenson AR, Cameron A. The placement of osseointegrated dental implants in a patient with type IV B osteogenesis imperfecta: a 9-year follow-up. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod*. 2007;103(3):349-54.
29. Jensen, J, Brox H, Storhaug K, Ambj msen E, St vne S, Bj rmland T. Dental implants in patients with osteogenesis imperfecta: a retrospective and prospective study with review of the literature. *Oral Surg*. 2011;4(3):105 - 114.