
Hvad skal genetik bruges til i odontologien

M.O. LEXNER OG L. ALMER

Hvad kan tandlægen bruge genetik til i dagligdagen på klinikken? Hvilken forskel gør det, at en tandlæge ved noget om forskellige genetiske sygdomme?

I Norden går børn, unge og voksne jævnligt til tandlægen. Tandlægerne udgør således en af de sundhedspersonalegrupper, der hyppigst har kontakt til patienterne, og således kan tandlægerne spille en vigtig rolle i den tidlige diagnostik af forskellige genetiske sygdomme.

Formålet med denne artikel er at gennemgå nogle genetiske tilstande, der kan vise sig med meget milde kliniske, men dog distinkte, orale og kraniofaciale symptomer. Det kan betyde, at tandlægen kan medvirke til at diagnosticere disse patienter tidligere, hvilket kan være vigtigt for patientens forsatte behandling.

De tre genetiske tilstande, der vil blive gennemgået, er X-bundet hypohidrotisk ektodermal dysplasi, Ehlers-Danlos' syndrom og Klinefelters syndrom.

X-bundet hypohidrotisk ektodermal dysplasi

Ektodermal dysplasi omfatter over 150 sjældne tilstande med symptomer fra væv, der stammer fra ektoderm. Disse væv er hovedsageligt hår, hud, negle, tænder og kirtler (fx svedkirtler) (1).

Den hyppigste form for ektodermal dysplasi er hypohidrotisk ektodermal dysplasi (HED), der har forskellige arvegeange, men ens fænotype (kliniske symptomer) (2).

Genetik

X-bundet HED, der har en fødselsfrekvens fra 1:10.000 til 1:100.000 (3, 4), skyldes mutation i *EDA*-genet, der er lokaliseret i region Xq12-13.1. *EDA*-genet er normalt udtrykt i ektodermalt væv og koder for proteinet ektodysplasin, som hører til tumor necrosis factor-superfamilien (5, 6).

På nuværende tidspunkt er der fundet over 85 mutationer i *EDA*-genet (The Human Gene Mutations Base, Cardiff, UK).

X-bundene arvegang betyder, at hvis en afficeret mand får børn med en rask kvinde, vil alle hans sønner blive raske, da de arver hans raske Y-kromosom, mens alle hans døtre vil være bærere, da de arver det muterede X-kromosom (Fig. 1).

		Afficeret mand	
		X	Y
Rask kvinde	X	XX	XY
	x	Xx	XY

Figur 1. X betyder X-kromosom med mutation, mens X betyder rask X-kromosom.

Når en kvindelig bærer får børn med en rask mand, er der 50% risiko for at få en afficeret søn eller en datter, der er bærer af HED (Fig. 2).

		Rask mand	
		X	Y
Bærer kvinde	X	XX	XY
	x	Xx	XY

Figur 2. X betyder X-kromosom med mutation, mens X betyder rask X-kromosom.

Ved den X-bundne hypohidrotiske ektodermale dysplasi vil de afficerede drenge vise udtalte symptomer, mens der hos de kvindelige bærere ses en mildere, om end stærkt varierende grad af symptomer pga. X-kromosominaktivering.

X-kromosom inaktivering er en dosisregulerende proces, der sker i kvindens somatiske celler (ikke kønsceller), da kvinder har to X-kromosomer og mænd kun ét. Ved denne hovedsageligt randomiserede proces, der sker meget tidligt i fostertilværelsen, vil det ene X-kromosom blive inaktiveret i hver celle, og resultatet er oftest et balanceret inaktiveringsmønster (50:50). I nogle tilfælde kan resultatet dog være et skævt inaktiveringsmønster med ét af X-kromosomerne aktivt i hovedparten af cellerne (7)).

Kliniske symptomer hos afficerede drenge

Generelle symptomer

Håret er fint, tørt og sparsomt på hoved og krop, mens skægvæksten oftest er normal. Huden er glat og tør pga. reduceret mængde talgkirtler, og der ses ofte eksem. Antallet af svedkirtler er reduceret, og det medfører en nedsat evne til at svede og derved intolerance over for varme. Resultatet kan være feber ved let anstrengelse.

Ud over disse symptomer kan drenge have luftvejsproblemer (fx tæthed i næsen, astma, hæshed og gentagne lungebetændelser), mellemørebetændelser og feberanfald i den tidlige barndom (8, 9).

Kraniofaciale symptomer

Drenge med X-bundet HED har ofte ansigtstræk med frontal bossing og forsænket næserod, der medfører, at ansigtet synes lille (10). Derudover ses reduceret ansigtshøjde, protruderede læber og udtalt sulcus mentolabialis (11, 12) (Fig. 3).



Figur 3. Dreng med X-bundet HED. Bemærk læberne, den reducerede ansigtshøjde, forsænkede næserod, den udtalte sulcus mentolabialis og hudproblemerne.

Orale symptomer

Der ses agenesi af de fleste (hos nogen alle) primære og permanente tænder med et gennemsnit på 22 permanente tænder (ekskl. 3. molar) og en spredning på 14-28 tænder. De mest stabile tænder er de centrale incisiver i overkæben, 1. molar i overkæben og underkæben samt hjørnetanden i overkæben. Agenesi er mere udtalt i underkæben end i overkæben (Fig. 4).



Figur 4. (A) viser en afficeret dreng med agenesi og koniske permanente overkæbeincisiver samt markant reduceret processus alveolaris. (B) viser en ortopantomografisk optagelse af samme patient. Her observeres de pyramideformede rødder på de to molarer og den reducerede processus alveolaris.

De fortænder, der er anlagt, har ofte afvigende kronemorfologi, mens molarerne afviger i rodmorfologi med bl.a. pyramideformede eller taurodonte rødder (en tilstand, hvor pulpakammeret er forstørret på bekostning af roden) (13). Processus alveolaris er

markant reduceret i de tandløse områder (14) (se Fig. 4). Såvel spytflow og som spyt sammensætning er ændret. Spytsekretionen udgør 25% af det spytflow, der observeres i en kontrolgruppe (15).

Kliniske symptomer hos kvindelige bærere

Få studier har undersøgt de generelle symptomer hos de kvindelige bærere. Symptomerne, der generelt er mildere og observeres hos 60-70%, kan inkludere tyndt og/eller tørt hår på hoved og krop samt varierende grad af tør hud og reduceret antal svedkirtler (16) (Fig. 5).



Figur 5. Her ses variationen i de dentale symptomer hos kvindelige bærere. (A) en kvindelig bærer, der ikke har agenesi af de permanente tænder, (B) en kvindelig bærer med agenesi af 17 permanente tænder og (C) en kvindelig bærer med agenesi af de fleste primære og permanente tænder.

Orale symptomer

Forekomsten af agenesi hos de kvindelige bærere er ni gange højere end observeret i normalbefolkningen. Gennemsnitligt ses agenesi på fire permanente tænder med en spredning fra 0 til 22 permanente tænder. Denne store spredning viser yderligere, hvor varierende symptomerne er hos de kvindelige bærere. De manglende tænder er oftest de laterale incisiver i overkæben, incisiverne i underkæben samt anden præmolar i over- og underkæbe. Det svarer til de tænder, der oftest mangler i normalbefolkningen.

Kvindelige bærere har en signifikant forøget frekvens af afvigende krone- og rodmorfologi. Dette observeres fx som konisk



Figur 6. Klinisk foto af en kvindelig bærer. Her observeres som eneste afvigelse agenesi af +2 og en konisk krone på -2.

kronemorfologi på incisiver og pyramideformede eller tauro-donte rødder på molarerne (Fig. 6). Derudover er tandstørrelsen reduceret i både mesio-distal og facio-lingual retning (Lexner et al. 2007).

Såvel spytflow som spytsammensætningen er ændret. Spytsekretionen er signifikant reduceret i forhold til kontrolgruppen. Hos 75% af en gruppe kvindelige bærere af HED er spytsekretionen blevet målt til under 0,2 ml/min. (Lexner et al. 2007).

Ehlers-Danlos' syndrom

Ehlers-Danlos' syndrom (EDS) er en heterogen gruppe af arvelige bindevævslidelser med en fødselsfrekvens på 1:5.000 (17).

I 1986 forsøgte man at klassificere EDS (Berlin nosology), hvilket resulterede i ti undergrupper. Denne inddeling var dog ikke specifik nok og blev revideret i 1997 (Villefrance nosology). Her klassificeredes EDS i seks undergrupper efter arvegange, kliniske karakteristika (inddelt i major og minor symptomer), biokemiske og molekylære fund (17, 18).

De seks typer EDS er klassisk, hypermobil, vaskulær, kyphoscoliosis-, arthrochalasia- og dermatosparaxis-type. De første tre er de hyppigst forekommende, mens de sidste tre er meget sjældne (17).

Genetik

EDS har overvejende autosomal dominant arvegang bortset fra kyphoscoliosis- og dermatosparaxis-typerne, hvor arvegangen er autosomal recessiv (18).

Karakteristisk for en autosomal dominant arvegang er, at begge køn har lige stor risiko for at få den genetiske tilstand og derved blive syge, samt at den kan overføres såvel til drenge som piger modsat en X-bundet arvegang, hvor far-søntransmission ikke er mulig. Derudover springes ingen generationer over, men syndromet observeres over flere generationer (19). Når en rask forælder får børn med en syg forælder, vil gennemsnitligt 50% af børnene arve det muterede allel og derved den genetiske tilstand (Fig. 7).

		Syg forælder	
		a	A
Rask forælder	A	aA	AA
	A	aA	AA

Figur 7. Risikovurdering ved en autosomal dominant arvegang. A betyder rask allel og a allel med mutation.

Det karakteristiske ved autosomal recessiv arvegang er, at den modsat en dominant arvegang ikke observeres over flere generationer, men til gengæld rammes flere søskende i samme familie. Forældrene er ofte indgifte.

Ved en autosomal recessiv arvegang er begge forældre bærere af det muterede allel. Gennemsnitligt 25% af børnene vil være raske, 50% vil være bærere og 25% vil være syge (19) (Fig. 8).

		Bærer forælder	
		a	A
Bærer forælder	a	aa	aA
	A	aA	AA

Figur 8. Risikovurdering ved en autosomal recessiv arvegang. A betyder rask allel og a allel med mutation.

Generelle symptomer

Der findes nogle gennemgående karakteristiske symptomer, som varierer i sværhedsgrad mellem de forskellige typer EDS:

- Hyperelastisk hud (bortset fra den vaskulære type, hvor huden er helt gennemsigtig) (Fig. 9a)
- Hypermobile led, herunder kæbeled (Fig. 9b)
- Skrøbelig hud, der let får blå mærker
- Forsinket sårheling med brede atrofiske ar (Fig. 10) (17).



Figur 9. Pige med Ehlers-Danlos' syndrom. (A) Eksempel på hudens hyperelasticitet, mens (B) er et eksempel på de hypermobile led. Tommel-fingeren kan bøjes helt ned til håndleddet.



Figur 10. Pige med Ehlers-Danlos' syndrom. (A) Heling med udtalt ardannelse på panden. (B) Heling med udtalt ardannelse på ben.

Derudover kan der observeres hjerteklapproblemer som mitral-klapprolaps og/eller trikuspidalklapinsufficiens (20). En undersøgelse har vist, at 89% af patienterne med EDS har smerter i kroppen, hænder og håndled (Hagberg et al. 2003). Nogle EDS-patienter kan røre næsetippen med tungen (20).

Man skal specielt være opmærksom på den vaskulære type, hvor skrøbelige blodkar/tarm/livmoder kan sprænges med efterfølgende komplikationer og risiko for død (17).

Kraniofaciale og orale symptomer

Kæbeled

Kæbeledet er som tidligere nævnt ofte hypermobilt hos patienter med EDS. Dermed er der en øget risiko for gentagen subluktion/dislokation af kæbeled. Det bør man være opmærksom på ved tandbehandling ved fx at undgå lange behandlingsseancer og evt. anvende bidklods til støtte. Forskellige undersøgelser har vist, at 44-50% af EDS-gruppen havde problemer med kæbeledet, smerter i tyggemuskler og kæbeled samt udtalt knæk og kre-
pitation (22, 23).

Slimhinder

Gingiva og den øvrige orale mucosa er ofte skrøbelige hos EDS-patienter, og det kan medføre brud på slimhinden ved tygning af føde, tandbørstning og tandbehandling (23).

Der er en signifikant øget risiko for gingivitis samt for tidligt udbrud af parodontitis (23). Derfor er det vigtigt med hyppig kontrol af gingiva og parodontium fra tidlig alder.

Tænder

Undersøgelser har vist en høj frekvens af spontane emalje- og dentinfrakturer. Rodmorfologien kan være afvigende med små korte rødder, kraftige rodafbøjninger og mange dentikler (Fig. 11). Dette kan komplicere endodontisk behandling. Øget caries-



Figur 11. (A og B) eksempler på dentikler (C) rodafbøjning

og fyldningsterapi er vist, men uden sammenhæng mellem øget DMF- tal og antal tandlægebesøg eller tandbørstevaner (23, 24).

Ortodonti

Tandbevægelse ved ortodontisk behandling er hurtigere end normalt, og tændernes egen mobilitet er ligeledes mere udtalt end hos normalbefolkningen. Til gengæld kræves langvarig retention efter ortodontisk behandling (24).

Kirurgi

Der observeres en høj frekvens af komplikationer ved tandekstraktion som kraftige smerter under og efter ekstraktion, udtalt blødning, problemer med vævsheling samt meget langsom knogledannelse i ekstraktionsalveolen. Derfor bør man vise stor forsigtighed ved kirurgiske indgreb. Suturer må ikke være for stramme og skal forblive i længere tid end normalt. Analgesier virker ofte ikke sufficient, og der kræves gentagne injektioner (25). Forklaringen på dette fund kunne være den ændrede bindevævsstruktur. Patienterne vil typisk give udtryk for, at de ikke kan bedøves, og præmedicinering kan i sådanne tilfælde overvejes.

Histologisk

En undersøgelse af ekstraherede tænder fra patienter med EDS viste, at der var anormaliteter i alle dentale væv. Der blev bl.a. observeret en høj frekvens af hypoplastisk emalje, manglende grænse mellem emalje og dentinen, irregulær dentin og dentikler (26).

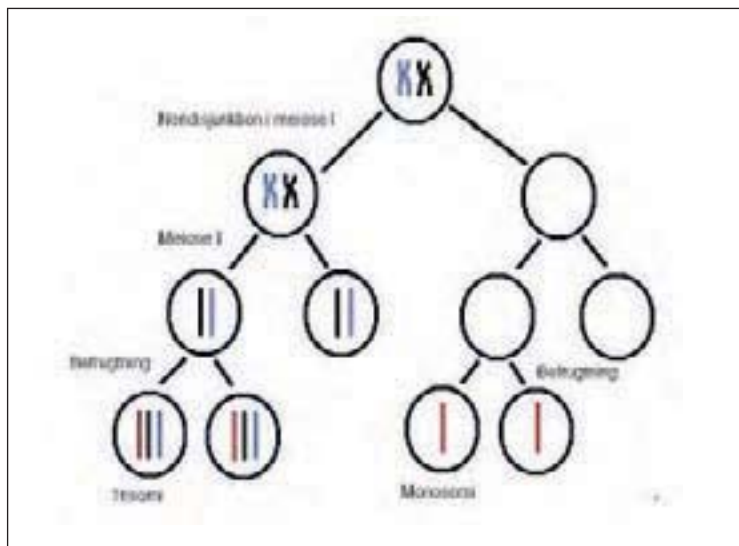
Klinefelters syndrom

Humane somatiske celler indeholder 23 homologe kromosompar, og cellerne er diploide med 22 autosomer og 2 kønskromosomer, i alt 46 kromosomer. Humane kønsceller derimod er haploide, da de kun indeholder en kopi fra hvert homologt kromosompar, 23 kromosomer i alt. Den proces, hvorved kønscellerne dannes, kaldes meiose eller reduktionsdeling. Den er karakteriseret ved, at der:

- ved en replikation efterfulgt af to celledelinger (meiose I + II) dannes haploide kønsceller ud fra de oprindeligt diploide celler.
- under meiose I sker overkrydsninger mellem homologe kromosompar. Det resulterer i en blanding af det genetiske materiale, og derved sikres en større genetisk variation, da sandsynligheden for to helt ens kønsceller er meget lille.

Celler, der har for mange eller mangler kromosomer, benævnes aneuploide celler. Disse celler dannes hovedsageligt pga. nondisjunktion – manglende adskillelse – under meiosen, såvel meiose I som meiose II. Det resulterer i, at det befrugtede æg enten indeholder tre kopier af samme kromosom (trisomi) eller kun et enkelt (monosomi) (Fig. 12) (19).

[Fig. 12]



Figur 12. Eksempel på non-disjunktion ved meiose I. Øverst ses, at de to homologe kromosomer ikke adskilles, men vandrer samlet ned i samme dattercelle. Den røde streg repræsenterer befrugtning med en normal kønscelle.

Klinefelters syndrom er den hyppigst forekommende kønskromosomaneuploidi hos mænd med en frekvens på 1:670 mænd (27). Normalt har mænd 46 kromosomer, hvoraf 2 er kønskromosomer (X,Y). Mænd med Klinefelters syndrom har et eller flere ekstra X-kromosomer. Klinefelter syndrom er som tidligere nævnt stærkt underdiagnosticeret, idet blot 25% bliver diagnosticeret, hvoraf 10% af dem bliver diagnosticeret i alderen 10-14 år (27).

Den mest almindelige karyotype hos mænd med Klinefelters syndrom er 47,XXY, men der kan i sjældne tilfælde forekomme flere ekstra X-kromosomer. Derudover kan mænd med Klinefelter syndrom vise mosaicisme, der er en tilstand, hvor det hos samme person ses, at nogle af cellerne har normal karyotype (46,XY), mens andre celler har ekstra X-kromosomer (fx 47,XXY) (28). I modsætning til autosomal aneuploidy (fx Downs syndrom

med et ekstra kromosom 21), hvor det hovedsageligt er fejl i moderens kønscelledannelse, der resulterer i det ekstra kromosom, så er fordelingen mere lige mellem maternelle og paternelle fejl ved kønscelledannelsen ved Klinefelters syndrom (29).

Symptomer ved Klinefelters syndrom

De kliniske symptomer ved Klinefelters syndrom er relativt milde i forhold til andre trisomier på grund af X-kromosominaktiveringen, der overgår alle ekstra X-kromosomer (28).

Generelle symptomer

Drenge med Klinefelters syndrom er ved fødslen normalt mindre i højde, vægt og hovedomfang end normalpopulationen. I barndommen ses en øget længdevækst, der skyldes en forøget benlængde. Vækstspurten indtræder normalt hos drenge med Klinefelters syndrom, men sluthøjden er ofte større end gennemsnitshøjden i normalbefolkningen (30). Ved puberteten producerer drenge med Klinefelters syndrom for lidt testosteron (mandligt kønshormon), og det påvirker udviklingen af de sekundære køns-karakterer med reduceret skægvekst, kropsbehåring og muskelmasse, små faste testikler og manglende fertilitet til følge. Derudover kan der bl.a. observeres gynækomasti (brystudvikling), øget frekvens af osteoporose og forskellige former for cancer (28).

Intelligensen ligger inden for normalområdet, men der observeres forsinket sproglig udvikling samt indlæringsvanskeligheder. Derudover har drenge med Klinefelters syndrom problemer med socialisering samt en øget forekomst af psykiske problemer (28).

Grundlaget for den postnatale diagnostik af drenge/mænd med Klinefelters syndrom varierer afhængigt af alderen. Før puberteten er det ofte indlæringsvanskeligheder, der ligger til grund for diagnosen, da de kliniske symptomer er milde. I puber-

teten er det ofte den manglende udvikling af sekundære kønskarakterer og små testikler, der er årsag til diagnosen, mens den manglende fertilitet oftest udløser diagnosen i voksenalderen (31).

Kraniofaciale symptomer

Drenge med Klinefelters syndrom har øget frekvens af mesial okklusion, maksillær og mandibulær prognati og reduceret øvre ansigtshøjde. Ganedybde/bredde og mandiblens bredde er formindsket, mens længden af såvel maksillen som mandiblen er øget (32-34).

Orale symptomer

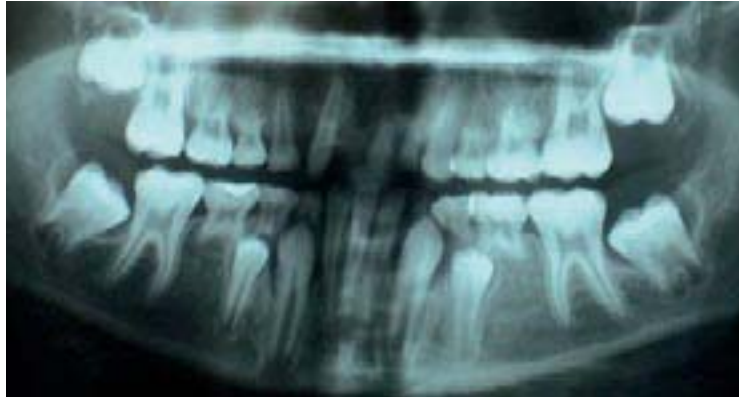
Drenge med Klinefelters syndrom har øget frekvens af taurodonti (35, 36) (Fig. 13). Varrela & Alvasalo (36) påviste, at taurodonti kunne observeres hos 30% af drenge med Klinefelters syndrom, mens frekvensen kun var 2,5% i normalgruppen. Yderligere fandt de, at de tænder, der oftest rammes, er 2. og 3. molar. Forklaringen på den øgede frekvens af taurodonti hos drenge med Klinefelters syndrom kunne være, at det/de ekstra X-kromosomer medfører en langsommere celledeling og derved en ændret celleadfærd og ændret morfologi (37).

Der observeres ligeledes en øget frekvens af skovlformede for-tænder (38, 39) og agenesi af permanente tænder (40, 41). Townsend et al. (42) fandt, at tandstørrelsen var forøget, mens Scapan et al. (43) viste, at tandstørrelsen var formindsket.

Hos gruppe finske drenge med Klinefelters syndrom fandt man øget cariesfrekvens samt svær gingival inflammation (44, 45).

Betydning af diagnostik

Artiklen har præsenteret tre genetiske sygdomme, der er karakteriseret af et meget varierende klinisk billede, og som alle har karakteristiske odontologiske symptomer.



Figur 13. Ortopantomografisk optagelse med taurodonti i såvel det primære som det permanente tandsæt.

Ved X-bundet hypohidrotisk ektodermal dysplasi viser drenge meget distinkte kliniske odontologiske symptomer, der ofte resulterer i, at en tandlæge har mulighed for tidlig klinisk diagnostik. Det kunne fx være den koniske fortand, der erupterer senere end normalt. Derimod ses der hos de kvindelige bærere meget varierende kliniske symptomer med en spredning fra meget milde, næsten usynlige symptomer til meget udtale symptomer. Her kan tandlægen spille en vigtig rolle, specielt i den tidlige diagnostik af de kvindelige bærere.

Hvorfor er denne tidlige diagnostik vigtig?

- Det vil give mulighed for en tidlig henvisning til tværfaglige team. Disse team bør inkludere en bred vifte af odontologiske og medicinske specialer (tandlæger med bred viden inden for pæodonti, ortodonti, protetik, kirurgi samt genetikere, hudlæger, pædiatere m.m.). Disse tværfaglige team vil kunne udarbejde en langtidsbehandlingsplan for alle de kliniske symptomer, såvel medicinske som orale. Desuden kan de hjælpe patienterne med fx at søge støtte til hjælpeudstyr eller henvise til relevante specialister. Det vil i sidste ende øge kendskabet til den genetiske tilstand samt resultere i en mere

koordineret homogen kvalitetssikret behandling, der kan øge patienternes livskvalitet, da de ikke hele tiden behøver at kæmpe for deres rettigheder.

- En forbedret mulighed for genetisk rådgivning vil også øge de kvindelige bæreres såvel som familiens viden om X-bundet HED og de forskellige kliniske symptomer, der kan optræde hos en afficeret dreng. Det kan øge hele familiens livskvalitet, da den vil blive bedre til at håndtere eventuelle problemer, der måtte opstå i dagligdagen.

Ehlers-Danlos' syndrom har ligeledes et meget varierende symptom-billede. Her kan tandlægen også spille en yderst vigtig rolle i den tidlige diagnostik, da nogle af de odontologiske symptomer er meget distinkte. Den tidligere diagnostik kan dels resultere i, at patienterne får en forklaring på nogle af de uspecifikke symptomer, som de kæmper med til dagligt, dels sikre mulighed for maksimal hensyntagen ved fx tandlægebehandling samt øge patienternes generelle livskvalitet, da de med deres øgede viden lærer, hvilke forbehold de bør tage i dagligdagen.

Klinefelters syndrom er som tidligere nævnt stærkt underdiagnosticeret, idet blot 25% bliver diagnosticeret, hvoraf 10% af dem bliver diagnosticeret i alderen 10-14 år (27). Det er yderst vigtigt at diagnosticere drenge med Klinefelters syndrom så tidligt som muligt, da det muliggør hormonbehandling i den tidlige pubertet. Denne behandling vil sikre en mandlig udvikling af de sekundære køns karakterer og af muskelvolumen. Derudover er der observeret en forbedret koncentrationsevne, øget energi og forbedret humør (46), altså en forbedret livskvalitet.

Konkluderende kan tandlæger medvirke til tidlig diagnostik af patienter med nogle genetiske sygdomme, hvis odontologiske symptomer indgår i sygdomsbilledet, og dermed øge muligheden for god, relevant genetisk rådgivning og henvisning til relevante instanser for behandling og anden hjælp.

LITTERATUR

1. Pinheiro M, Freire-Maia N. Ectodermal dysplasia: a clinical classification and a causal review. *Am J Med Genet* 1994; 53: 153-62.
2. Headon DJ, Emmal SA, Ferguson BM, Tucker AS, Justice MJ, Sharpe PT, Zonana J et al. Gene defect in ectodermal dysplasia implicates a death domain adapter in development. *Nature* 2001; 414: 913-6.
3. Stevenson AC, Kerr CB. On the distributions of frequencies of mutation to genes determining harmful traits in man. *Mutat Res* 1967; 4: 339-52.
4. Carter CO. Monogenic disorders. *J Med Genet* 1977; 14: 316-20.
5. Kere J, Srivastava AK, Montonen O, Zonana J, Thomas N, Ferguson B, Munoz F et al. X linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet* 1996; 13: 409-16.
6. Mikkola ML, Pispá J, Pekkanen M, Paulin L, Nieminen P, Kere J, Thesleff I. Ectodysplasin, a protein required for epithelial morphogenesis, is a novel TNF homologue and promotes cell-matrix adhesion. *Mech Dev* 1999; 88: 133-46.
7. Willard HF. The sex chromosome and X chromosome inactivation. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 1995: 719-37.
8. Freire-Maia N, Pinheiro M. Ectodermal dysplasia: A clinical and genetic study. New York: Alan R. Liss: 22-7, 33-6, 183-5, 204-5.
9. Daniel E, McCurdy EA, Shashi V, McGuirt WF, Daniel E, McCurdy EA, Shashi V et al. Ectodermal dysplasia: Otolaryngologic manifestation and management. *Laryngoscope* 2002; 112: 962-7.
10. Gorlin 2002.
11. Gorlin RJ, Cohen MM, Hennekam RCM JR. *Syndromes of the head and neck*. Oxford University Press, 2001.
12. Lexner MO, Bardow A, Jorgensen JB, Hertz JM, Almer L, Kreiborg S. Analysis of anthropometric and cephalometric measurements in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Orthod Craniofac Res* 2007; 10: 203-15.

13. Lexner MO, Bardow A, Hertz JM, Nielsen LA, Kreiborg S. Anomalies of tooth formation in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Int J Paediatr Dent* 2007; 17: 10-8.
14. Glavina D, Majstorovic M, Lulic-Dukic O, Juric H. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: dental features and carriers detection. *Coll Antropol* 2001; 25: 303-10.
15. Lexner MO, Bardow A, Hertz JM, Almer L, Nauntofte B, Kreiborg S. Whole saliva in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Int J Paediatr Dent* 2007; 17: 155-62.
16. Pinheiro M, Freire-Maia N. Christ-Siemens-Touraine syndrom – a clinical and genetic analysis of a large brazilian kindred: III. carrier detection. *Am J Med Genet* 1979; 4:129-34.
17. Callewaert B, Malfait F, Loeys B, De Paepe A. Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22 :165-89.
18. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefrance, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998; 77: 31-7.
19. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL, eds. *Medical genetics*. St. Louis: Moseby, 2006.
20. Gorlin RJ, Cohen MM. Craniofacial manifestations of Ehlers-Danlos syndromes, Cutis Laxa syndrome and Cutis Laxa-like syndromes. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1990; 25: 39-71.
- 21.
22. Hagerberg C, Korpe L, Berglund B. Temporomandibular joint problems and self-registration of mandibular opening capacity among adults with and Ehlers-Danlos syndrome. A questionnaire study. *Orthod Craniofacial Res* 2004; 7: 40-7.
23. De Coster PJ, Martens LC, De Paepe A. Oral health in prevalent types of Ehlers-Danlos syndromes. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 298-307.
24. Norton LA, Assael LA. Orthodontic and temporomandibular considerations in treatment of patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997; 111: 75-84.

25. Hagerberg C, Berglund B, Korpe L, Andersson-Norinder J. Ehlers-Danlos syndrom (EDS) focusing on oral symptoms: A questionnaire study. *Orthod Craniofacial Res* 2004b; 7: 178-85.
26. Barbas GM. The Ehlers-Danlos syndrome. Abnormalities of the enamel, dentine, cementum, and dental pulp: an histological examination of 13 teeth from 6 patients. *Br Dent J* 1969; 126: 509-15.
27. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: A national register study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 622-26.
28. Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4: 192-204.
29. Smyth CM, Bremner WJ. Klinefelter syndrome. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1309-14.
30. Ratcliffe S. Long term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child* 1990; 80: 192-5.
31. Bojesen A, Juul S, Birkbæk N, Gravholt CH. Increased mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3830-4.
32. Ingerslev CH, Kreiborg S. Craniofacial morphology in Klinefelter syndrome. A roentgenocephalometric investigation. *Cleft Palate J* 1978; 15: 327-40.
33. Laine T, Alvesalo L, Lammi S. A study in 47,XXY men of the expression of sex chromosome anomalies in dental occlusion. *Archs Oral Biol* 1992; 37: 923-8.
34. Brown T, Alvesalo L, Townsend GC. Craniofacial patterning in Klinefelter (47 XXY) adults. *Eur J Ortho* 1993; 15: 185-94.
35. Witkop CJ. Clinical aspects of dental anomalies. *Int Dent J* 1976; 26: 378-90.
36. Varrela J, Alvesalo L. Taurodontism in 47 XXY males: an effect of the extra X-chromosome on root development. *J Dent Res* 1988; 67: 501-2.
37. Jaspers MT, Witkop CJ. Taurodontism, an isolated trait associated with syndromes and X-chromosomal aneuploidy. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 396-413.

38. Keeler C. Taurodont molars and shovel shaped incisors in Klinefelter's syndrome. *J Hered* 1973; 64: 234-7.
39. Gardner DG, Girgis SS. Taurodontism, shovel-shaped incisors and the Klinefelter syndrome. *J Canad Dent Assn* 1978; 8: 372-4.
40. Darbyshire PA, Witkop CJ, Cervenka J. Prepubertal diagnosis of Klinefelter syndrome in a patient with taurodontic teeth. *Pediatr Dent* 1989; 11: 224-6.
41. Hunter ML, Collard MM, Razavi T, Hunter B. Increased primary tooth size in a 47;XXY male: a first case report. *Int J Paediatr Dent* 2003; 13: 271-3.
42. Townsend G, Alvesalo L, Jensen B, Kari M. Patterns of tooth size in human chromosomal aneuploidies. In: Russell DE, Santoro JP, Sigogneau-Russell D, eds. *Teeth revisited. Proc of the VIIth Inter Sym of Dent Morphology*, Paris: Mém Mus Natn Hist Nat 1986; 53: 25-45.
43. Scapan I, Babic M, Glisic B. Mesiodistal dimension of permanent teeth in men with Klinefelter syndrome. *Eur J Ortho* 1993; 15: 195-7.
44. Palin-Palokas T, Alvesalo L, Takala I, Paunio K, Suoranta K, Varrelä J. Caries occurrence in Klinefelter syndrome men (47,XXY). *Proc Finn Dent Soc* 1990; 86: 143-7.
45. Väisänen P, Takala I, Alvesalo L, Markkanen H. Periodontal health in 47,XXY men (Klinefelter syndrome). *Proc Finn Dent Soc* 1989; 85: 441-4.
46. Nielsen J, Pelsen B, Sørensen K. Follow-ups of 30 Klinefelter males treated with testosterone. *Clin Genet* 1988; 33: 262-9.

SUPPLERENDE LITTERATUR

- De Felice C, Toti P, Di Maggio G, Parrini S, Bagnoli F. Absence of the inferior labial and lingual frenula in Ehlers-Danlos syndrome. *Lancet* 2001; 357: 1500-2