

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA

ODONTOIATRIA PER DISABILI

Ciclo XXI

**Settore scientifico disciplinare di
afferenza: MED / 28**

**MANIFESTAZIONI CRANIO-FACCIALI
DELLE NEUROFIBROMATOSI**

Presentata da:

Dott.ssa Carla Felling

Coordinatore Dottorato

Relatore

Chiar.ma Prof.ssa
Gabriela Piana

Chiar.ma Prof.ssa
Gabriela Piana

Esame finale anno 2009

INDICE

RIASSUNTO.....4

ABSTRACT.....6

CAPITOLO I

1.1 INTRODUZIONE.....8

○ **Epidemiologia.....12**

○ **Genetica.....12**

1.2 MANIFESTAZIONI CLINICHE SISTEMICHE.....13

1.3 DIAGNOSI.....18

1.4 MANIFESTAZIONI NEL DISTRETTO CEFALICO.....20

1.5 DIAGNOSI DIFFERENZIALE.....31

CAPITOLO II

2. MATERIALI E METODI.....34

CAPITOLO III

3. RISULTATI.....40

3.1. ESAME DELL'ORTOPANTOMOGRFIA.. 40

3.2. ANALISI STATISTICA DEL dmft/DMFT E DEL CPI SECONDO L'OMS.....	46
3.3. GENGIVA E MUCOSA ORALE.....	49
3.4. ANALISI ORTOPEDICO-ORTODONTICA.....	52

CAPITOLO IV

4. DISCUSSIONE.....	58
4.1. ESAME DELL'ORTOPANTOMOGRFIA.....	58
4.2. DATI EPIDEMIOLOGICI CARTELLA OMS.....	59
4.3. GENGIVA E MUCOSA ORALE.....	60
4.4. VALUTAZIONE ORTOPEDICO-ORTODONTICA.....	60

CAPITOLO V

5. CONCLUSIONI.....	62
BIBLIOGRAFIA.....	68

Riassunto

Con il termine neurofibromatosi (NF) si comprendono almeno sette malattie genetiche diverse accomunate dalla presenza di neurofibromi localizzati nei distretti cutaneo, orale, viscerale e scheletrico. Dal momento che la NF1 (malattia di Von Recklinghausen), una delle più diffuse malattie genetiche, può avere manifestazioni a livello orale, gli odontoiatri devono essere a conoscenza delle sue caratteristiche patognomoniche. L'obiettivo della tesi è la revisione della letteratura sulle manifestazioni della NF1 a livello sistemico e cefalico e la ricerca di tali caratteristiche all'interno di un campione di 30 pazienti affetti da NF1.

La NF1 si manifesta a livello cefalico sia nelle ossa mascellari (neurofibromi solitari, ipoplasia o assenza di strutture ossee) che a livello dei tessuti molli (fibromi e neurofibromi localizzati a livello di guance, labbra, mucosa orale, lingua, pavimento della bocca, gengiva e palato). Nei pazienti affetti da NF1 sono frequenti le anomalie

dentarie di posizione, numero ed eruzione, fattori predisponenti a patologie ortopedico-ortodontiche. È riportata anche un'aumentata prevalenza di patologia cariosa e la localizzazione di neurofibromi a livello del tessuto pulpare. Sono descritti i segni clinici e radiografici patognomonici della malattia e indicazioni specifiche per la diagnosi differenziale con altre patologie di interesse odontoiatrico (cisti e tumori odontogeni, lesioni periapicali di origine endodontica e parodontopatie profonde).

La necessità di programmi di screening e follow-up periodici (visite odontoiatriche a cadenza semestrale a partire dai 4 anni di età, controlli radiografici a cadenza annuale a partire dai 6 anni di età) è supportata dall'elevata frequenza di manifestazioni a livello dei tessuti duri e molli del distretto cefalico e dal documentato rischio di trasformazione maligna.

Parole chiave: neurofibromatosi, patologie orali, distretto cefalico.

Abstract

The term neurofibromatosis (NF) subsumes at least seven different genetic disorders associated by the presence of neurofibromas located in the skin, oral cavity, visceral and skeletal level. As NF1 (Von Recklinghausen disease), one of the most common genetic diseases, can have oral manifestations, dentists have to be aware about pathognomonic features. The thesis' target is the literature's review on the NF1 manifestations either systemic or cefalic area and these features' research in a specimen of 30 patients NF1 affected.

NF1 is manifested in the cefalic area locating either in the jaws (isolated neurofibromas, ipoplasia or bone structures absence) or soft tissues (fibromas and neurofibromas located in: cheeck, lips, oral mucosa, tongue, mouth's floor, gingiva and palate). Frequently, NF1 patients are affected by dental anomalies of position, number and eruption, that determinates the possibility of orthopaedic-orthodontic problems. An increased prevalence of the

caries risk and a possible pulpar involvement of neurofibromas is reported.

Clinical and radiographical typical signs of the disease and specific indications for the differential diagnosis with other oral pathologies are described (cysts and odontogenic tumors, periapical lesions of endodontic origin and severe parodontitis).

The importance of screening programs and periodical follow-ups (biannual dental visits from the age of four years, annual X-ray checks from the age of six) is supported by the high frequency of manifestations at hard and soft tissues level of the cefalic area and by the documented risk of malignant transformation.

Key words: neurofibromatosis, oral pathology, cefalic area.

CAPITOLO I

1.1 INTRODUZIONE

Le neurofibromatosi (NF), chiamate anche facomatosi (dal greco “marchio della nascita”), sono definite da alcuni autori come le più frequenti sindromi neurocutanee (1,2). In realtà non è corretto classificarle tra le sindromi neurocutanee perché non tutti i difetti derivano dalle creste neurali. Anche se alcune manifestazioni caratteristiche (macchie caffelatte, neurofibromi, displasia dell'osso sfenoide, feocromocitoma) hanno questa derivazione, altre (pseudoartrosi, coartazione dell'aorta, stenosi dell'arteria renale, rhabdomyosarcoma, leucemia) sono di origine meso e/o endodermica (2) ed altre ancora, come la bassa statura, mancano di spiegazione (3). Alla luce di queste considerazioni, Holt ha definito le NF un disordine amartomatoso ereditario, a probabile origine dalla cresta neurale, che coinvolge non solo neuroectoderma ma anche mesoderma ed endoderma, con il potenziale di

manifestarsi in ogni distretto del corpo”(4). Il termine NF comprende almeno sette malattie genetiche diverse ma accomunate dalla presenza di neurofibromi (5). I neurofibromi sono tumori benigni a partenza da tronchi nervosi periferici (in particolare dalla guaina), periferici o centrali, localizzati a livello cutaneo, orale, viscerale, scheletrico; accrescendosi possono coinvolgere tessuti molli e/o strutture ossee(6).

Sono di frequente riscontro a livello della testa e del collo, dove possono presentarsi come lesione isolata o multipla. La forma multipla, tipica delle forme sindromiche, come la NF1, differisce da quella solitaria per la presenza di fattori ereditari e di manifestazioni sistemiche. Ogni forma di NF ha peculiarità cliniche, importanti ai fini diagnostici e della sorveglianza periodica. Le forme più frequenti e rilevanti sul piano sanitario e sociale sono NF1 e NF2; le altre forme, molto meno frequenti, pur presentando caratteristiche distintive, non sono ancora ben inquadrare (Tab.I) (7).

NF1	Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) o neurofibromatosi periferica o malattia di Von Recklinghausen (anatomo- patologo tedesco che la descrisse nel 1882): una delle più comuni patologie genetiche (monogeniche), causa di anomalie displasiche e/o tumori a livello di vari organi e sistemi (sistema nervoso, cute, ossa, occhio, ghiandole endocrine, ecc.); facilmente diagnosticabile dai primi anni di vita per la presenza sulla cute di almeno sei macchie color caffè-latte, che tendono col tempo ad allargarsi (1) e, successivamente, per la comparsa di neurofibromi sotto forma di noduli in varie parti del corpo; possibile associazione con il carcinoma a cellule di Merkel*.
NF2	Neurofibromatosi acustica bilaterale o neurofibromatosi centrale: caratterizzata da macchie color caffè-latte in numero variabile ma di regola limitato e da neurofibromi periferici; di regola più grave della NF1, in particolare per la costante presenza di tumori che colpiscono il nervo acustico (neurinoma acustico, bilaterale nel 95% dei casi) e/o parti del cervello o del midollo spinale (8, 9).
NF3	Definita forma mista di NF per la presenza di caratteristiche della NF1 e della NF2: caratterizzata da macchie color caffè-latte e neurofibromi cutanei in scarso numero e assenza di noduli di Lisch; il palmo della mano è la sede caratteristica dei neurofibromi; caratteristica distintiva sono i tumori multipli del SNC, che si sviluppano in rapida successione nella seconda e terza decade di vita; forma sporadica.
NF4	Include varianti di NF che non trovano collocazione negli altri tipi.
NF5	Neurofibromatosi segmentale: caratterizzata da neurofibromi e da

	pigmentazioni color caffè-latte limitate ad un'area del corpo, in particolare pigmentazioni ed efelidi ascellari omolaterali ai tumori e limitati ad un emisoma; forma sporadica, probabilmente causata da una mutazione post-zigotica.
NF6	Caratterizzata da macchie color caffè-latte in assenza di neurofibromi, petto scavato e ritardo mentale; forma autosomica dominante.
NF7	Late-onset NF: caratterizzata da comparsa di neurofibromi a partire dalla terza decade di vita in assenza di macchie color caffè-latte e di noduli di Lisch; forma sporadica.
NF8	Forma gastrointestinale: caratterizzata da neurofibromi limitati al tratto gastrointestinale, potenziali cause di emorragie, malassorbimento, occlusione; forma autosomica dominante, causata da traslocazione reciproca tra i cromosomi 12 e 14 (suggerendo la possibilità che il gene responsabile sia localizzato su uno dei 2 cromosomi) (3).
NF9	Caratterizzata dalla presenza di caratteristiche della NF e della sindrome di Noonan; descritta anche l'associazione NF e cherubismo** (7); forme sia familiari che sporadiche.

Tab. I. Classificazione delle neurofibromatosi

* Carcinoma a cellule di Merkel: tumore raro maligno della cute, frequentemente non diagnosticato; di regola si manifesta nell'anziano a livello di testa, collo ed arti; ha un elevato grado di recidiva locale, metastasi regionali e a distanza, mortalità elevata (10).

** Cherubismo: condizione autosomica dominante rara, caratterizzata da rigonfiamento della metà inferiore del volto associato a tumori ossei multicistici e occhi rivolti verso l'alto (11).

Epidemiologia

La NF1 è la forma più frequente (oltre il 90% dei casi di NF) e colpisce da 1/4.000 a 1/3.000 nati vivi (nel mondo circa un milione, in Italia circa 20.000, negli USA circa 100.000). Non ha predilezione né di sesso né di razza. La sua espressività è solitamente lieve, essendo limitato il numero di tumori.

La NF2 è molto meno frequente ma di regola più grave; colpisce 1/50.000 nati vivi (12).

Genetica

Le NF1 e NF2 sono due malattie geneticamente distinte, causate dalla mutazione di due geni localizzati

rispettivamente sul cromosoma 17 (17q11.2) e sul cromosoma 22 (22q11.21- q13.1). Entrambi i geni sono a trasmissione autosomica dominante; nel 50% dei casi la malattia viene ereditata da un genitore affetto, che la trasmette alla metà dei figli (casi familiari). Nel restante 50% la mutazione compare spontaneamente in figli di genitori sani (casi sporadici), con una probabilità di 1/10.000 ad ogni gravidanza (2, 3).

1.2 MANIFESTAZIONI CLINICHE SISTEMICHE

La *NF1* è caratterizzata prevalentemente da macchie cutanee color caffè-latte e da neurofibromi, ma anche da manifestazioni a livello dell'occhio, dell'apparato scheletrico e del SNC (13). Le macchie color caffè-latte e i neurofibromi periferici sono in numero variabile, di regola limitato. Le macchie cutanee sono presenti fin dalla nascita nel 99% dei casi ed aumentano di numero e dimensioni con l'età, hanno una distribuzione casuale, con

localizzazione più frequente a livello di tronco ed arti e scarsa a livello del volto (12) (Fig.1).



Fig. 1:A.D.:Paziente di 10 anni affetta da NF1: evidenti macchie caffè-latte su viso e collo.

In più del 60% dei casi sono presenti lentiggini (“freckling”) alle ascelle e/o all'inguine (segno di Crowe) (14,3). Noduli melanocitici a livello dell'iride (noduli di Lisch o amartomi dell'iride) sono presenti nel 10% dei casi al di sotto dei 6

anni, nel 50% dei casi al di sotto dei 30 anni e nella totalità dei casi oltre i 50 anni (12).

I neurofibromi, tumori benigni ad origine dai fibroblasti e dalle cellule di Schwann della guaina nervosa, compaiono di solito alla pubertà sotto forma di piccoli noduli sessili o peduncolati localizzati in varie parti del corpo, soprattutto sul tronco (2); sono presenti nel 50% dei pazienti tra i 10 e i 20 anni e nel 70% dei pazienti oltre i 20 anni (15, 12).

Sono generalmente asintomatici ma possono causare alterazioni sensitive: i sintomi più importanti sono in relazione alla compressione esercitata sulle fibre nervose, la cui funzionalità può risultare gravemente compromessa.

I neurofibromi dei nervi periferici possono provocare parestesie e paresi tronculari; quelli delle radici spinali sintomi da compressione radicolare o midollare; quelli dei nervi cranici segni e sintomi da interessamento del V, VIII e X paio (13), per esempio, quelli del trigemino possono causare dolori facciali e parestesie.

I neurofibromi possono svilupparsi anche a livello del SNC (il 30-60% dei pazienti presenta lesioni a livello del talamo responsabili di deficit motori.), del sistema nervoso autonomo e dei plessi perivascolari viscerali (causa di violenti dolori addominali) (2).

Lesioni scheletriche caratteristiche sono displasia dell'ala dello sfenoide (3-4%), assottigliamento della corticale delle ossa lunghe, pseudoartrosi degli arti (3-4%), scoliosi (2-4,4%), atrofia vertebrale, tumori ossei maligni, rabdomiosarcomi e cisti ossee (16).

In età pediatrica possono presentarsi manifestazioni di tipo ortopedico: anomale curvature della colonna vertebrale (23.6%), differente lunghezza degli arti (7.1%), displasie tibiali congenite (5.7%), deformità toraciche (4.3%), asimmetrie (1.4%), la cui terapia solo raramente è risolutiva (17).

Il 30-40% dei pazienti presenta un basso quoziente intellettivo, disturbi della memoria e dell'apprendimento (scarsa concentrazione, difficoltà di lettura, scrittura,

linguaggio), che necessitano di un supporto adeguato sin dalla prima infanzia (15). In circa il 20% dei pazienti nel tempo compaiono gravi patologie: tumori cerebrali (in particolare glioma del nervo ottico), tumori extra-cerebrali (feocromocitoma, neurofibrosarcoma), epilessie, cefalee, ipertensione arteriosa. La maturazione sessuale può essere precoce o tardiva.

La *NF2* si sviluppa più tardivamente rispetto alla *NF1*, in genere tra i 13 e i 20 anni.

E' costante la presenza di neurinomi a livello del nervo acustico (bilaterali nel 95% dei casi) e/o di parti del cervello e del midollo spinale. La sintomatologia è correlata alla sede; in particolare i neurinomi del nervo acustico si manifestano clinicamente con ronzii e/o sensazione di suoni nelle orecchie e/o perdita dell'udito (16).

Alcuni pazienti presentano opacità sotto-capsulare posteriore del cristallino tipo cataratta, causa di grave deficit visivo. Nel 3-12% dei casi i neurofibromi cutanei multipli subiscono una trasformazione sarcomatosa.

1.3 DIAGNOSI

La diagnosi di NF si formula in base alle manifestazioni cutanee ed all'anamnesi familiare.

La *NF1* è diagnosticata con certezza in base alla presenza di almeno 2 dei 7 criteri stabiliti nel 1988 dalla Consensus Development Conference del National Institute of Health (NIH) (Tab. II) (18).

La *NF2* è diagnostica in base ai criteri elencati nella Tab. III.

NF1	1. sei o più macchie cutanee color caffelatte, di diametro > 5 mm in epoca pre- puberale e > 15 mm in epoca post-puberale;
	2. lentiggini alle ascelle e/o all'inguine;
	3. due o più neurofibromi cutanei e/o sottocutanei (a livello viscerale) o un neurofibroma plessiforme (generalmente molle, largo e diramato) (15; 12);
	4. due o più noduli di Lisch (pigmentati, spesso bilaterali), visibili alla lampada a fessura (12);
	5. una lesione scheletrica caratteristica;
	6. glioma del nervo ottico;
	7. un consanguineo di primo grado affetto da NF1 (genitore, figlio o fratello).

Tab. II. Criteri diagnostici della NF1

NF2	1. neurinoma dell'ottavo nervo cranico, bilaterale;
	2. un parente di primo grado con NF2 e/o un neurinoma unilaterale dell'VIII nervo cranico;
	3. due delle seguenti lesioni: neurofibroma, meningioma, glioma, schwannoma.

Tab. III. Criteri diagnostici della NF2

La radiologia tradizionale è ancora utilizzata nella diagnosi e nella caratterizzazione delle lesioni ossee extracraniche.

La Risonanza Magnetica e la Tomografia Assiale Computerizzata, presentando la miglior qualità diagnostica per la base cranica e le ossa facciali, permettono di

definire estensione, dimensioni e localizzazione delle lesioni (18).

Lo screening di base in caso di diagnosi di NF comprende: EEG, esame radiografico dello scheletro (cranio, forame ottico, colonna vertebrale), visita otorinolaringoiatrica, visita oculistica, visita odontoiatrica, test psicologici e misurazione del QI (6; 12).

La diagnosi molecolare delle NF1 è resa difficoltosa dalle notevoli dimensioni del gene e dall'ampia eterogeneità di mutazioni. Nei casi familiari, la diagnosi presintomatica della malattia (compresa la diagnosi prenatale) è possibile utilizzando la ricostruzione dell'aplotipo (approccio semidiretto) o la ricerca diretta della mutazione (quando identificata in uno o più dei familiari malati).

1.4 MANIFESTAZIONI NEL DISTRETTO CEFALICO

Nella *NF1* le manifestazioni a livello del distretto cefalico sono localizzate sia nelle ossa mascellari (neurofibromi solitari, ipoplasia o assenza di strutture ossee) che nei

tessuti molli (fibromi e neurofibromi della mucosa orale e della lingua) (15). Dall'analisi della letteratura la prevalenza risulta estremamente variabile. In passato erano riferiti valori del 4-7%; studi recenti evidenziano percentuali superiori: del 22% (19), del 72% (20), del 92% (21). In particolare, in quest'ultimo studio, il 66% dei casi presentava una manifestazione orale ed il 58% un coinvolgimento scheletrico mascellare e mandibolare. Questa variabilità può essere attribuita all'eterogeneità dei campioni in esame ma soprattutto alla variabilità delle metodiche diagnostiche utilizzate e/o alla mancata diagnosi per assenza di valutazione radiografica o per difetti di imaging (18,15, 22).

I neurofibromi ossei possono manifestarsi radiograficamente come lesioni radiotrasparenti con margini scarsamente o ben definiti (18).

Sailer (1988) ha descritto 7 casi di pazienti affetti da NF con localizzazione a livello della mandibola, evidenziando 12 segni CLINICI E RADIOGRAFICI patognomonici (4):

1. deformazione dell'orecchio esterno (dislocato inferiormente) sul lato affetto
2. minimo gonfiore della guancia o della mucosa intraorale
3. ridotta traslazione del condilo sul lato affetto
4. deviazione della mandibola verso il lato affetto
5. denti affollati a livello del mascellare superiore sul lato affetto
6. denti affollati a livello della mandibola sul lato affetto
7. ipoplasia del mascellare superiore e dello zigomo sul lato affetto
8. deformazione dell'incisura coronoide (dislocata inferiormente)
9. pseudo- allungamento del processo condilare/ coronoide
10. ipoplasia deformante del ramo ascendente con difetti perforanti
11. angolo goniaco piatto o mancante

12. deformazione o ipoplasia del corpo della mandibola.

Le caratteristiche radiografiche della NF1 descritte in letteratura includono:

1. aumento della densità ossea (15)
2. ipoplasia del processo coronoide e del condilo (15), che determina movimenti limitati e anomali della mandibola (18)
3. aumento dell'incisura coronoide (15)
4. assottigliamento e concavità del ramo (15)
5. diminuzione dell'angolo mandibolare (15)
6. intaccatura del bordo inferiore della mandibola (15)
7. allargamento fusiforme e/o una ramificazione del canale mandibolare (13)
8. forame mandibolare allargato e più basso (15)
9. denti non erotti con lesioni di tipo cistico (4)
10. aree radiotrasparenti periapicali a livello di denti vitali (13)
11. malformazioni e riassorbimenti radicolari (23).

Secondo Lorson la modificazione della forma dell'incisura coronoide è una caratteristica patognomonica della NF1 così come la displasia orbitaria (difetto della parete postero-superiore dello sfenoide) (4).

Secondo Jaffe le anomalie scheletriche possono essere causate o da distruzione diretta dell'osso da parte del tessuto neurofibromatoso o da alterazioni dello sviluppo e della crescita scheletrica (4). Secondo questa ipotesi nella patogenesi sono coinvolti non solo i neurofibromi ma anche processi "displastici", indicativi di un coinvolgimento mesodermico (15).

Per quanto riguarda i tessuti molli, le sedi intraorali più frequenti dei neurofibromi nella NF1 sono la lingua e la mucosa orale (24); sono descritte localizzazioni anche a livello di labbra (25), gengiva (26) e pavimento della bocca; palato e guance sono raramente interessati (2,27). I neurofibromi orali si presentano come discrete masse dure, sottomucose, che si accrescono lentamente,

variando nelle dimensioni da piccoli noduli a grandi masse peduncolate, da pochi millimetri a diversi centimetri.

I neurofibromi a livello della lingua, quasi sempre nodulari e unilaterali, sono causa di macroglossia e di allargamento delle papille fungiformi (15). La diagnosi spesso viene effettuata quando il paziente lamenta il disagio di una massa che aumenta e la sintomatologia dolorosa legata ad un trauma secondario della lesione, che di solito è asintomatica. Quando la sede è la base della lingua la sintomatologia può essere caratterizzata da odinofagia, disfagia, cambiamento della voce e dolore alle orecchie; può essere evidente una massa a livello del collo (28, 29).

Recentemente è riportato un caso di neurofibroma lipomatoso (caratterizzato all'esame biptico da aree neurofibromatose miste a tessuto adiposo maturo) localizzato a livello della gengiva palatale (30).

Nella NF1 sono descritte proliferazioni neoplastiche di cellule perineurali e di Schwann a livello della gengiva (9), responsabili di iperplasia gengivale causa di

malposizionamenti, affollamenti e inclusioni dentali, elevato indice di placca e conseguente perdita di attacco connettivale (31,9).

Neurofibromi a livello parodontale possono manifestarsi anche sotto forma di ascesso parodontale asintomatico (32) o di lesione radiotrasparente uniloculare circoscritta a livello radicolare (33). E' descritto un caso di iperplasia gengivale diffusa unilaterale in cui la gengiva iperplastica, fibrosa, non dolente, non sede di infiammazione, era responsabile di dislocazioni dentali con formazione di diastemi e deviazione della linea mediana (34).

Sono riportati in letteratura due casi di neurofibromi a livello del tessuto pulpare (14,35) (fig.2,3 e 4).

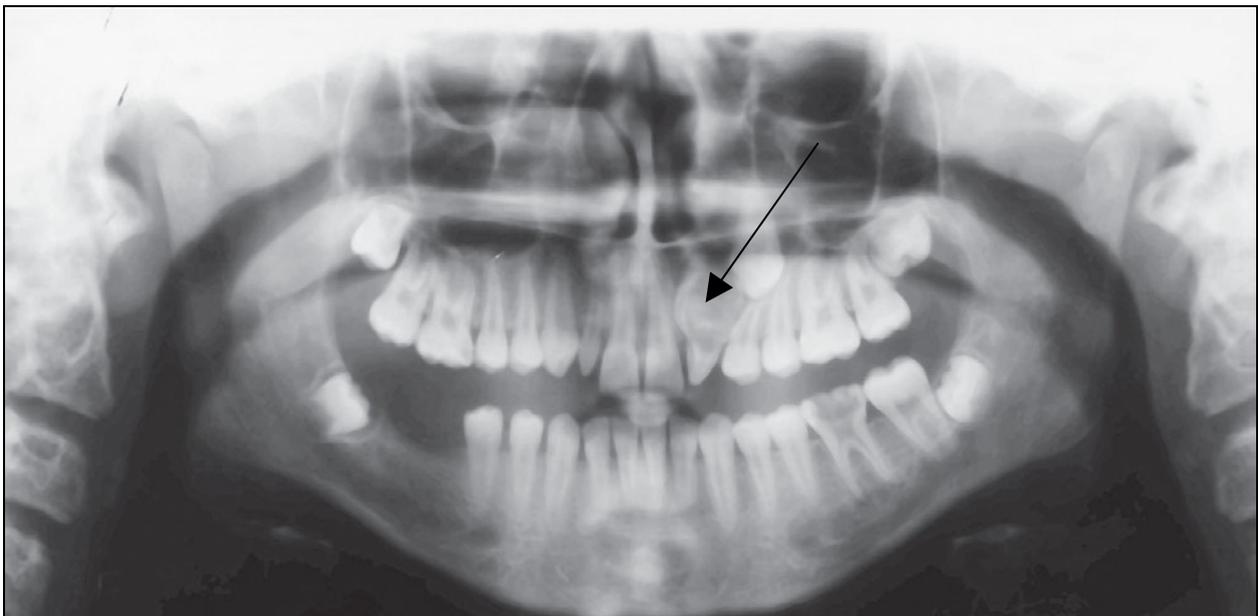


Fig.2: la freccia indica la posizione del neurofibroma pulpare a partenza dall'elemento 2.2.

Fig.3: Reperto anatomopatologico macroscopico: il dente presenta una lesione tipo cisti, circoscritta da tessuto osseo di 0,1 cm di diametro, contenente materiale soffice grigio.

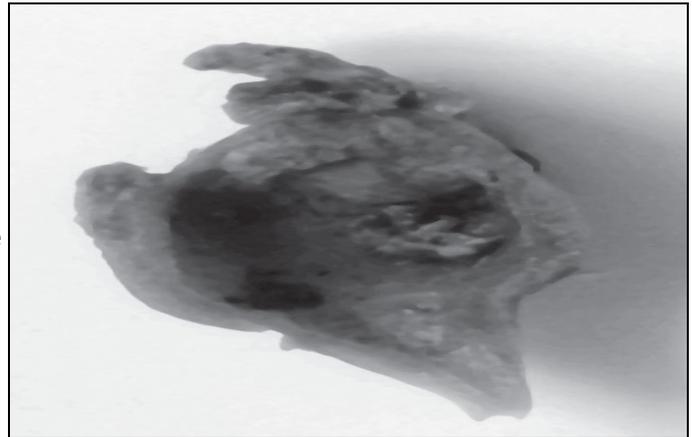
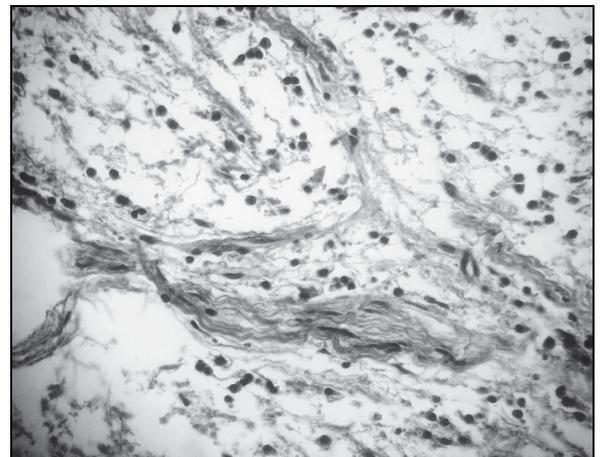


Fig. 4: Referto anatomopatologico microscopico: tessuto neurofibroso con severa infiltrazione di eosinofili e plasmacellule e pochi istiociti. Presenza di proliferazione capillare e di materiale sottile calcificato nelle pareti del tessuto affetto.



Inoltre, in pazienti affetti da NF1, in letteratura sono riportate sia eruzione anticipata di denti decidui (36) sia aumentata prevalenza di carie (37).

sia aumentata prevalenza di carie (37). E' ormai nota un'elevata frequenza di anomalie dentali nelle persone affette da NF1, considerando che il recettore dei fattori di crescita epidermici, il recettore dei fattori di crescita dei derivati piastrinici e il recettore dei fattori di crescita dei fibroblasti tutti importanti per un appropriato sviluppo dentale, sono sregolati nei tessuti neurofibromatosi.

La causa dell'eruzione anticipata osservata è sconosciuta, ma il fatto che molte delle persone affette da NF1 presentino anomalie scheletriche generalizzate, inclusa la bassa statura (38) e l'osteopenia (39,40,41), è coerente con la possibilità che il timing dell'eruzione dentale possa essere influenzato nei bambini affetti da NF1. L'eruzione dentale richiede il riassorbimento dell'osso alveolare circostante, un processo svolto dagli osteoclasti. In uno studio su topi l'aploinsufficienza degli osteoclasti per NF1 (es. cellule con una sola copia del gene NF1) è

caratterizzata da una maggiore sopravvivenza, proliferazione, migrazione, e attività litica rispetto agli osteoclasti che hanno due copie normali del gene NF1 (42). Analogamente in vitro, con osteoclasti di esseri umani affetti da NF1 le cui cellule erano aploinsufficienti per il gene NF1, è stata osservata un'augmentata attività litica a livello osseo (42). L'aumento della proliferazione e dell'attività litica degli osteoclasti NF1 aploinsufficienti potrebbe essere alla base del rapido riassorbimento osseo e dell'eruzione dentale anticipata negli individui affetti da NF1 (36).

E' ormai nota l'elevata frequenza di anomalie dentali nelle persone affette da NF1, considerando che il recettore dei fattori di crescita epidermici, il recettore dei fattori di crescita dei derivati piastrinici e il recettore dei fattori di crescita dei fibroblasti, tutti importanti per un appropriato sviluppo dentale (43,44), sono sregolati nei tessuti neurofibromatosi (45,46).

Nella *NF2*, al contrario della *NF1*, non sono riportate localizzazioni a livello del distretto cefalico.

1.5 DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Le manifestazioni orali della *NF1* necessitano di diagnosi differenziale (14).

Clinicamente le lesioni intra-ossee dei mascellari si presentano come masse a lenta crescita, responsabili di defbv

ormazioni delle strutture anatomiche e di dislocazioni dei denti adiacenti (15).

Lesioni sotto forma di pigmentazioni orali tondeggianti, dure e rilevate, alla palpazione soffici o solide, a seconda del grado di collagenizzazione (8), debbono essere differenziate da condizioni fisiologiche, considerando che circa l'80-90% delle persone di colore presentano delle pigmentazioni orali (1).

La macroglossia, causata da neurofibromi a sede linguale, richiede la diagnosi differenziale con l'amiloidosi ed il linfangioma.

Tasche parodontali ed estesa distruzione dell'osso alveolare, causate da neurofibromi a livello gengivale, richiedono la diagnosi differenziale con una parodontopatia profonda (47).

Radiologicamente i neurofibromi appaiono come aree radiotrasparenti uni o multi-loculate, per cui si impone la diagnosi differenziale con cisti odontogene, tumori odontogeni ed altre neoplasie benigne e maligne. Lesioni radiotrasparenti in aree periapicali causate da neurofibromi debbono essere differenziate da patologie periapicali di origine endodontica; per escludere l'origine endodontica sono utili i test di sensibilità pulpare (13).

Lesioni radiotrasparenti, solitarie, multiloculate nelle ossa mascellari causate da neurofibromi, necessitano di diagnosi differenziale con l'iperparatiroidismo, dal momento che nell'iperparatiroidismo sono frequenti lesioni multifocali a cellule giganti (Central Giant Cell Granuloma). Tuttavia è stato riportato un caso di iperparatiroidismo con

l'associazione di NF e lesioni multifocali a cellule giganti
(11, 48).

CAPITOLO II

2. MATERIALI E METODI

Nell'obiettivo di approfondire le caratteristiche dell'apparato stomatognatico in soggetti affetti da neurofibromatosi è stato realizzato un protocollo di ricerca che vede la collaborazione del Servizio di Assistenza Odontoiatrica per Disabili del Dipartimento di Scienze odontostomatologiche dell'Università di Bologna (Prof.ssa G. Piana) e dell'Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, Policlinico S. Orsola Malpighi (Prof. E. Franzoni). Il gruppo di studio è composto da 30 pazienti affetti da NF1.

Il protocollo di ricerca ha previsto:

1. **esecuzione di ortopantomografia (OPT) per**
rilevare eventuali segni radiografici patognomonic
della sindrome (vedi capitolo I)
2. **visita odontoiatrica:**

anamnesi medica, con riferimento alla presenza di ritardo mentale

anamnesi odontoiatrica

-

esame obiettivo intra- ed extra- orale:

- formula dentaria
- patologia cariosa (indice di patologia cariosa, dmft/DMFT)
- malattia parodontale (Indice Parodontale di Comunità, CPI)
- segni patognomonici a livello della gengiva e della mucosa orale :
 - gonfiore della guancia e dei tessuti molli intraorali (anche minimo)
 - noduli multipli pigmentati a livello delle labbra
 - pigmentazioni orali
 - ipertrofia gengivale
 - lesioni orali polipoidi

3. **FOTO** extra-orali frontali (normale e sorridente) e laterali (dx, sn e terzo inf. del viso); foto intra-orali frontali, laterali (destra e sinistra), occlusali (superiore ed inferiore) e di particolari anatomici rilevanti

4. **IMPRONTE** delle arcate dentarie per modelli di studio

5. **VALUTAZIONE ORTOPEDICO-ORTODONTICA** con particolare attenzione al tipo di respirazione e di deglutizione. In caso di diagnosi clinica di patologia ortopedica-ortodontica esecuzione di Teleradiografia latero-laterale del cranio per tracciato cefalometrico.

6. **INFORMAZIONI** a genitori e bambini su:

- igiene orale domiciliare
- alimentazione corretta
- utilizzo di fluoro topico e sistemico (quando indicato)

7. **LETTERA** in duplice copia per i genitori e per il medico curante

- diagnosi

- eventuale piano di trattamento

Le visite odontoiatriche sono state effettuate da 2 operatori addestrati alla compilazione della scheda OMS.

La formula dentaria, l'indice di patologia cariosa e l'indice parodontale di comunità sono stati raccolti ed analizzati secondo il protocollo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), utilizzando la metodologia di rilevamento per le indagini di comunità che prevede la compilazione dell'apposita scheda che si compone di tre parti:

- parte riservata ai dati anagrafici del paziente
- parte riservata alla formula dentale e a dmft/DMFt
- parte riservata al CPI della bocca divisa in sestanti.
utilizzando tre indicatori delle condizioni parodontali:
sanguinamento gengivale al sondaggio, tartaro e tasche parodontali, rilevati mediante una sonda parodontale a punta tonda (Vedi TAB. IV,V e VI).

SCHEDA DI VALUTAZIONE SEMPLIFICATA DELL'O.M.S.

Sezione 1 **Sezione 2** Sezione 3

Lasciare in bianco (1) (4) Data rilevamento (5) (10) Numero di identificazione (11) (14) Esaminatore (15) Originale/Duplicato (16)

INFORMAZIONI GENERALI

Cognome
Nome

Data di nascita (17) (20) Occupazione (25) Altri dati (da specificare) (29)

Età in anni (21) (22) Posizione geografica (26) (27) (30)

Sesso (M=1, F=2) (23) Tipo di località (28) **Controindicazioni all'esame** (31)

Gruppo etnico (24) 1- Area urbana Ragione (31)

2- Area periferica
3- Area rurale



SCHEDA DI VALUTAZIONE SEMPLIFICATA DELL'O.M.S.

Sezione 1 **Sezione 2** Sezione 3

STATO DENTALE E NECESSITA' DI TRATTAMENTO

ARCATA SUPERIORE																
	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
DENTE (66)				A	A	A	A	A	A	A	A	A	A			
RADICE (82)																
TRATTAMENTO (98)				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			

ARCATA INFERIORE																
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
DENTE (114)				A	A	A	A	A	A	A	A	A	A			
RADICE (130)																
TRATTAMENTO (146)				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			

DECIDUI		PERMANENTI		STATO	TRATTAMENTO
Corona	Radice	Corona	Radice		
A	0	0	0	Sano	0:Nessuno
B	1	1	1	Cariata	P:Terapia preventiva di arresto della carie
C	2	2	2	Otturata con carie	F-Sigillatura dei solchi
D	3	3	3	Otturata senza carie	1-Otturazione su una superficie
E	4	-	-	Mancante per carie	2-Otturazione su due o più superfici
-	5	-	-	Mancante per altri motivi	3-Corona applicata per qualsiasi motivo
F	6	-	-	Sigillante	4-Faccetta in resina
G	7	7	7	Pilastro di ponte, corona o faccetta - impianto	5-Terapia e riabilitazione pulpale
-	8	8	8	Corona non eretta - radice non esposta	6-Estrazione
T	T	-	-	Trauma (frattura)	7-Necessità di altra terapia (specificare)
-	9	9	9	Non registrato	8-Necessità di altra terapia (specificare)
					9:Non registrato

SITUAZIONE PROTESICA

0 - Assenza di protesi
1 - Protesi singola
2 - Protesi estese
3 - Protesi parziale
4 - Presenza contemporanea di protesi singola e/o estesa
5 - Protesi totale rimovibile
9 - Non registrato

SUP INF (162) (163)

NECESSITA' PROTESICHE

0 - Protesi non necessaria
1 - Protesi singola
2 - Protesi estese
3 - Protesi combinata singola e/o estesa
4 - Protesi totale (sostituzione di tutti i denti)
9 - Non registrato

SUP INF (164) (165)



SCHEDA DI VALUTAZIONE
SEMPLIFICATA DELL'O.M.S.

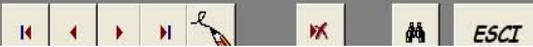
Sezione 1 Sezione 2 Sezione 3

INDICE PARODONTALE DI COMUNITA' (CPI)

0= Sano
1= Sanguinamento
2= Tartaro
3*= Tasca di 4-5 mm
(bordo gengivale sulla sezione nera della sonda)
4*= Tasca di 6 mm o più
(sezione nera della sonda non visibile)
X= Sestante escluso
9= Non registrato

17/16 11 26/27
(54) 9 9 9 (56)
(57) 9 9 9 (59)
47/46 31 36/37

* Non registrato nei minori di 15 anni



ESCI

TAB.IV,V e VI: cartella OMS usata per rilevare i dati epidemiologici di dmft/DMFT e CPI

CAPITOLO III

3. RISULTATI

3.1. ESAME DELL'ORTOPANTOMOGRRAFIA

L' esame è stato effettuato su 25 pazienti di età maggiore o uguale a 5 anni.

Su 9 pazienti (36%) sono stati evidenziati segni radiografici patognomonici (vedi tab.VII):

- elementi dentari taurodontici in 5 casi su 25 (20%);
- eruzione dentale anticipata in 3 casi su 25 (12%);
- incisura coronoide deformata in 6 casi su 25 (24%);
- processo coronoide ipoplasico in 2 casi su 25 (8%);
- processo coronoide pseudoallungato in un caso su 25 (4%);
- condilo ipoplasico in 2 casi su 25 (8%);
- condilo iperplasico in 1 caso su 25 (4%);
- canale mandibolare allargato in 3 casi su 25 (12%);

-forame mandibolare allargato e più alto in un caso su 25

(4%);

-bordo inferiore della mandibola deformato in 1 caso su 25

(4%) (vedi fig. 5)

pazienti	Eruzione anticipata	Elementi tauroodontici	Deformazioni incisura coronoide	Processo coronoide	Condilo	Canale mandibolare allargato	Forame mandibolare allargato e più alto	Deformazione bordo inferiore masndibola
A.D.C 10AA	X		X	pseudoallungato				
C.R. 10AA	X	X	X	ipoplasico	iperplasico	X		
S.B. 8AA		X						X
A.B. 12AA	X			ipoplasico	ipoplasico	X	X	
M.M. 10AA			X					
P.B. 5AA		X	X					
Y.B. 18AA						X		
G.C. 7AA		X	X					
E.V. 8AA		X	X		ipoplasico			

Tab. VII: risultati schematici dell'analisi delle ortopantomografie

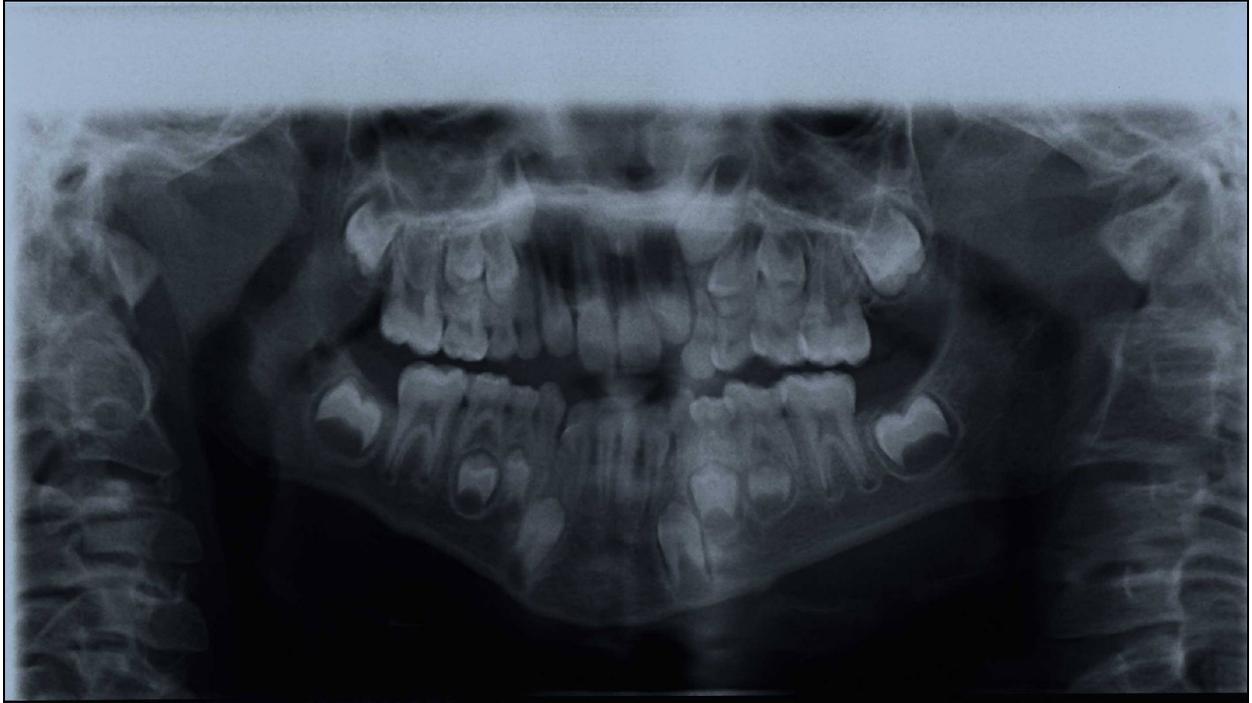


Fig. 5: B.S., 8 anni. Si evidenzia la deformazione di tutto il bordo inferiore della mandibola, tipo "dentellatura"



Fig. 6: C.R., 10 anni. Si evidenziano primi molari permanenti taurodontici, eruzione anticipata, iperplasia del condilo sinistro, allargamento del canale mandibolare.

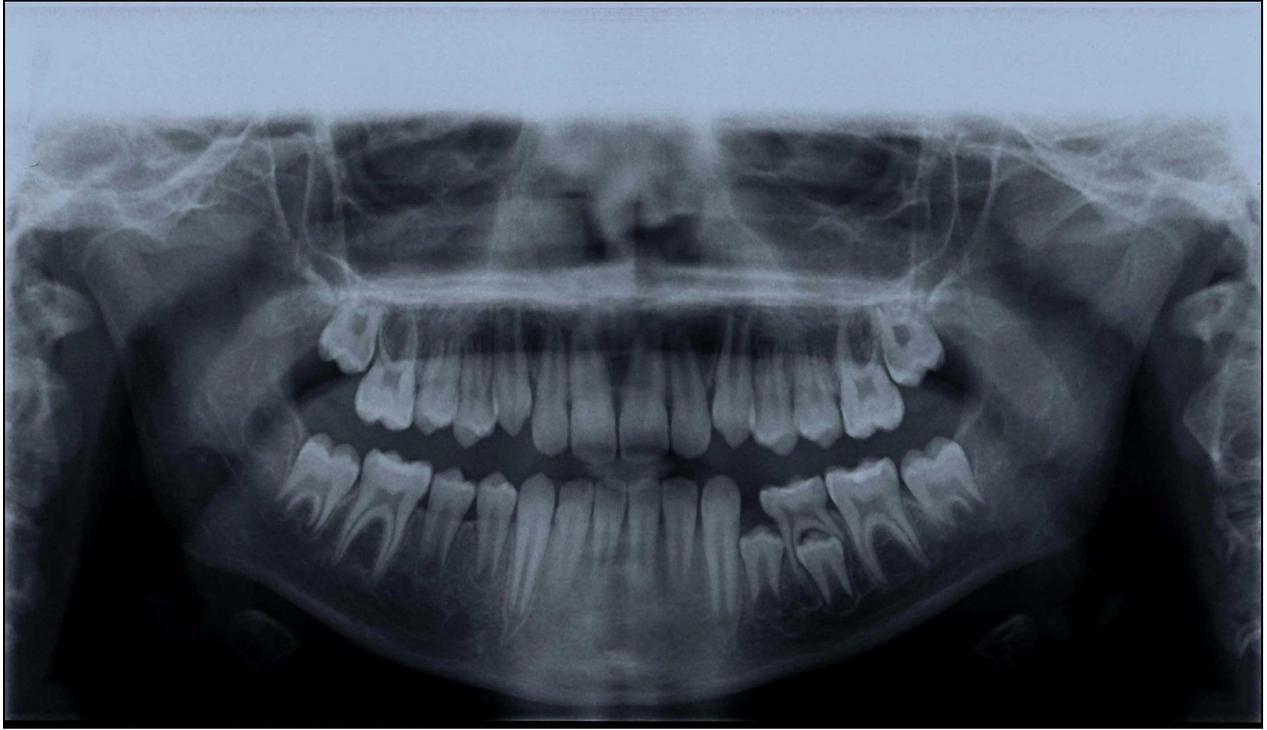


Fig. 7: A.D., 10 anni. Si evidenziano eruzione anticipata, deformazione dell'incisura coronoidea di dx (dislocata inferiormente), pseudoallungamento del processo coronoide.



Fig. 8: A.B.; 12 anni. Si evidenziano eruzione anticipata, ipoplasia del processo coronoide sn, ipoplasia del condilo dx, allargamento del canale mandibolare, forame mandibolare allargato e alto.

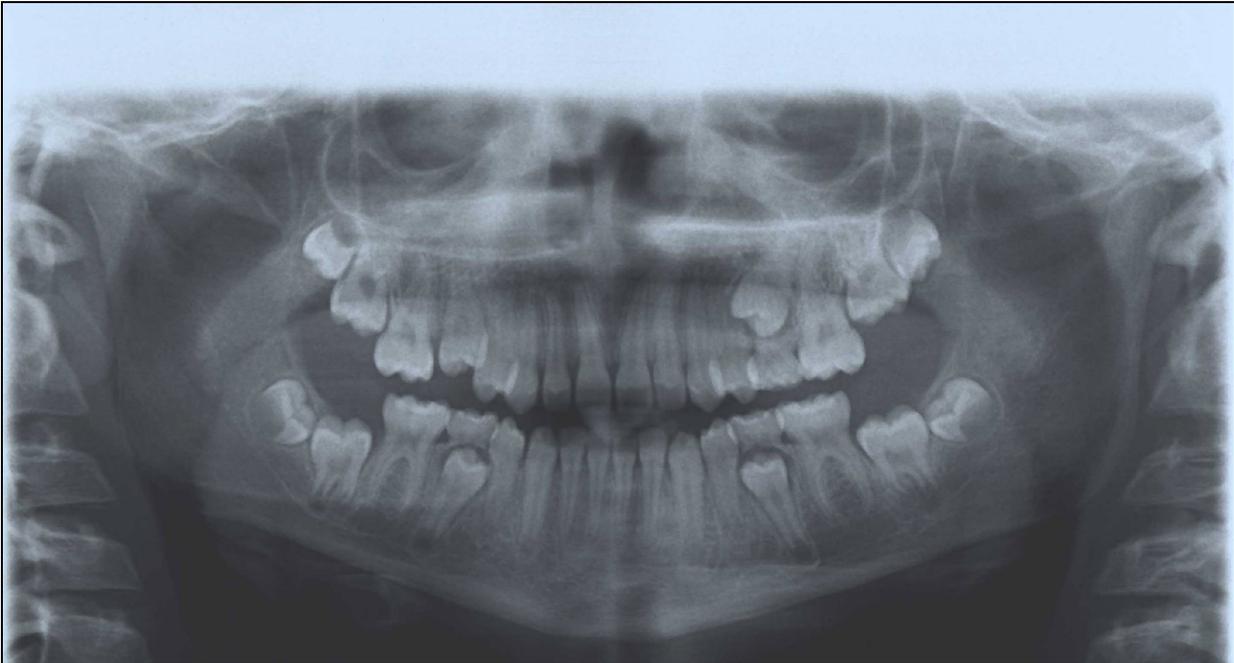


Fig. 9: M.M., 10 anni. Si evidenzia deformazione dell'incisura coronoide dx.



Fig.10: P.B., 5 anni. Si evidenziano deformazione dell'incisura coronoide sx e probabile taurodontismo dei primi molari permanenti.

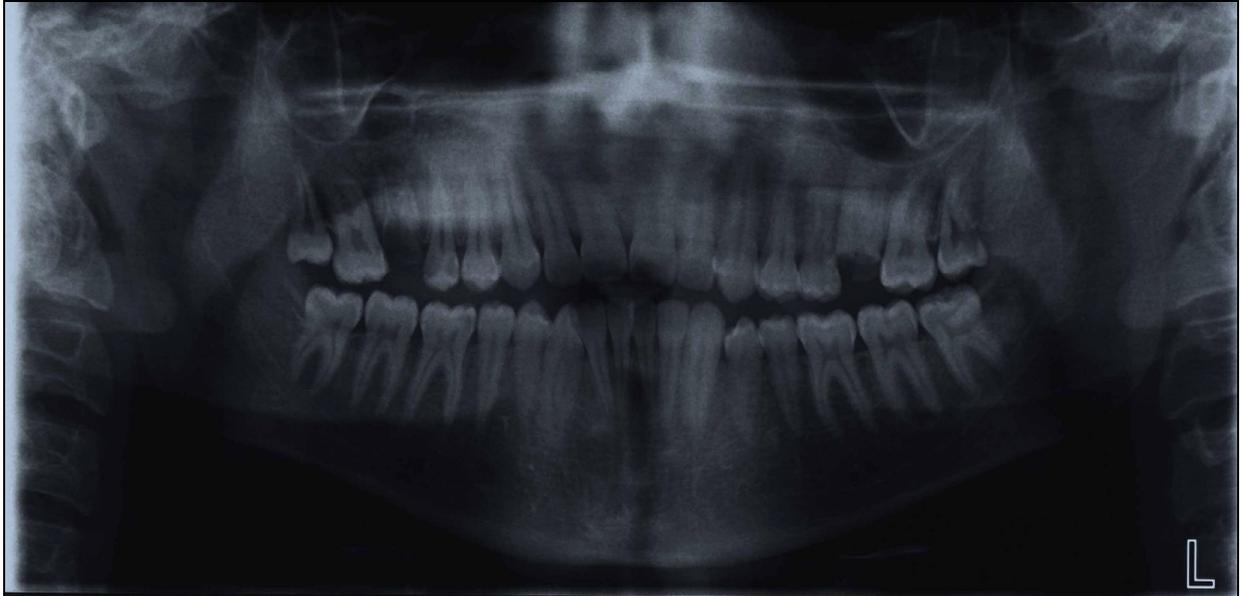


Fig. 11: B.Y., 18 anni. Si evidenzia canale mandibolare allargato



Fig. 12: G.C., 7 anni. Si evidenziano elementi dentali 36 e 46 taurodonti, aumento dell'incisura coronoide di dx, aumento dell'angolo goniaco.

3.2. ANALISI STATISTICA DEL dmft/DMFT E DEL CPI SECONDO L'OMS

I risultati presentati derivano dall'elaborazione informatica dei dati rilevati e immessi nella scheda "Rilevamento della condizione orale OMS" per l'Italia, effettuata utilizzando il report statistico annesso.

ANALISI STATISTICA

TABELLA 1: Distribuzione per età

Età anni	0 - 5 anni 20 - 24 anni	6 anni	7 - 11 anni	12 anni	13 - 14 anni	15 - 19
Numero	4	2	13	3	2	3
3						

TABELLA 16: Percentuale tipologia tessuti paradontali

	Sani (0)	Sanguinamento (1)	Tartaro (2)	Tasche 4-5 mm	Tasche profonde
(4) Esclusi (X)					
% soggetti	6,66	63,33	3,33	0	0
0					

TABELLA 17: Num medio di sestanti

	Sani (0)	Sanguinamento (1)	Tartaro (2)	Tasche 4-5 mm	Tasche profonde
(4) Esclusi (X)					
Num. medio	1,2	3,8	0,13	0	0
0					
di sestanti					

TABELLA 20: Numero percentuale di soggetti con o senza denti naturali

Numero Soggetti	21
% Soggetti	70

TABELLA 21: Numero medio di denti decidui presenti per persona

Denti decidui	11,5
---------------	------

TABELLA 22: : Numero percentuale di soggetti con carie sui decidui

	Carie dec	Carie non trattata	DMFT>=4
Numero Soggetti	14	14	8
% Soggetti	46,66	46,66	26,66

TABELLA 23: Numero medio di decidui cariati per persona, otturati con carie

	Carie	Otturati con carie	F	M	DMFT
Numero Medio	2,46	0	0	0,33	2,8

TABELLA 24: Numero medio di permanenti per persona

N.medio	11,9
---------	------

TABELLA 25: Numero e percentuale di soggetti che hanno avuto carie sui permanenti

	Carie perm	Carie non trattata	DMFT>=4
Numero Soggetti	12	12	5
% Soggetti	40	40	16,66

TABELLA 26: Numero medio di permanenti cariati per persona

	Carie	Otturati con carie	F	M	DMFT
Numero Medio	1,23	0,1	0,1	0	1,33

TABELLA 29: Numero e percentuale di soggetti con carie coronale e/o

	Carie corona/ radice
Numero Soggetti	12
% Soggetti	40

TABELLA 30: Numero medio di denti per persona con carie coronale e/o

N.medio carie	1,23
---------------	------

TABELLA 31: N° e perc. di soggetti che necessitano di trattamenti preventivi o di arresto della carie

Numero Soggetti	25
% Soggetti	83,33

TABELLA 32: N° medio di denti per persona che necessitano di trattamenti preventivi/ arresto della carie

N.medio	6,43
---------	------



Fig. 13: Ant. L., 7 anni. Carie deostruenti degli elementi decidui



Fig.14a. Ang.L. 8 anni

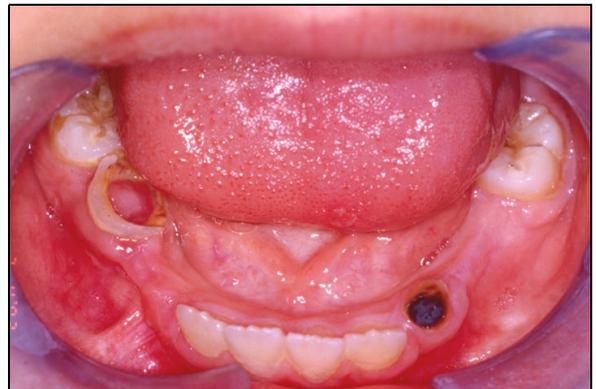


Fig.14b. Ang.L. 8 anni



Fig.15:Ang J.S. 10 anni: otturazioni a livello dei primi molari permanenti.
Fig.14a, b e 15. Carie destruenti a livello di elementi decidui.

3.3 GENGIVA E MUCOSA ORALE

In un solo caso si sono evidenziate lesioni a livello delle mucose orali.



Fig.16 E.V., 8 anni. Ptosi palpebrale destra



Fig.17 E.V., 8 anni.
Visione laterale:
tumefazione della guancia
interessata dal
neurofibroma

La paziente, di 8 anni, presenta un neurofibroma della guancia oltre ad un neurinoma plessiforme lungo la parete laterale dell'orbita e dell'annesso palpebrale superiore di destra che alla RM sembra interessare non solo il tessuto sottocutaneo ma estendersi anche, in modesta misura,

alle sottostanti strutture muscolari. La parte anteriore della parete laterale dell'orbita di destra appare ispessita per verosimile displasia ossea associata al sovrastante neurofibroma plessiforme. Da notare la ptosi palpebrale destra e la tumefazione della guancia corrispondente.

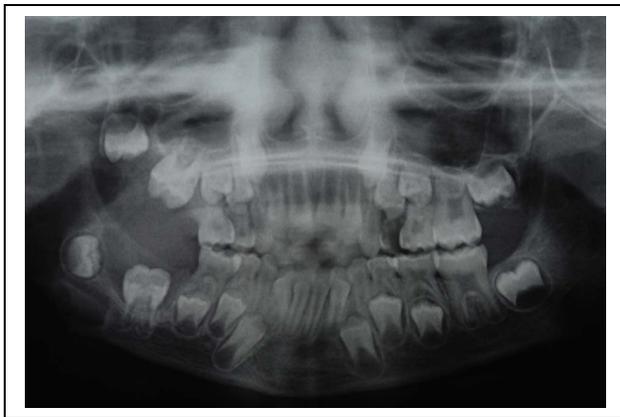


Fig.18 E.V., 8 anni. OPT

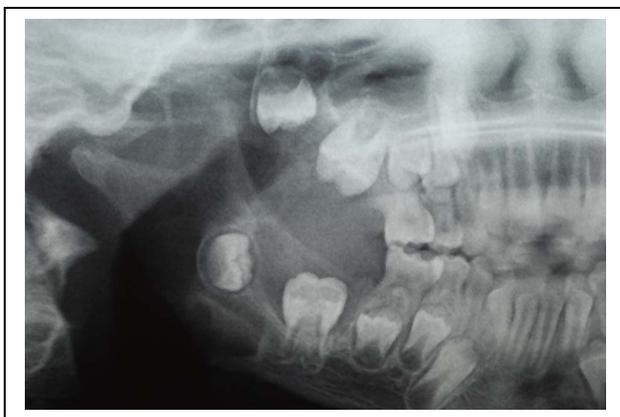


Fig.19 E.V., 8 anni.
Particolare dell'OPT: si
nota la deformazione a
livello condilare

Nell'OPT il neurofibroma si presenta sotto forma di un'estesa area radiotrasparente che causa deformazione a livello condilare e dell'incisura coronoidica, spostamento degli elementi dentali sul lato affetto a livello sia superiore

che inferiore: elementi 16 e 46 inclusi per la presenza del tessuto neurofibromatoso sovrastante, elementi 17 e 47 dislocati.



Fig.20:E.V., 8 anni.
Tessuto
neurofibromatoso di
consistenza morbida a
livello del 46 incluso

E' stata richiesta una consulenza maxillo-facciale. Il chirurgo ha reputato opportuno non intervenire con la rimozione del neurofibroma per l'elevato rischio di lesione del nervo facciale. La paziente è stata inserita in un programma di controlli periodici quadrimestrali per monitorare lo stato di salute del cavo orale.

3.4 ANALISI ORTOPEDICO-ORTODONTICA

La valutazione ortopedico-ortodontica ha evidenziato (vedi tab.VIII):

-tendenza alla terza classe scheletrica in 9 casi su 30 (30%)

-palato ogivale in 9 casi su 30 (30%)

-morso aperto con un over-bite < 0 = 0, in 8 casi su 30 (26,6%)

-linea mediana deviata in 8 casi su 30 (26,6%)

-morso crociato posteriore monolaterale funzionale da contrazione trasversale bilaterale superiore in 6 casi su 30 (20%)

-morso coperto in 5 casi su 30 (16,66%)

-incompetenza labiale in 4 casi su 30 (13,33%)

-morso crociato posteriore bilaterale in 2 casi su 30 (6,66%)

-morso aperto con un over-bite < 0 = 0, in 8 casi su 30 (26,6%) Per quanto concerne le "abitudini viziate":

-morso coperto in 5 casi su 30 (16,66%)

-linea mediana deviata in 8 casi su 30 (26,6%)

-deglutizione infantile in 17 casi su 30 (56,66%)

-incompetenza labiale in 4 casi su 30 (13,33%)

-respirazione toracica in 3 casi su 30 (10%)

Si evidenzia come in solo in 5 pazienti su 30 (16,66%) non si siano evidenziate **problematiche di tipo ortopedico-ortodontico** (.pazienti non evidenziati in neretto nella tab.IX).

PAZIENTI	Palato ogivale	Deglutizione infantile	Morso aperto	Morso coperto	Morso crociato posteriore MONOLATERALE
G.L.		X	X		
M.M.		X			
F.M.	X				
M.M.					
M.M.					
D.M.M.		X			
B.P.		X		X	
L.P.					
N.R.	X	X			
C.R.		X			
M.S.					
J.S.		X		X	
S.S.				X	
ANT.L.	X	X			X
ANG.L.		X	X		
G.P.	X	X	X		X
E.V.	X	X	X		
A.B.					
S.B.		X	X		
Y.B.	X				
L.C.		X			
S.C.					
E.C.					
R.C.				X	X
M.D.B.	X	X	X		
A.D.C.		X			
E.F.			X		X
C.G.	X	X		X	
L.G.					X
A.L.V.	X	X	X		X

Tab. VIIIa: Risultati valutazione ortopedico-ortodontica.

Tab. VIIIb: Risultati valutazione ortopedico-ortodontica

PAZIENTI	Morso crociato posteriore BILATERALE	Tendenza a terza classe	Linea mediana deviata	Incompetenza labiale	Respiraz. orale
G.L.					
M.M.					
F.M.	X	X			
M.M.					
M.M.					
D.M.M.					
B.P.			X		
L.P.					
N.R.				X	X
C.R.	X			X	X
M.S.					
J.S.					
S.S.					
ANT.L.			X		
ANG.L.			X	X	
G.P.					
E.V.					
A.B.		X			
S.B.					
Y.B.		X			
L.C.		X			
S.C.		X	X		
E.C.					
R.C.		X	X		
M.D.B.		X			
A.D.C.		X	X		
E.F.					
C.G.				X	
L.G.			X		
A.L.V.		X	X		X



Fig.21: E.V., 8 anni.
Morso aperto anteriore



Fig.22: E.V., 8 anni. Morso
aperto con deglutizione
atipica



Fig.23: E.V., 8 anni. Morso
aperto



Fig.24: B.S., 8 anni. Morso testa a testa anteriore e deglutizione infantile.



Fig.25: G.C., 7 anni. Morso aperto anteriore con morso crociato posteriore monolaterale funzionale

CAPITOLO IV

4. DISCUSSIONE

4.1. ESAME DELL'ORTOPANTOMOGRAMMA

In questo studio la valutazione delle OPT è stata effettuata da un gruppo di lavoro formato dagli odontoiatri che hanno effettuato le visite, da un radiologo e da un ortodontista.

In letteratura, la frequenza di manifestazioni radiografiche a livello delle ossa mascellari risulta estremamente variabile (a seconda degli AA tra il 7 e il 72%). In questo studio sono state evidenziate lesioni ossee nel 36% del campione esaminato.

E' stata evidenziata l'eruzione anticipata degli elementi dentali permanenti, anche se con una modesta frequenza (12%). In letteratura l'eruzione anticipata è descritta solo relativamente ai decidui.

Una caratteristica riscontrata nei casi esaminati e non riportata in letteratura è la presenza di elementi dentali taurodonti. Tale anomalia di forma si è presentata con una frequenza del 20%.

4.2. DATI EPIDEMIOLOGICI CARTELLA OMS

Secondo l'analisi statistica OMS 6 pazienti risultano di età = o < a 6 anni, 13 di età compresa tra i 7 e gli 11 anni, 11 di età compresa tra i 12 e i 20 anni.

L'indice di sanguinamento

dei tessuti parodontali (CPI) risulta elevato nel 63,33% dei pazienti, tenendo però in considerazione che non è stato possibile valutare il CPI nei 6 pazienti in dentizione decidua in cui non erano presenti in arcata gli elementi dentali (incisivi centrali superiori e inferiori permanenti, primi molari permanenti) dove l'indice viene registrato.

Il numero percentuale di soggetti con carie sui **decidui** è 46,66%, con un 26,66% che presenta un $dmft > 0 = a 4..$

Il numero medio di decidui cariati per persona è $d = 2,46$ e $dmft=2,8$.

Il numero percentuale di soggetti con carie sui **permanententi** è del 40%, con un 16,66% che presenta un $DMFT > 0 = a 4$.

Il numero medio di permanententi cariati per persona è $D = 1,23$, $F=0,1$ e $DMFT=1,33$.

Più dell' 83% del campione esaminato risulta necessitare di trattamenti di prevenzione o cura di lesioni cariose.

4.3 GENGIVA E MUCOSA ORALE

Nella stragrande maggioranza del campione (ad eccezione di un caso) non si sono evidenziate caratteristiche patognomiche della sindrome a livello della gengiva e della mucosa orale.

Per quanto riguarda il caso della paziente con neurofibroma della guancia, la manifestazione oro-facciale della sindrome è di particolare gravità, in particolare sotto il profilo psicologico.

4.4 VALUTAZIONE ORTOPEDICO-ORTODONTICA

Dalla revisione della letteratura non emergono studi in cui siano descritte caratteristiche ortopedico-ortodontiche tipiche della sindrome. Nel campione esaminato sono state diagnosticate patologie ortopedico-ortodontiche in quasi l'85% dei pazienti, in particolare tendenza a III classe scheletrica, palato ogivale, morso aperto anteriore e morso crociato posteriore monolaterale. Tutti i casi che

presentano un morso aperto presentano anche deglutizione infantile.

Tutti i casi che presentano un morso aperto presentano anche deglutizione infantile.

In presenza di palato ogivale il piano di trattamento ha previsto l'utilizzo di espansore rapido del palato. Nei casi di terza classe scheletrica con discrepanza trasversale, il piano di trattamento ha previsto l'utilizzo prima di espansore rapido del palato poi di Maschera di Delaire.

In presenza di morso aperto e deglutizione infantile è stato richiesto un consulto logopedico.

CAPITOLO V

5. CONCLUSIONI

Dal momento che le NF1, patologie relativamente frequenti, possono presentare caratteristiche patognomoniche a livello dei tessuti duri e molli del distretto cefalico è indicato inserire i pazienti con NF1 in un protocollo diagnostico dedicato:

- visite odontoiatriche periodiche, a cadenza semestrale a partire dai 4 anni di età; nel corso dell'esame obiettivo intra- ed extra-orale, è necessario prestare particolare attenzione alla presenza di: gonfiore della guancia e dei tessuti molli intraorali, deviazioni della mandibola, noduli multipli pigmentati, lesioni orali polipoidi, ipertrofia gengivale, anomalie di eruzione, dislocazioni dentarie;
- esami radiografici (OPT e rx endorali) periodici, a intervalli di tempo stabiliti in base al livello di rischio, a partire dai 6 anni di età.
- La necessità del programma di follow-up periodici è supportata dalle possibili e frequenti complicanze

locali e dal documentato rischio di trasformazione maligna. In caso di rapido incremento dimensionale del neurofibroma e di comparsa di sintomatologia dolorosa si deve sospettare una trasformazione maligna che necessita di conferma bioptica.

Un altro aspetto importante è l'elevata prevalenza della patologia cariosa descritta in letteratura in età evolutiva e riscontrata anche in questo studio. Secondo le linee guida dell'American Accademy of Paediatric Dentistry (49), i soggetti con NF, essendo affetti da patologia sistemica, sono ad elevato rischio di patologia cariosa.

Da questo studio emerge come essendo elevata la prevalenza di patologia cariosa a livello degli elementi sia decidui che permanenti gli obiettivi definiti dall'OMS per l'anno 2010 ed il 2020 siano ancora molto lontani, da cui la necessità di programmare interventi di prevenzione mirati. Gli obiettivi di prevenzione definiti dall'OMS per l'anno 2010 ed il 2020 sono descritti nelle (tabelle IX e X).

FASCE DI ETA'	ANNO 2010
5-6 ANNI	90% ESENTI DA CARIE
12 ANNI	DMFT<1
15 ANNI	Non più di un esente con CPITN 1 O 2
18 ANNI	Nessuna perdita di denti dovuta a carie o a malattia parodontale

Tab. IX: obiettivi di prevenzione OMS per il 2010

FASCE DI ETA'	PREVALENZA LESIONI CARIOSE NF1	ANNO 2020
4 ANNI	<u>dDmft =2,8</u>	dmft =0.4 85% esenti da carie
12 ANNI	<u>DMFT=1,33</u>	DMFT=0.5 65% esenti da carie

Tab. X: obiettivi di prevenzione OMS per il 2020 confrontati con i risultati ottenuti dall'analisi statistica.

I dati rilevati, in linea con gli obiettivi dell'OMS per gli anni 2000 (DMFT < 0 = a 2), sono ancora al di sopra degli obiettivi previsti per i prossimi anni evidenziando la maggiore urgenza nel definire e programmare interventi di prevenzione mirati.

Da qui l'importanza di intervenire con maniera curativa e preventiva in tempi stretti per arginare questo problema odontoiatrico.

È quindi importante, dal momento in cui viene fatta la diagnosi di NF, istruire e motivare il paziente e la sua famiglia sui pilastri della prevenzione odontoiatrica (igiene orale domiciliare, alimentazione corretta e utilizzo di fluoro topico e, quando indicato, sistemico).

Le visite odontoiatriche periodiche previste dal protocollo diagnostico dedicato alle NF rappresentano l'occasione per interventi di prevenzione primaria e secondaria.

Nel corso delle visite, a cadenza semestrale a partire dai 4 anni di età, vengono forniti rinforzi motivazionali al paziente e alla sua famiglia sui pilastri della prevenzione odontoiatrica, eseguiti, se necessari, interventi di igiene ambulatoriale, sigillati i solchi e le fessure dei primi e dei

secondi molari permanenti, diagnosticate lesioni agli stadi iniziali, intercettate abitudini viziate e patologie ortopedico-ortodontiche, alla luce di una probabile eruzione anticipata e alla possibilità di una terapia ortodontica intercettiva precoce e tempestiva.

L'analisi della letteratura e l'esperienza clinica acquisita sul campione esaminato evidenziano come siano necessari ulteriori studi per determinare la correlazione tra carie dentale e alterazioni cellulari in soggetti affetti da NF1.

Se è corretta l'associazione osservata tra NF1 e carie dentale, i pazienti affetti potrebbero necessitare di un programma di cure odontoiatriche individualizzato per migliorare la loro salute orale.

Al fine di confermare le caratteristiche oro-facciali qui risultate patognomoniche della sindrome, si rende necessario aumentare il campione di pazienti al fine di approfondire le caratteristiche ortopedico-ortodontiche delle NF1.

Le NF rappresentano patologie di riscontro relativamente frequente, caratterizzate da peculiari manifestazioni a livello del distretto cefalico, in cui l'esperienza clinica e

l'analisi della letteratura evidenziano come patologia cariosa, gengivite marginale e patologie ortopedico-ortodontiche si manifestino con elevata frequenza. Di qui la necessità di un approccio olistico, mirato, interspecialistico al paziente con NF dal momento in cui viene formulata la diagnosi, nell'obiettivo di promuovere la salute orale, fondamentale per una buona qualità di vita della persona. Per raggiungere questo obiettivo abbiamo ancora strada da percorrere se consideriamo che oggi i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) della Regione Emilia-Romagna non includono questa patologia tra le vulnerabilità sanitarie a cui sono garantiti, a titolo di gratuità, interventi di prevenzione mirati e prestazioni odontoiatriche.

BIBLIOGRAFIA

1. Gavren BA, Lumerman H, Cardo VA, Schmidt BL. Multiple pigmented lesions of the lower lip. *J Oral Maxillofac. Surg.* 2002;60:438-45.
2. Tripi TR, Bonaccorso A. Recklinghausen neurofibromatosis. Report of a case. *Minerva Stomatol.* 1998;47:617-22.
3. Cohen MM Jr. Perspectives on craniofacial asymmetry. VI. The hamartoses. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1995;24:195-200.
4. Lee L, Yan YH, Pharoah MJ. Radiographic features of the mandible in neurofibromatosis: a report of 10 cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;81:361-7.
5. Riccardi VM. Of mass and men: neurofibromas and histogenesis. *Arch Dermatol* 2000;136:1257-8.
6. Becelli R, Renzi G, Cerulli G, Saltarel A, Perugini M. Von Recklinghausen neurofibromatosis with palatal localization. Diagnostic and surgical problems in two clinical cases. *Minerva Stomatol.* 2002;51:391-7.

7. Neville BW, Hann J, Narang R, Garen P. Oral neurofibrosarcoma associated with neurofibromatosis type I. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;72:456-61.
8. Terezhalmay GT, Riley CK, Moore WS. Clinical images in oral medicine and maxillofacial radiology. Neurofibromatosis. *Quintessence Int.* 2001;32:174-5.
9. Clementi M, Barbujani G, Turolla L, Tenconi R. Neurofibromatosis-1: A maximum likelihood estimation of mutation rate. *Hum Genet* 1990;84:116-8.
10. Antoniadou K, Giannouli T, Kaisaridou D. Merkel cell carcinoma in a patient with Recklinghausen neurofibromatosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1998;27:213-4.
11. Ruggieri M, Pavone V, Polizzi A, Albanese S, Magro G, Merino M et al. Unusual form of recurrent giant cell granuloma of the mandible and lower extremities in a patient with neurofibromatosis type 1. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;87:67-72

12. Reynolds RL, Pineda CA. Neurofibromatosis: review and report of case. *J Am Dent Assoc.* 1988;117:735-7.
13. Holtzman L. Radiographic manifestation and treatment considerations in a case of multiple neurofibromatosis. *J Endod.* 1998;24:442-3.
14. Curtin JP, McCarthy SW. Perineural fibrous thickening within the dental pulp in type 1 neurofibromatosis: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84:400-3.
15. Sigillo R, Rivera H, Nikitakis NG, Sauk JJ. Neurofibromatosis type 1: a clinicopathological study of the orofacial manifestations in 6 pediatric patients. *Pediatr. Dent.* 2002;24:575-80.
16. Physician's Guide to Rare Diseases. Guida alle malattie rare, edizione italiana, Milano: Edizioni Hippocrates Sigma-tau, 1999;p:72-5.
17. Crawford AH, Schorry EK. Neurofibromatosis update. *J Pediatr Orthop.* 2006;26:413-23.

18. Kaplan I, Calderon S, Kaffe I. Radiological findings in jaws and skull of neurofibromatosis type 1 patients. *Dentomaxillofac Radiol.* 1994;23:216-20.
19. Adkins JC, Ravitch MM. The operative management of von Recklinghausen's neurofibromatosis in children, with special reference to lesions of the head and neck. *Surgery.* 1977;82:342-8.
20. Shapiro SD, Abramovitch K, Van Dis ML, Skoczylas LJ, Langlais RP, Jorgenson RJ, et al. Neurofibromatosis: Oral and radiographic manifestations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;58:493-8.
21. D'Ambrosio JA, Langlais RP, Young RS. Jaw and skull changes in neurofibromatosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;66:391-6.
22. Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Levin S. *Syndromes of the head and neck.* III edition, Oxford: Oxford University Press; 1990;392-9.
23. Friedrich RE, Giese M, Schmelzle R, Mautner VF, Scheuer HA. Jaw malformations plus displacement and numerical aberrations of teeth in

- neurofibromatosis type 1: a descriptive analysis of 48 patients based on panoramic radiographs and oral findings. *J Craniomaxillofac Surg.* 2003;31:1-9.
24. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and Maxillofacial Pathology.* 2nd edition, Philadelphia: W.B. Saunders; 2002. p. 457-61.
25. Pollack RP. Neurofibroma of the palatal mucosa. *J Periodontol* 1990;61:456-8.
26. Allen CM, Miloro M. Gingival lesion of recent onset in a patient with neurofibromatosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84:595-7.
27. Bongiorno MR, Pistone G, Aricò M. Manifestations of the tongue in Neurofibromatosis type 1. *Oral Dis* 2006;12:125-9.
28. Friedrich RE, Gehrke G, Giese M, Mautner VF, Schmelzle R. Tumor reduction of plexiform neurofibroma in the craniofacial and neck area *Mund Kiefer Gesichtschir.* 1998;2(Suppl 1): 86-90.
29. Keutel C, Veas B, Krimmel M, Cornelius CP, Schwenzer N. Oral, facial and cranial manifestations

- of von Recklinghausen neurofibromatosis (NF) Mund
Kiefer Gesichtschir. 1997;1:268-71.
30. Shimoyama T, Kato T, Nasu D, Kaneko T, Horie N, Ide F. Solitary neurofibroma of the oral mucosa: a previously undescribed variant of neurofibroma. J Oral Sci. 2002;44:59-63.
 31. Doufexi A, Mina M, Ioannidou E. Gingival overgrowth in children: epidemiology, pathogenesis, and complications. A literature review. J Periodontol. 2005;76:3-10.
 32. Cunha KS, Barboza EP, Dias EP, Oliveira FM. Neurofibromatosis type I with periodontal manifestation. A case report and literature review. Br Dent J. 2004;196:457-60.
 33. Powell CA, Stanley CM, Bannister SR, McDonnell HT, Moritz AJ, Deas DE. Palatal Neurofibroma associated with localized periodontitis. J Periodontol 2006;77:310-5.
 34. Bekisz O, Darimont F, Rompen EH. Diffuse but unilateral gingival enlargement associated with von

- Recklinghausen neurofibromatosis: a case report. *J Clin Periodontol.* 2000;27:361-5.
35. Fani MM, Shahidi SH, Zamiri B, Daneshbod KH. Neurofibroma of dental pulp. Case report. *Indian J Radiol. Imaging* 2005;15:47-8.
36. Lammert M, Friedrich RE, Friedman JM, Mautner VF, Tucker T. Early primary tooth eruption in neurofibromatosis 1 individuals. *Eur J Oral Sci.* 2007 Oct;115:425-6.
37. Tucker T, Birch P, Savoy DM, Friedman JM. Increased dental caries in people with neurofibromatosis 1. *Clin Genet.* 2007;72:524-7
38. Szudek J, Birch P, Friedman JM. Growth in North American white children with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet* 2000; 37: 933–938.
39. Lammert M, Kappler M, Mautner VF, Lammert K, Storkel S, Friedman JM, Atkins D. Decreased bone mineral density in patients with neurofibromatosis 1. *Osteoporos Int* 2005; 16:1161–1166.
40. Kuorilehto T, Poyhonen M, Bloigu R, Heikkinen J, Vaananen K, Peltonen J. Decreased bone mineral

- density and content in neurofibromatosis type 1: lowest local values are located in the load-carrying parts of the body. *Osteoporos Int* 2005; 16: 928–936.
41. Stevenson DA, Moyer-Mileur LJ, Murray M, Slater H, Sheng X, Carey JC, Dube B, Viskochil DH. Bone mineral density in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 2007; 150: 83–88.
 42. Yang FC, Chen S, Robling AG, Yu X, Nebesio TD, Yan J, Morgan T, Li X, Yuan J, Hock J, Ingram DA, Clapp DW. Hyperactivation of p21ras and PI3K cooperate to alter murine and human neurofibromatosis type 1-haploinsufficient osteoclast functions. *J Clin Invest* 2006; 116: 2880–2891.
 43. Fantoni G, Barni T, Gloria L et al. Characterization and localization of epidermal growth factor receptors in human developing tooth. *Ital J Anat Embryol* 1997; 102: 21–32.
 44. Tanikawa Y, Bawden JW. The immunohistochemical localization of phospholipase Cgamma and the epidermal growth-factor, platelet-derived growth-

- factor and fibroblast growth-factor receptors in the cells of the rat molar enamel organ during early amelogenesis. *Arch Oral Biol* 1999; 44: 771–780.
45. DeClue JE, Heffelfinger S, Benvenuto G et al. Epidermal growth factor receptor expression in neurofibromatosis type 1-related tumors and NF1 animal models. *J Clin Invest* 2000; 105: 1233–1241.
46. Carroll SL, Stonecypher MS. Tumor suppressor mutations and growth factor signaling in the pathogenesis of NF1- associated peripheral nerve sheath tumors: II. The role of dysregulated growth factor signaling. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 1–9.
47. Powell CA, Stanley CM, Bannister SR, McDonnell HT, Moritz AJ, Deas DE. Palatal neurofibroma associated with localized periodontitis. *J Periodontol.* 2006;77: 310-5.
48. Ardekian L, Manor R, Peled M, Laufer D. Bilateral central giant cell granulomas in a patient with neurofibromatosis: report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57:869-72.

49. American Academy of Pediatric Dentistry Council on Clinical Affairs. Policy on use of a caries-risk assessment tool (CAT) for infants, children, and adolescents. *Pediatr Dent.* 2005-2006;27(Suppl):25-7.