

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA
ODONTOIATRIA PER DISABILI

Ciclo XXII

Settore scientifico disciplinare di afferenza: MED / 28

**VALUTAZIONE CLINICA E RADIOLOGICA
DI MANIFESTAZIONI A LIVELLO DEL
DISTRETTO CEFALICO IN PAZIENTI
AFFETTI DA NEUROFIBROMATOSI**

Presentata da: **DOTT.SSA LORENA KONDO**

Coordinatore Dottorato

Relatore

Ch.ma Prof.ssa Gabriela Piana

Ch.ma Prof.ssa Gabriela Piana

Esame finale anno 2010

INDICE

RIASSUNTO.....	3
-----------------------	----------

CAPITOLO I

1.1 INTRODUZIONE.....	6
○ Epidemiologia.....	10
○ Genetica.....	11
1.2 MANIFESTAZIONI CLINICHE SISTEMICHE.....	11
1.3 DIAGNOSI.....	16
1.4 MANIFESTAZIONI NEL DISTRETTO CEFALICO.....	19
1.5 DIAGNOSI DIFFERENZIALE.....	32

CAPITOLO II

2. SCOPO DELLO STUDIO.....	34
-----------------------------------	-----------

CAPITOLO III

3. MATERIALI E METODI.....	38
-----------------------------------	-----------

CAPITOLO IV

4. RISULTATI.....	47
4.1. ANALISI STATISTICA DEL dmft/DMFT E DEL CPI SECONDO L'OMS.....	47

4.2. LESIONI A LIVELLO DI GENGIVA E	
MUCOSA ORALE.....	52
4.3. ANALISI ORTOPEDICO-ORTODONTICA.....	57
4.4. ESAME DELLE ORTOPANTOMOGRAFIE..	63

CAPITOLO V

5. DISCUSSIONE.....	70
5.1. DATI EPIDEMIOLOGICI CARTELLA OMS.....	70
5.2. GENGIVA E MUCOSA ORALE.....	72
5.3. VALUTAZIONE ORTOPEDICO-ORTODONTICA.....	72
5.4. ESAME DELL'ORTOPANTOMOGRAFIA.....	74

CAPITOLO VI

6. CONCLUSIONI.....	77
BIBLIOGRAFIA.....	83

Riassunto

Con il termine neurofibromatosi (NF) si comprendono almeno sette malattie genetiche diverse ma 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.

Obiettivo della tesi è la ricerca di manifestazioni della NF1 a livello dell'apparato stomatognatico.

Materiali e metodi 98 pazienti affetti da NF1 (44 maschi, 54 femmine dai 2 ai 24 anni; età media di 8,6 anni) sono stati indagati clinicamente e radiograficamente; clinicamente si sono valutati: prevalenza della patologia cariosa (dmft; DMFt), indice parodontale di comunità (CPI), anomalie dentali, presenza di lesioni a livello dei tessuti molli intraorali, presenza di patologie ortopedico-ortodontiche; presenza di abitudini viziate; sulle

ortopantomografie eseguite su 49 pazienti (23 maschi, 26 femmine dai 6 ai 19 anni; età media di 10 anni) si sono valutate manifestazioni ossee e dentali caratteristiche della sindrome.

Risultati Dallo studio è emerso che i pazienti affetti da NF1 presentano: dmft/DMFt e CPI elevati (dmft = 2,1; DMFt = 1,6; tessuti gengivali con sanguinamento nel 50% dei casi; eruzione dentale anticipata nel 10%; eruzione dentale ritardata nel 10%; taurodontismo nel 16%; patologie ortopedico-ortodontiche nel 40% (tendenza alla terza classe scheletrica, palato ogivale, morso aperto anteriore, morso coperto, morso crociato posteriore monolaterale, morso crociato posteriore bilaterale, linea mediana deviata, incompetenza labiale); abitudini viziate nel 27% (respirazione orali e deglutizione infantile); lesione neurofibromatosa della gengiva in un caso; per quanto riguarda la valutazione delle ortopantomografie, manifestazioni ossee caratteristiche della sindrome sono state evidenziate nel 28% dei casi (incisura coronoide

deformata, processo coronoide ipoplasico o pseudoallungato, condilo ipoplasico, condilo iperplasico, canale mandibolare allargato, forame mandibolare allargato e alto, bordo inferiore della mandibola deformato).

La necessità di programmi ed interventi di screening e follow-up periodici (visite odontoiatriche a partire dal momento della diagnosi a cadenza semestrale, esami radiografici a partire dai 6 anni di età a cadenza stabilita individualmente in funzione del livello di rischio) è supportata dall'elevato rischio di patologie cariosa e parodontale e dalla presenza di manifestazioni a livello dei tessuti duri e molli del distretto cefalico a documentato rischio di trasformazione maligna.

Parole chiave: neurofibromatosi, patologie orali, distretto cefalico.

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 tutte le patologie 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 (in particolare dalla guaina), periferici o centrali, localizzati a livello cutaneo, orale, viscerale, scheletrico. I neurofibromi, 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 prognostici, quindi 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	<p>Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) o neurofibromatosi periferica o malattia di Von Recklinghausen (anatomo- patologo tedesco che la descrisse nel 1882): è una delle più comuni patologie genetiche (monogeniche), caratterizzata dai anomalie displasiche e/o da tumori a livello di vari organi e sistemi (sistema nervoso, cute, ossa, occhio, ghiandole endocrine, ecc.); è 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; è possibile l'associazione con il carcinoma a cellule di Merkel*. È ereditata in forma autosomica dominante ma sono presenti anche le forme sporadiche.</p>
NF2	<p>Neurofibromatosi acustica bilaterale o neurofibromatosi centrale: è caratterizzata da macchie color caffè-latte in numero variabile ma di regola limitato e da neurofibromi periferici; è 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). È ereditata in forma autosomica dominante ma sono presenti anche le forme sporadiche.</p>
NF3	<p>Definita forma mista di NF per la presenza di caratteristiche della NF1 e della</p>

	NF2: è caratterizzata da macchie color caffè-latte e neurofibromi cutanei in scarso numero e assenza di noduli di Lisch (vedi manifestazioni cliniche e sistemiche); 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; è una forma sporadica.
NF4	Include varianti di NF che non trovano collocazione negli altri tipi.
NF5	Neurofibromatosi segmentale: è caratterizzata da neurofibromi e da pigmentazioni color caffè-latte ed efelidi ascellari limitati ad un'area del corpo (forma in cui vengono interessati il tronco oppure gli arti superiori o inferiori); è una forma sporadica, probabilmente causata da una mutazione post-zigotica.
NF6	E' caratterizzata da macchie color caffè-latte in assenza di neurofibromi, petto scavato e ritardo mentale; è una forma autosomica dominante.
NF7	Late-onset NF: è caratterizzata da comparsa di neurofibromi a partire dalla terza decade di vita in assenza di macchie color caffè-latte e di noduli di Lisch; è una forma sporadica.
NF8	Forma gastrointestinale: è caratterizzata da neurofibromi limitati al tratto gastrointestinale, potenziali cause di emorragie, malassorbimento, occlusione; è una 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	E' caratterizzata dalla presenza di caratteristiche della NF e della sindrome di Noonan; descritta anche l'associazione NF e cherubismo** (7); alcune forme sono familiari, altre sporadiche.
-----	---

Tab. I. Classificazione delle neurofibromatosi

* Carcinoma a cellule di Merkel: tumore maligno della cute, raro, 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 ad 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.*

Lentiggini (“freckling”) alle ascelle e/o all’inguine (segno di Crowe) sono presenti in più del 60% dei casi (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, rhabdomyosarcomi 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 condotto nel 1988 da D'Ambrosio et al., il 66% dei casi presentava una manifestazione dei tessuti molli orali; il 58% un coinvolgimento scheletrico mascellare e mandibolare; il 92% presentava almeno una manifestazione o scheletrica o dei tessuti molli. Questa variabilità può essere attribuita all'eterogeneità dei campioni esaminati ma soprattutto a diverse 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 delle ossa mascellari evidenziando 12 **segni clinici e radiografici patognomonic** (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 a livello dei mascellari 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 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).

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 masse dure, sottomucose, che si accrescono lentamente, variando

nelle dimensioni da piccoli noduli (di pochi millimetri) a grandi masse peduncolate (di 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 (presente nella parte di destra sia mandibolare che mascellare) 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).

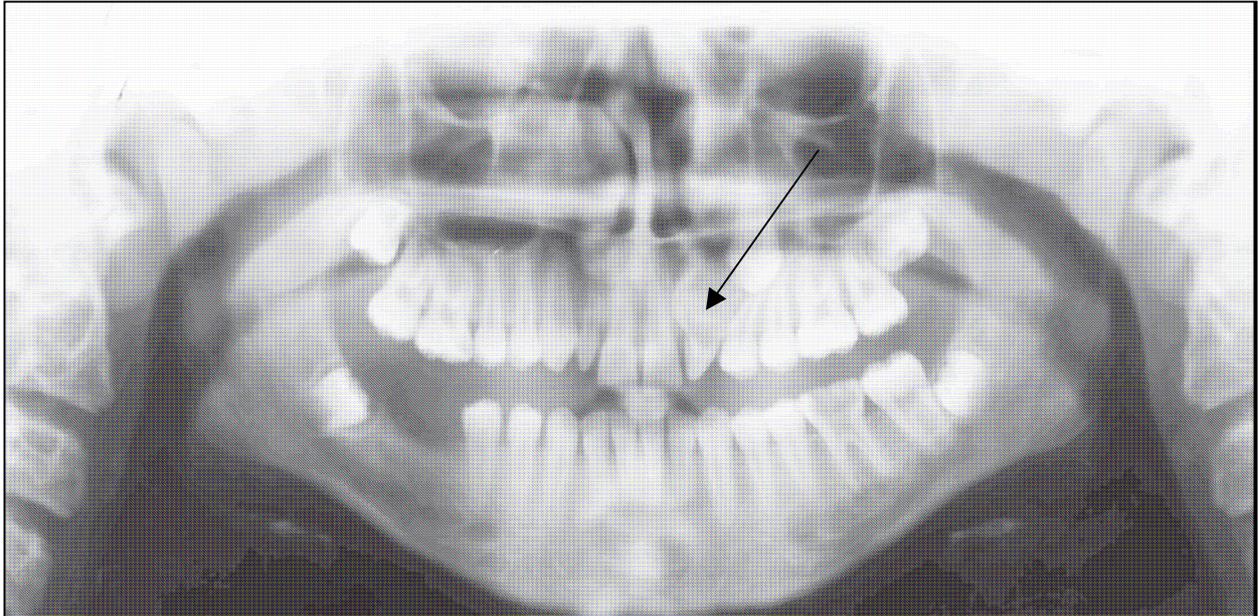


Fig.2: la freccia indica la posizione del neurofibroma pulpare a partenza dall'elemento 2.2. (35)

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 (35).

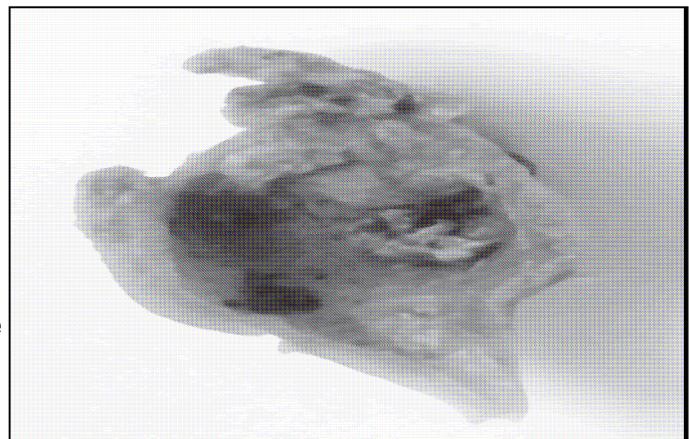
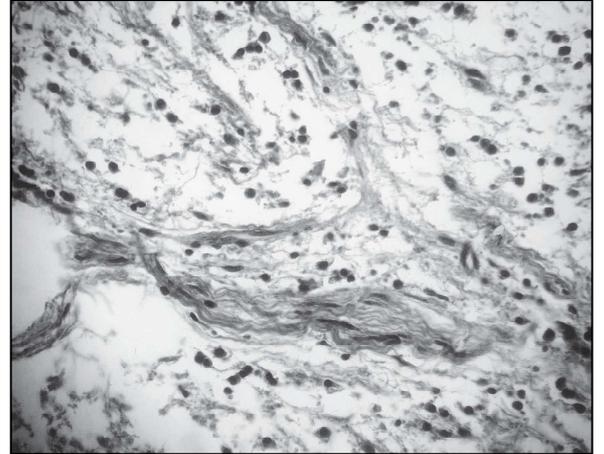


Fig. 4: Referto anatomopatologico
microscopico: tessuto neurofibroso
con severa infiltrazione di eosinofili
e plasmacellule e pochi istiociti.
Presenza di proliferazione capillare e
di materiale sottile calcificato nelle pareti
del tessuto affetto (35).



In pazienti affetti da NF1 in letteratura è descritta eruzione anticipata di denti decidui (36). La causa dell'eruzione anticipata osservata è sconosciuta, la presenza in molti casi di NF1 di 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'aumentata 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).

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), i soggetti affetti da NF1 possono presentare anomalie dentali

Per quanto riguarda la prevalenza di patologia cariosa in pazienti affetti da NF1, in letteratura sono presenti due studi che riportano risultati contrastanti, in uno un'aumentata prevalenza di carie (37), in uno una bassa prevalenza (47).

Tucker et al., nel 2007 hanno indagato la prevalenza della patologia cariosa in pazienti affetti da NF1. Lo studio è stato condotto mediante questionari inviati a casa a persone affette da NF1 (7-63 anni; età media di 26,9 anni) e ai rispettivi fratelli sani (9-65 anni; età media 26,9 anni), in cui si richiedeva di indicare il numero di denti permanenti estratti e otturati per carie. Dalle risposte fornite è emerso che i soggetti affetti da NF1 presentano valori di Ft più elevati ($8,1 \pm 6,6$) rispetto ai fratelli sani ($5,5 \pm 5,8$; $p=0,019$), che solo il 14% dei soggetti con NF1 riporta assenza di lesioni cariose rispetto al 30% dei fratelli sani e che il 41% dei soggetti con NF1 riporta di avere avuto 10 o più carie rispetto al 30 % dei fratelli sani, che 9 soggetti con NF1 hanno subito estrazioni dentali rispetto a 3 fratelli sani.

Visnapuu et al., nel 2009 hanno indagato la prevalenza di patologia cariosa (dmft; DMFt) in 110 pazienti affetti da NF1 (54 femmine di 3-68 anni; 56 maschi di 8-73 anni). Il gruppo controllo è stato preso da studi nazionali che indicano la prevalenza di patologia cariosa della popolazione sana.

Per i pazienti di età inferiore a 20 anni è stata valutata solo la percentuale di soggetti che presentavano dmft/DMFt > 0.

Dallo studio è emerso che i soggetti affetti da NF1 di età inferiore a 20 anni presentano un indice di patologia cariosa molto più basso rispetto alla popolazione sana.

Nessuno dei soggetti affetti da NF1 nella fascia di età 3-4 anni presenta un dmft >0 (tutti caries free) mentre il 16% dei pazienti sani presenta un dmft>0 (84% caries free).

I soggetti affetti da NF1 con fasce di età di 9-11 anni, 12-14 anni, 15-17 anni e 18-20 anni presentano un DMFt>0 rispettivamente nel 18%, 21%, 20% e 10% dei casi.

I soggetti sani con fascia di età di 9-11 anni, 12-14 anni, 15-17 anni e 18-20 anni presentano un DMFt>0 rispettivamente nel 60%, 62%, 76% e 84% dei casi.

Anche nella fascia di età 30-34 anni i pazienti affetti da NF1 presentano un DMFt molto più basso rispetto alla popolazione sana:

DMFt =1,8 nei maschi e DMFt = 9,0 nelle femmine, mentre i soggetti sani della stessa fascia di età maschi e femmine presentano un DMFt =15,1.

Nella fascia di età da 45-65+anni la prevalenza di patologia cariosa nei pazienti affetti da NF1 inizia ad essere sovrapponibile alla popolazione sana:

I soggetti affetti da NF1 con fasce di età 45-54 anni, 65+ anni presentano rispettivamente DMFt =24,2 nei maschi, DMFt = 20,2 nelle femmine; DMFt =29,2 nei maschi e DMFt = 26,2 nelle femmine

I soggetti sani con fascia di età 45-54 anni, 65+ anni presentano rispettivamente DMFt =23,1 nei maschi e DMFt

= 24,5 nelle femmine; DMFt =26,4 nei maschi e DMFt = 27,3 nelle femmine.

Da questo studio emerge come i pazienti affetti da NF1 di età 3-34 anni abbiano una prevalenza di carie molto più bassa rispetto alla popolazione sana. Secondo gli autori questo dato può essere spiegato da programmi di prevenzione odontoiatrica mirati e intensivi dedicati a pazienti in età evolutiva specie di pazienti affetti da patologie sistemiche croniche attuati in Finlanda dal 1970.

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

Lesioni sotto forma di pigmentazioni orali tondeggianti, 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 (48).

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, 49).

CAPITOLO II

2. SCOPO DELLO STUDIO

Nell'obiettivo di approfondire le caratteristiche dell'apparato stomatognatico in soggetti affetti da neurofibromatosi nell'ambito del Dottorato di Ricerca in "Odontoiatria per Disabili" dell'Università di Bologna è stato realizzato un protocollo di ricerca condiviso dal Servizio di Assistenza Odontoiatrica per Disabili del Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche (Prof.ssa G. Piana) e dall'Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, Policlinico S. Orsola Malpighi (Prof. E. Franzoni). Dal maggio 2007 al maggio 2009, C. Feline, L. Kondo e G. Piana hanno valutato clinicamente e radiograficamente le caratteristiche dell'apparato stomatognatico di 30 pazienti affetti da NF1 (14 maschi, 16 femmine) di età compresa tra i 3 e i 19 anni (età media di 8,7).

Dall'analisi dei dati clinici e radiografici rilevati è emerso che i soggetti affetti da neurofibromatosi presentavano:

dmft=2,8 (d=2,5; m=0,3; f=0)

DMFt=1,3 (D=1,2; M=0; F=0,1)

tessuti parodontali con sanguinamento nel 63% dei casi
patologie di tipo ortopedico ortodontico nell'83% dei
casi

- tendenza a terza classe scheletrica (30%)
- palato ogivale (30%)
- morso crociato posteriore monolaterale (20%)
- morso crociato posteriore bilaterale (6%)
- morso aperto (26%)
- morso coperto (16%)
- linea mediana deviata (26%)
- incompetenza labiale (13%)
- deglutizione infantile (56%)
- respirazione orale (10%)

segni radiografici patognomonici della sindrome

- incisura coronoide deformata (24%)
- processo coronoide ipoplasico (8%)
- processo coronoide pseudoallungato (4%)

- condilo ipoplasico (8%)
- condilo iperplasico (4%)
- canale mandibolare allargato (12%)
- forame mandibolare allargato e più alto (4%)
- bordo inferiore della mandibola deformato (4%)
- elementi dentari taurodontici (20%);
- eruzione dentale anticipata(12%) (50).

La ricerca avviata è stata ampliata e approfondita in collaborazione con il “Dipartimento di Specialità Chirurgiche – Odontoiatria” (Prof.ssa Majorana) dell’Università di Brescia, sede consorziata nel Progetto di Dottorato di Ricerca in “Odontoiatria per Disabili”, che ha fornito le cartelle cliniche e gli esami radiografici di pazienti affetti da NF visitati presso la loro struttura nel periodo gennaio 2008- dicembre 2009.

Obiettivo del presente studio è confermare i dati precedentemente rilevati su un campione di popolazione

di ampiezza tale da permettere conclusioni statisticamente significative e approfondire la valutazione radiografica.

Per quanto riguarda le anomalie condilari, In letteratura sono descritti casi clinici con ipoplasia e iperplasia condilare (15) Nella fase iniziale di questo studio condotta su 30 pazienti tali anomalie di forma è stata evidenziata in una percentuale molto bassa (nell'8% ipoplasia, nel 4% iperplasia) e comunque di lieve entità. Ci si è quindi proposti di approfondire l'argomento.

L'analisi degli articoli presenti in letteratura che indagano le asimmetrie dei condili e dei rami mandibolari (51;52;53) ha evidenziato l'opportunità di utilizzare per l'approfondimento il metodo proposto da Habets et al., (56).

CAPITOLO III

3. MATERIALI E METODI

Il gruppo di studio è composto da 98 pazienti di età compresa tra i 2 e 24 anni (44 maschi, 54 femmine; età media di 8,6).

Il protocollo di ricerca ha previsto:

1. visita odontoiatrica:

anamnesi medica

anamnesi odontoiatrica

esame obiettivo extra-orale

- gonfiore dei tessuti extraorali
- presenza di asimmetrie

esame obiettivo intra-orale:

- formula dentaria
- patologia cariosa (indice di patologia cariosa, dmft/DMFT)
- patologia parodontale (Indice Parodontale di Comunità, CPI)

- segni patognomonic a livello della gengiva e della mucosa orale :

- gonfiore dei tessuti molli intraorali (anche minimo)
- noduli multipli pigmentati a livello delle labbra
- pigmentazioni orali
- ipertrofia gengivale
- lesioni orali polipoidi

2. ortopantomografia (OPT) per rilevare eventuali segni radiografici patognomonic della sindrome. I pazienti affetti da NF1 sono spesso sottoposti ad indagini radiografiche per monitorare le manifestazioni sistemiche della malattia (vedi capitolo 1) e i neuropsichiatri infantili che seguono questi pazienti ci hanno raccomandato di eseguire esami radiografici solo nei casi in cui è strettamente necessario. Visto che in letteratura risultano essere pochi gli studi che evidenziano una manifestazione

patognomonica della sindrome nelle ossa mascellari in età infantile, l'esame dell' ortopantomografia è stato eseguito in pazienti di età ≥ 6 anni che non avevano subito altre indagini radiologiche di recente.

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. VALUTAZIONE ORTOPEDICO-ORTODONTICA

In caso di diagnosi clinica di patologia ortopedica-ortodontica esecuzione di Teleradiografia latero-laterale del cranio per tracciato cefalometrico.

5. INFORMAZIONI a genitori e bambini su:

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

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

- diagnosi
- eventuale piano di trattamento

I dati relativi alla formula dentale, la patologia cariosa e la patologia parodontale sono stati raccolti ed analizzati da 4 operatori addestrati 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 a dati anagrafici del paziente
- parte riservata a formula dentale e a dmft/DMFt
- parte riservata a 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).

Per limitare gli errori metodologici, ciascun operatore ha effettuato durante l'indagine doppi rilevamenti per circa il 5-10% del campione. Il doppio rilevamento è stato effettuato in parte all'inizio dello studio, in parte a metà dello studio ed in parte alla fine.

**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) 00001 (14)

Esaminatore
 (15)

Originale/Duplicato
 (16)

INFORMAZIONI
GENERALI

Cognome

Nome

Data di nascita (17) (20)

Età in anni (21) (22)

Sesso (M=1, F=2) (23)

Gruppo etnico (24)

Occupazione (25)

Posizione geografica (26) (27)

Tipo di località (28)

1: Area urbana
2: Area periferica
3: Area rurale

Altri dati (da specificare)

(29)

(30)

Controindicazioni all'esame (31)

Ragione

⏪ ⏴ ⏵ ⏩ ✍️ ✖️ 👤 ESCI

Tab. IV

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*: Tascia di 4-5 mm (Bordo gengivale sulla sezione nera della sonda)
4*: Tascia di 6 mm o più (sezione nera della sonda non visibile)
X: Sezione esclusa
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

ESC I

Tab. V

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

Sezione 1 | Sezione 2 | Sezione 3

STATO DENTALE E NECESSITA' DI TRATTAMENTO

ARCATA SUPERIORE

55 54 53 52 51 61 62 63 64 65

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				
--	--	--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	--	--	--

 (81)

RADICE (82)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 (97)

TRATTAMENTO (98)

			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
--	--	--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	--	--

 (118)

ARCATA INFERIORE

85 84 83 82 81 71 72 73 74 75

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				
--	--	--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	--	--	--

 (129)

RADICE (138)

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

 (145)

TRATTAMENTO (146)

			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
--	--	--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	--	--

 (161)

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	Offuscata con carie	F:Sigillatura dei solchi
D	3	3	3	Offuscata senza carie	1:Ornazione su una superficie
E	4	-	-	Manca per carie	2:Ornazione su due o più superfici
-	5	-	-	Manca per altri motivi	3:Corona applicata per qualsiasi motivo
F	6	-	-	Sigillante	4:Faccetta in resina
G	7	7	7	Filastro di ponte, corona o faccetta - impianto	5:Terapia e riabilitazione pulpale
-	8	8	8	Corona non eretta - radice non esposta	6:Estrazione
T	-	-	-	Trauma (frattura)	7:Necessità di altra terapia (specificare)
-	9	9	9	Non registrato	8:Necessità di altra terapia (specificare)
					9:Non registrato

SITUAZIONE PROTETICA

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

SUP INF (162)

0	0
---	---

 (163)

NECESSITA' PROTETICHE

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

SUP INF (164)

0	0
---	---

 (165)

ESC I

Tab. VI

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

In 49 pazienti (23 maschi, 26 femmine dai 6 ai 19 anni; età media di 10 anni) dei 98 costituenti il gruppo di studio è stata eseguita l'ortopantomografia.

La panoramica non è stata eseguita:

- in 23 pazienti di età < a 6 anni (vedi protocollo)
- in 15 pazienti che avevano subito altre indagini radiologiche di recente (vedi protocollo)
- in 11 pazienti che non hanno dato il consenso informato.

Per individuare le asimmetrie condilari è stato utilizzato il metodo di Habets et al., (54). Questi AA, che hanno studiato la relazione tra asimmetrie condilari e disordini temporo-mandibolari (DTM) evidenziando che tali condizioni sono associate, hanno introdotto un metodo per determinare le asimmetrie tra condili e rami mandibolari di destra e sinistra.

Kiki A. e Kilic N. (52;53) hanno studiato la presenza di asimmetrie condilari in pazienti che presentavano morso

crociato posteriore uni o bilaterale, evidenziando che tali condizioni sono associate.

Per questo motivo, allo scopo di ottenere risultati scientificamente validi, il gruppo controllo è stato scelto con le stesse caratteristiche del gruppo di studio per età, sesso e presenza di morso crociato.

Per ogni panoramica sono stati tracciati su un foglio di acetato i contorni dei condili, del ramo ascendente e del corpo della mandibola nelle emiarcate di dx e sx. Nel foglio tracciato è stata disegnata la tangente del ramo (A) tra i punti più laterali del condilo (O1) e del ramo ascendente (O2). Dal punto più alto del condilo è stata disegnata una linea perpendicolare alla tangente del ramo (linea B). La distanza tra il punto di intersezione delle due linee e il punto O1 è l'altezza del condilo (CH). La distanza tra O1 e O2 è l'altezza del ramo (RH) (vedi fig.5).

L'indice di asimmetria (AI) è definito dalla formula

$$AI = [(dx - sx)/(dx + sx)] \times 100$$

Per ogni soggetto sono state ricercate asimmetrie del condilo (CAI), del ramo (RAI) e del condilo più ramo (CRAI).

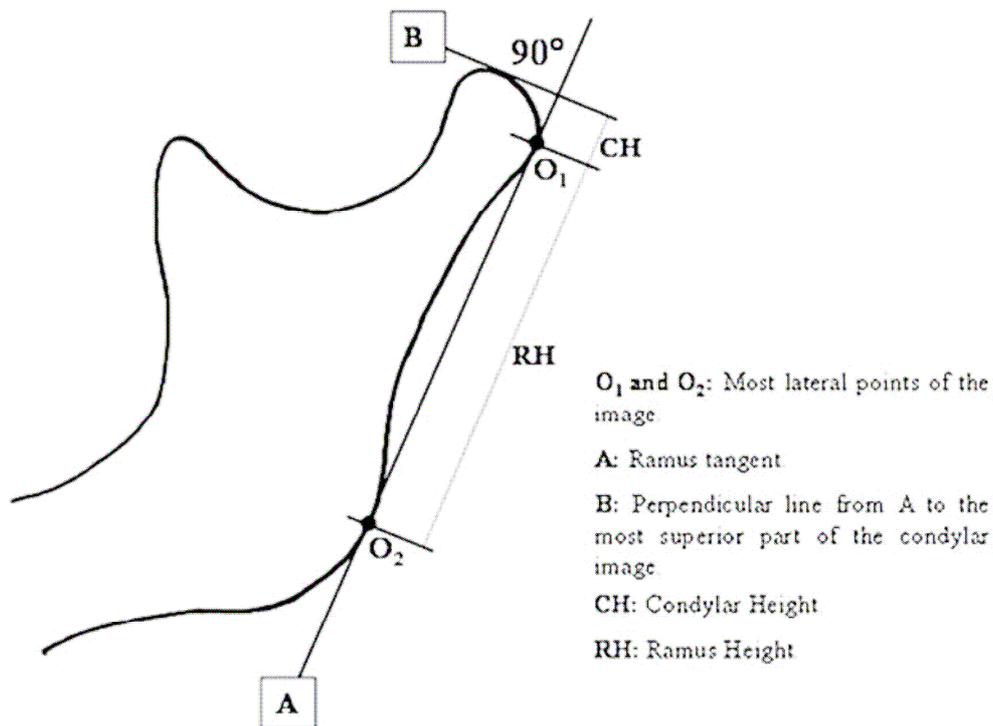


Fig. 5 tracciato eseguito sulle panoramiche secondo Habets et al (54).

Per effettuare l'analisi statistica, i dati sono stati inseriti in un foglio Excel tramite il quale è stata calcolata la media e la deviazione standard per ogni indice di asimmetria (CAI; RAI; CRAI). Tramite il programma di statistica Biomedica

“StatMed” sono stati calcolati il T-student e il test P della significatività.

I tracciati e le misurazioni sulle panoramiche sono state eseguite dallo stesso operatore due volte a distanza di due settimane e l'errore metodologico delle misurazioni è stato calcolato con la formula di Dahlberg ($S^2 = \sum d^2/2n$) (50). Gli errori calcolati non sono risultati significativi.

CAPITOLO IV

4. RISULTATI

4.1. 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	6	7-11	12	13-14	15-19	20-24
Numero	23	8	39	6	12	6	4

TABELLA 16: Percentuale tipologia tessuti parodontali

	Sani (0)	Sanguinamento (1)	Tartaro (2)
% soggetti	20	50	5

TABELLA 20: Numero e percentuale di soggetti con o senza denti naturali (persi per carie)

Numero Soggetti	26
% Soggetti	26,5

TABELLA 21: Numero e percentuale di soggetti con carie sui decidui

	Carie	Carie non trattata	dmft \geq 4
Numero Soggetti	32	32	18
% Soggetti	32,65	32,65	18,36

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

	Carie	Otturati con carie	f	m	dmft
N. Medio	1,87	0	0,01	0,22	2,1

TABELLA 24: Numero e percentuale di soggetti con carie sui permanenti

	Carie perm	Carie non trattata	DMFT \geq 4
N. Soggetti	33	33	15
% Soggetti	33,67	33,67	15,3

TABELLA 26: Numero medio di permanenti cariati, otturati con carie per persona

	Carie	Otturati con carie	F	M	DMFT
N. Medio	1,45	0,1	0,15	0	1,6

TABELLA 29: Numero e percentuale di soggetti con carie coronale

Numero Soggetti	44
% Soggetti	45

TABELLA 31: Numero e percentuale di soggetti che necessitano di trattamenti preventivi o di arresto della carie

Numero Soggetti	75
% Soggetti	76,53



Fig. 6: Ant. L., 7 anni. Carie destruenti degli elementi decidui.



Fig.7a. Ang.L. 8 anni

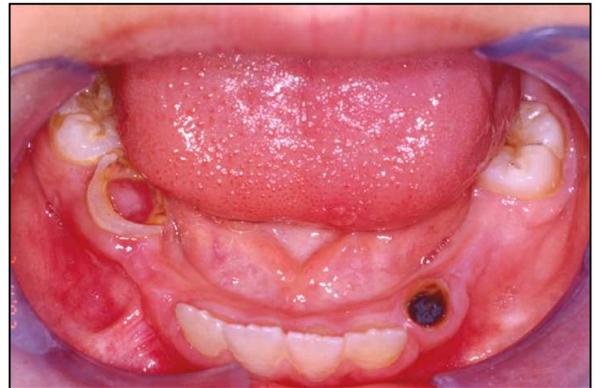


Fig.7b. Ang.L. 8 anni



Fig.8:J.S. 10 anni: otturazioni a livello dei primi molari permanenti.
Fig.7a, 7b e 8: carie destruenti a livello di elementi decidui.

4.2 LESIONI A LIVELLO DI GENGIVA E MUCOSA ORALE

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



Fig.9 E.V., 8 anni.
Ptosi palpebrale destra



Fig.10 E.V., 8 anni.
Visione laterale:
tumefazione della
guancia interessata dal
neurofibroma



Fig.11:E.V., 8 anni.
Tessuto
neurofibromatoso di
consistenza morbida a
livello del 46 incluso

L'esame obiettivo extraorale ha evidenziato una tumefazione della guancia di destra ed una ptosi palpebrale di destra.

L'esame obiettivo intraorale ha evidenziato l'assenza in arcata degli elementi dentali 16 e 46. Il tessuto sovrastante i suddetti elementi era di consistenza morbida.

Il referto della Risonanza Magnetica evidenzia che la paziente presenta un neurinoma plessiforme lungo la parete laterale dell'orbita e dell'annesso palpebrale superiore di destra che 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.



Fig.12 E.V., 8 anni. OPT



Fig.13 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 coronoidale, 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.

E' stata richiesta la consulenza di un chirurgo maxillo-facciale. Il chirurgo ha reputato opportuno non asportare il neurofibroma per l'elevato rischio di lesione del nervo facciale ed ha effettuato un intervento minimamente invasivo finalizzato allo scappucciamento dei due elementi inclusi (16 e 46) per sottoporli, in una fase successiva, ad estrusione ortodontica. Ad un mese dall'intervento, data fissata per l'estrusione ortodontica, la ricrescita di tessuto al di sopra degli elementi scappucciati, ha impedito l'applicazione dei bottoni ortodontici.



Fig.14:E.V., 8 anni.
Aspetto clinico a 7 gg dall'intervento di scappucciamento. Gli elementi dentari erano molto bassi e non si riescono ad essere visualizzati nella foto.



Fig.15:E.V., 8 anni.
Aspetto clinico a 30 gg
dall'intervento di scappucciamento.
Gli elementi dentari sono stati
completamente ricoperti da tessuto
mucoso.

La paziente è stata inserita in un programma di controlli periodici quadrimestrali per monitorare lo stato di salute del cavo orale.

4.3 ANALISI ORTOPEDICO-ORTODONTICA

La valutazione ortopedico-ortodontica ha evidenziato (vedi tab.VIIa e tab. VIIb):

- tendenza alla terza classe scheletrica** in 15 casi (15%)
- palato ogivale** in 20 casi (20%)
- morso aperto** con un over-bite $< o = 0$, in 14 casi (14%)
- morso coperto** in 8 casi (8%)
- morso crociato posteriore** monolaterale funzionale da contrazione trasversale bilaterale superiore in 10 casi 10%
- morso crociato posteriore** bilaterale in 5 casi (5%)
- linea mediana deviata** in 11 casi (11%)
- incompetenza labiale** in 15 casi (15%)
- respiratori orali** in 7 casi (7%)
- deglutizione infantile** in 27 casi (27%)

Concomitanza di:

- deglutizione infantile e palato ogivale in 14 casi (14%)
- deglutizione infantile e morso aperto in 13 casi (13%)

- morso aperto e incompetenza labiale 11 casi (11%)
- deglutizione infantile, morso aperto e palato ogivale 10 casi (10%)
- palato ogivale e morso aperto in 10 casi (10%)
- morso aperto, incompetenza labiale, palato ogivale, deglutizione infantile in 8 casi (8%)
- deglutizione infantile e respirazione orale in 7 casi (7%)
- palato ogivale e tendenza alla terza classe in 7 casi (7%)

Le **patologie ortopedico-ortodontiche** sono presenti in 40 casi (40%).

Le **abitudini viziate** deglutizione infantile e/o respirazione orale sono presenti in 27 casi (27%);

PAZIENTI	Palato ogivale	Degluti Infantile	Morso aperto	Morso coperto	Morso croc posteriore monolaterale	Morso croc posteriore bilaterale	Tendenza a III classe	Linea mediana deviata	Incompetenza Labiale	Respirazione orale
3.	X	X	X						X	X
6	X	X	X						X	
10				X						
14							X			
21	X	X	X		X			X	X	
25				X	X					
26	X									
27	X						X			
30							X			
34	X	X	X			X	X		X	
35	X	X	X		X				X	
38							X			
39		X								X
43	X	X	X			X			X	X
48		X			X			X	X	X
49	X					X	X			
56	X									
57				X				X		
63	X	X								
65		X								
70							X			
71		X	X						X	

Tab VIIa. Pazienti che presentano problematiche ortopedico ortodontiche

PAZIENTI	Palato ogivale	Degluti Infantile	Morso aperto	Morso coperto	Morso croc posteriore monolaterale	Morso croc posteriore bilaterale	Tendenza a III classe	Linea mediana deviata	Incompetenza Labiale	Respirazione orale
73	X						X			
74		X					X			
75							X	X		
76				X	X		X	X		
77	X	X	X				X		X	
78		X					X	X		
79	X	X	X		X		X	X	X	X
80			X		X				X	
83					X			X		
84		X	X					X	X	
85	X	X			X			X		
86		X	X							
87		X								
88	X					X	X			
89.	X	X		X					X	
90		X								
91		X		X				X		
93	X	X	X		X					
94	X	X							X	X
95		X				X			X	X
96		X		X						
97				X						
98	X	X	X							

Tab VIIIb. Pazienti che presentano problematiche ortopedico ortodontiche



Fig.16: E.V., 8 anni.
Morso aperto
anteriore



Fig.17: E.V., 8 anni.
Morso aperto con
deglutizione atipica



Fig.18: E.V., 8 anni.
Morso aperto



Fig.19: B.S., 8 anni. Morso testa a testa anteriore e deglutizione infantile.



Fig.20: G.C., 7 anni. Morso aperto anteriore con morso crociato posteriore monolaterale funzionale

4.4. ESAME DELLE ORTOPANTOMOGRAFIE

L' esame è stato effettuato su 49 pazienti di età uguale o superiore a 6 anni (età compresa tra 6 e 19 anni; età media 10 anni).

Su 14 pazienti (28%) sono stati evidenziati segni radiografici patognomonicici (vedi tab.VIII):

- incisura coronoide deformata in 9 casi (18%)
- processo coronoide ipoplasico in 2 casi (4%)
- processo coronoide pseudoallungato in 2 casi (4%)
- condilo ipoplasico in 2 casi (4%)
- condilo iperplasico in 2 casi (4%)
- canale mandibolare allargato in 3 casi (6%)
- forame mandibolare allargato e alto in 1 caso (2%)
- bordo inferiore della mandibola deformato in 1 caso (2%).

Sono state individuate anomalie di forma e dei tempi di eruzione in 25 casi (25%) (vedi tabella VIII).

- elementi dentari taurodontici in 8 casi su 49 ai quali sono state eseguite le panoramiche(16%);
- eruzione dentale anticipata in 10 casi (10%);
- eruzione dentale ritardata in 10 casi (10%);

Pazienti	Eruzione	Elementi taurodontici	Deformazione incisura coronide	Processo coronoide	Condilo	Canale mandibolare allargato	Forame mandibolare allargato e più alto	Deformazione bordo inferiore masndibola
1		X	X					
10	Ritardata							
13	Anticipata	X						
20	Anticipata	X						
24	Ritardata		X	Pseudoallungato				
26	Ritardata							
29	Ritardata							
32	Anticipata							
33							X	
36	Ritardata							
38	Ritardata							
40	Ritardata							
43	Ritardata		X					
44	Ritardata							
53	Anticipata				Iperplasico			
57	Anticipata							
61	Anticipata							
62	Anticipata							
63	Ritardata							
71		X						X
72	Anticipata			Ipoplasico	Ipoplasico	X	X	
73						X		
76	Anticipata	X	X	Ipoplasico	Iperplasico	X		
78	Anticipata		X	Pseudoallungato				
87			X					
89		X	X					
91		X	X					
98		X	X		Ipoplasico			

Tab. VIII: risultati schematici dell'analisi delle ortopantomografie

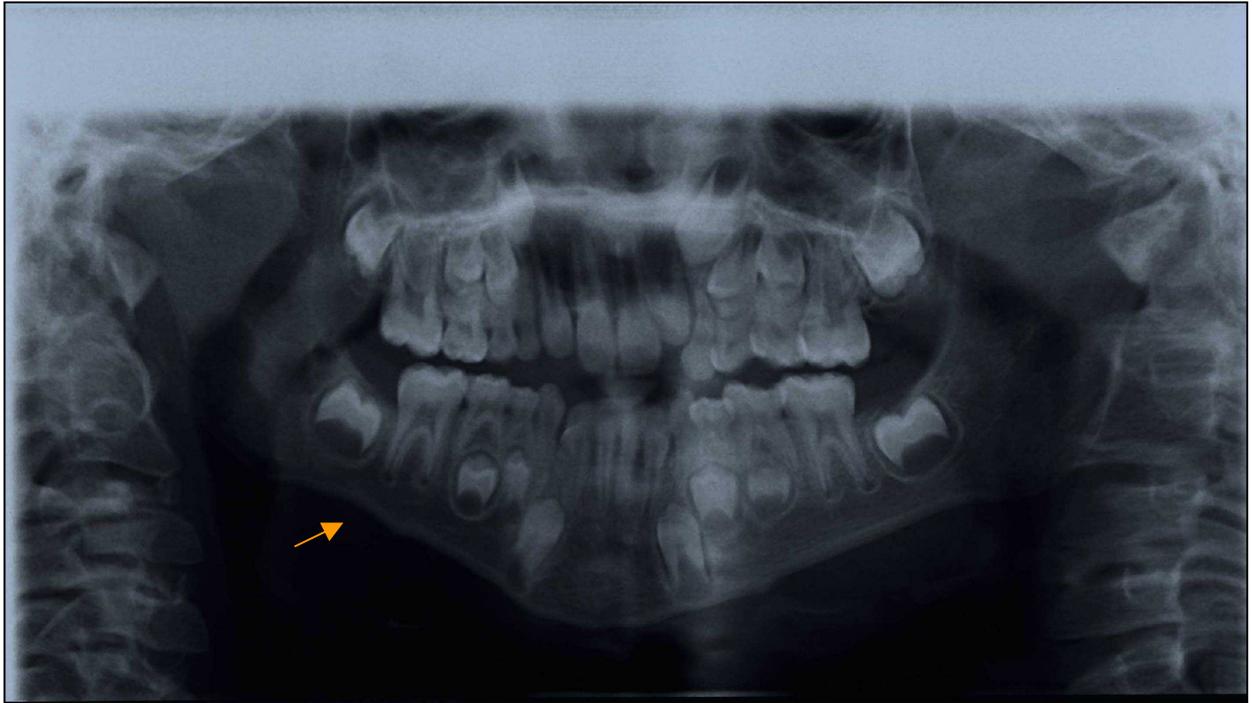


Fig. 21: B.S., 8 anni. Si evidenzia la deformazione di tutto il bordo inferiore della mandibola, tipo “dentellatura”



Fig. 22: C.R., 10 anni. Si evidenziano eruzione anticipata, iperplasia del condilo sinistro, allargamento del canale mandibolare.



Fig. 23: A.D., 10 anni. Si evidenziano eruzione anticipata, deformazione dell'incisura coronoidea di dx (dislocata inferiormente), pseudoallungamento del processo coronoide.

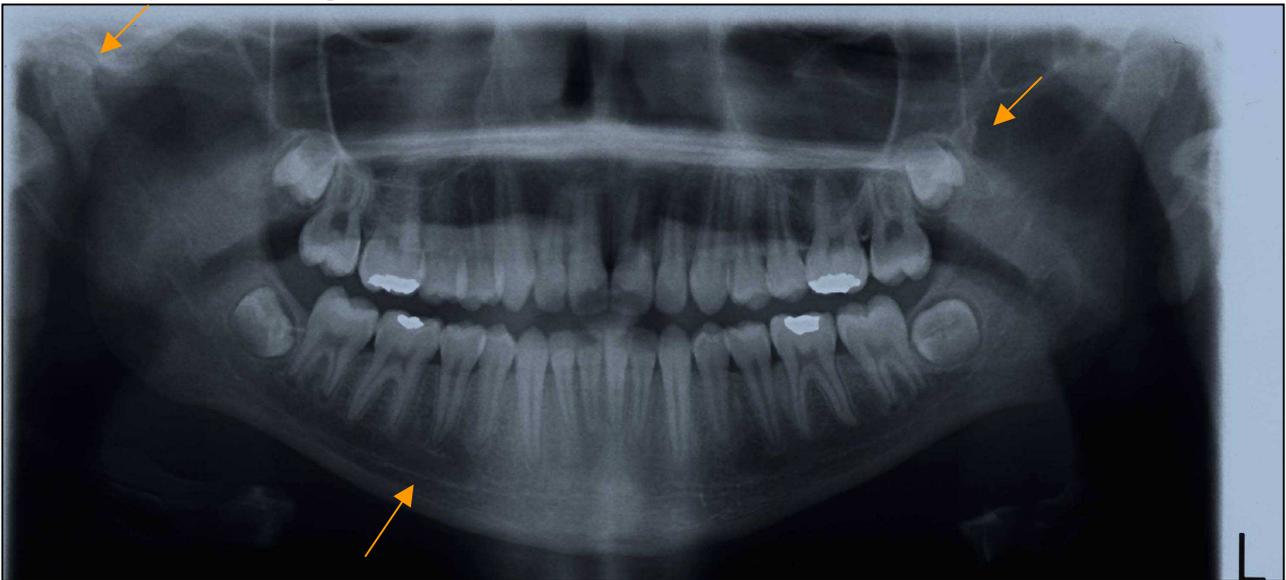


Fig. 24: A.B.; 12 anni. Si evidenziano eruzione anticipata, ipoplasia del processo coronoide sn, ipoplasia del condilo dx, allargamento del canale mandibolare, forame mandibolare allargato e alto.

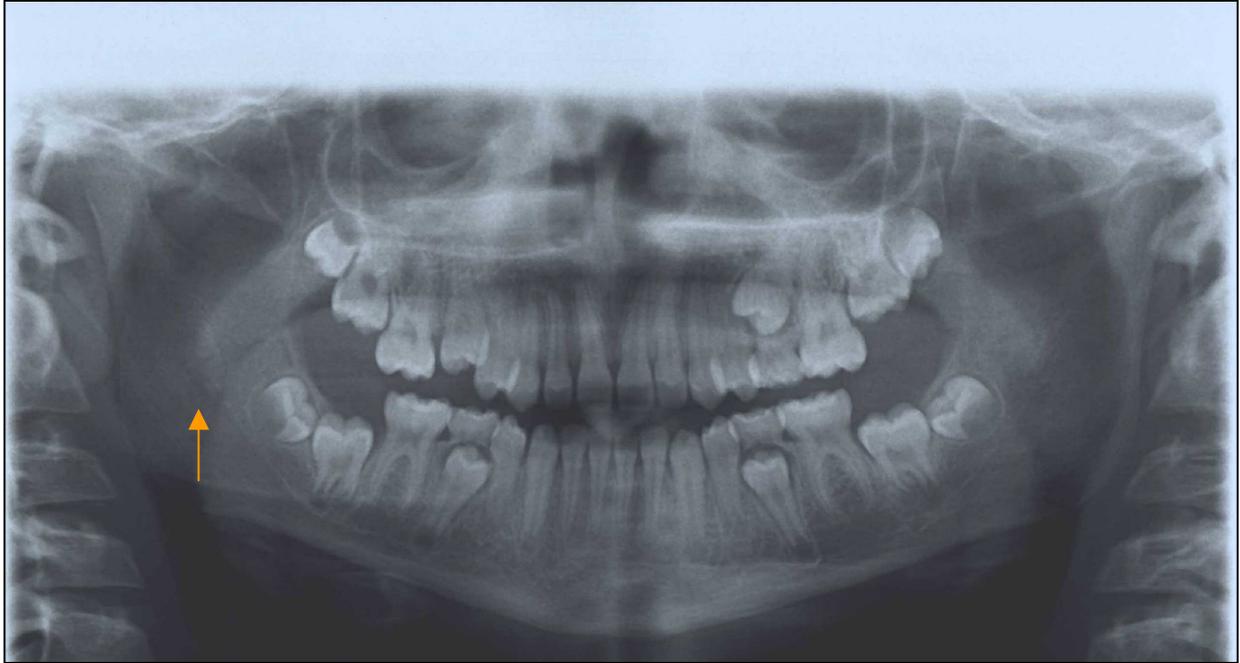


Fig. 25: M.M., 10 anni. Si evidenzia deformazione dell'incisura coronoide dx.



Fig.26: P.B., 5 anni. Si evidenziano deformazione dell'incisura coronoide sx e probabile taurodontismo dei primi molari permanenti.



Fig. 27: B.Y., 18 anni. Si evidenzia canale mandibolare allargato. Presenza di numerose lesioni cariose, lesioni cariose destrutti a carico di 16 e 26 i quali sono stati estratti.

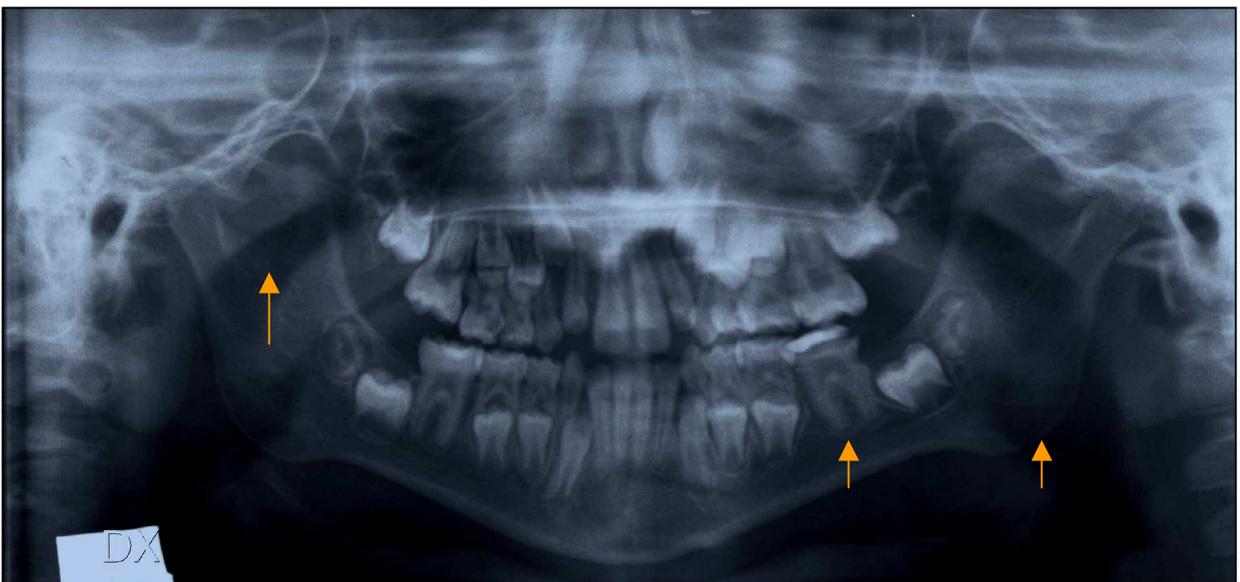


Fig. 28: G.C., 7 anni. Si evidenziano elementi dentali 36 e 46 taurodonti, aumento dell'incisura coronoide di dx, aumento dell'angolo goniaco. Presenza di numerose lesioni cariose a carico degli elementi decidui, otturazioni a carico dei primi molari permanenti, otturazione infiltrata a carico del 36.

Assimetrie condilari e dei rami mandibolari

Dall'analisi statistica dei dati è emerso che:

per l'indice di asimmetria condilare (CAI) il P è = 0,5 e la differenza non è statisticamente significativa, quindi i pazienti affetti da NF1 non presentano asimmetrie condilari con frequenza superiore rispetto al gruppo controllo sano;

per l'indice di asimmetria del ramo (RAI) il P è = 0,001 e la differenza è statisticamente significativa, quindi i pazienti affetti da NF1 presentano asimmetrie dei rami con frequenza superiore rispetto al gruppo controllo sano;

per l'indice di asimmetria di condilo + ramo (CRAI) P è = 0,002 e la differenza è statisticamente significativa, quindi i pazienti affetti da NF1 presentano asimmetrie di rami e condili con frequenza superiore rispetto al gruppo controllo sano.

CAPITOLO V

5. DISCUSSIONE

5.1. DATI EPIDEMIOLOGICI CARTELLA OMS

Secondo l'analisi statistica OMS 31 pazienti risultano di età ≤ 6 anni, 45 di età compresa tra i 7 e i 12 anni; 12 di età compresa tra i 13 e i 14 anni, 10 di età compresa tra i 15 e i 24 anni.

L'indice di sanguinamento dei tessuti parodontali (CPI) risulta elevato nel 50% dei pazienti, tenendo in considerazione il CPI è stato valutato nei 67 pazienti in dentizione mista e permanente in cui erano presenti in arcata gli incisivi centrali superiori e inferiori permanenti e primi molari permanenti, su cui è previsto registrare l'indice.

Il numero percentuale di soggetti con carie sui **decidui** è 32%, con un 18% che presenta un $dmft > 0 = a$ 4. Il $dmft$ medio è 2,1; il numero di decidui cariati (d) è 1,87; il numero di decidui persi per carie (m) è 0,22; il numero di decidui otturati (f) è 0,01. Da questi dati si evidenzia come la patologia cariosa degli elementi decidui sia concentrata

in una parte del campione (32%) che quindi presenta un elevato numero di denti affetti da carie. Emerge inoltre che nell'ambito del dmft i valori sono concentrati in d, evidenziando assenza di terapie degli elementi decidui e, di conseguenza alto rischio di carie per gli elementi permanenti.

Il numero percentuale di soggetti con carie sui **permanent** è 33%, con un 15% che presenta un DMFT \geq a 4. Il DMFT medio è 1,6; il numero di permanenti cariati (D) è 1,45; il numero di permanenti persi per carie (M) è 0; il numero di permanenti otturati (F) è 0,15. Da questi dati si evidenzia come la patologia cariosa degli elementi permanenti sia concentrata in una parte del campione (33%). Emerge inoltre che nell'ambito del DMFt i valori sono concentrati in D, evidenziando assenza di terapie e di conseguenza alto rischio di carie.

Più dell' 76% del campione esaminato risulta necessitare di trattamenti di prevenzione e cura di lesioni cariose.

Nel campione di 98 pazienti, oggetto del presente studio, gli indici di patologia cariosa (dmft e DMFt) e l'indice parodontale di comunità CPI (dmft=2,1 con d=1,87;

m=0,22; f=0,01; DMFt=1,6 con D=1,45; M=0; F=0,15; tessuti parodontali con sanguinamento nel 50% dei casi) sono sovrapponibili a quelli del gruppo di studio iniziale composto da 30 pazienti (dmft=2,8 con d=2,5; m=0,3; f=0; DMFt=1,3 con D=1,2; M=0; F=0,1; tessuti parodontali con sanguinamento nel 63% dei casi).

5.2 LESIONI A LIVELLO DELLA GENGIVA E DELLA MUCOSA ORALE

In un paziente (femmina, di 8 anni) su 98 si è evidenziato un neurofibroma del nervo ottico che si estendeva ai tessuti muscolari sottostanti. In questa paziente la manifestazione oro-facciale della sindrome è risultata essere di particolare gravità, sia sotto il profilo ortognatodontico che estetico, quindi psicologico.

5.3 VALUTAZIONE ORTOPEDICO-ORTODONTICA

La revisione della letteratura non ha permesso di reperire studi in cui siano descritte caratteristiche ortopedico-ortodontiche tipiche della sindrome. Nel campione esaminato sono state diagnosticate patologie ortopedico-

ortodontiche nel 40% dei pazienti, in particolare tendenza a III classe scheletrica (15%); palato ogivale (20%); morso aperto anteriore (14%); morso crociato posteriore monolaterale (10%); incompetenza labiale (15%).

Nel campione totale di 98 pazienti, oggetto dello studio, la prevalenza di patologie ortopedico – ortodontiche è risultata molto inferiore rispetto al gruppo di studio iniziale composto da 30 pazienti (40% vs 83%).

Nel campione totale, anche la prevalenza di abitudini viziate deglutizione infantile e/o respirazione è risultata molto inferiore rispetto al gruppo di studio iniziale (27% vs 56%).

Considerando che le rilevazioni sono state eseguite in modo omogeneo, essendo gli operatori correttamente addestrati, tali modificazioni dei valori nel campione di pazienti con NF 1 significativamente più numeroso evidenzia come un campione piccolo possa falsare i risultati, inducendo a conclusioni errate.

5.4. ESAME DELL'ORTOPANTOMOGRAMMA

In letteratura, la frequenza di manifestazioni radiografiche a livello delle ossa mascellari risulta estremamente variabile (tra il 7 e il 72% a seconda degli AA).

In questo studio i segni radiografici patognomonicamente riportati in letteratura sono stati evidenziati nel 28% del campione in cui è stata eseguita l'ortopantomografia (49 pazienti).

Per quanto riguarda le anomalie dei tempi dell'eruzione, nel campione esaminato (98 pazienti) nel 10% dei casi è stata evidenziata eruzione anticipata degli elementi dentali permanenti e nella stessa percentuale di casi eruzione ritardata degli elementi dentali permanenti. In letteratura l'eruzione anticipata è descritta limitatamente agli elementi decidui; in letteratura non sono descritti casi di eruzione ritardata di elementi dentali decidui e/o permanenti in pazienti affetti da NF1.

Per quanto riguarda le anomalie di forma nel 16% del campione in cui è stata eseguita l'ortopantomografia (49 pazienti) è stata evidenziata la presenza di elementi dentali

taurodonti. In letteratura non sono descritti casi di elementi taurodonti in pazienti affetti da NF1.

Per quanto riguarda la prevalenza di segni radiografici patognomonic nel campione oggetto del presente studio in cui è stata eseguita l'ortopantomografia (49 pazienti) è risultata leggermente inferiore a quella del campione iniziale (28% vs 36%).

Sovrapponibili sono anche i dati riguardo l'eruzione dentale anticipata degli elementi permanenti (10% vs 12%) e gli elementi dentali taurodontici (16% vs 20%). L'eruzione dentale ritardata è stata trovata solo nel campione oggetto del presente studio.

Per quanto concerne l'assimetria condilare e dei rami mandibolari, dall'analisi statistica dei dati è emerso che i pazienti affetti da NF1 non presentano asimmetrie condilari con frequenza superiore ai soggetti sani; che i pazienti affetti da NF1 presentano asimmetrie dei rami mandibolari con frequenza superiore ai soggetti sani; che i pazienti affetti da NF1 presentano asimmetrie dei condili e dei rami mandibolari con frequenza superiore ai soggetti sani.

In letteratura non sono presenti studi che abbiano indagato le asimmetrie condilari secondo Habets in soggetti affetti da neurofibromatosi.

CAPITOLO VI

6. CONCLUSIONI

Le NF1 rappresentano patologie di riscontro relativamente frequente, che possono presentare caratteristiche ed alterazioni patognomiche a livello dei tessuti duri e molli dell'apparato stomatognatico. Dal presente studio è emerso che patologia cariosa della dentatura decidua e permanente, gengivite marginale e patologie ortopedico-ortodontiche si manifestino con elevata frequenza. Di qui la raccomandazione di inserire i pazienti con diagnosi di NF1 in un protocollo diagnostico dedicato dal momento in cui la patologia viene diagnosticata.

- Visite odontoiatriche periodiche, a cadenza semestrale. Nel corso dell'esame obiettivo intra- ed extra-orale, è indicato valutare la 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) 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 (biblio) e riscontrata anche nel nostro studio. Dallo studio di Visnappu si evidenzia l'importante ruolo dei programmi di prevenzione odontoiatrica nell'abbassare la prevalenza di patologia cariosa.

Secondo le linee guida dell'American Academy of Paediatric Dentistry (56), i soggetti affetti da patologie sistemiche croniche, quali i pazienti affetti da NF, sono inquadrabili ad elevato rischio di patologia cariosa. Da questo studio emerge che, essendo elevata la prevalenza

di patologia cariosa a livello degli elementi sia decidui che permanenti, gli obiettivi definiti dall'OMS per l'anno 2010 non siano stati raggiunti, da cui la necessità di programmare ed attuare in questa fascia di popolazione interventi di prevenzione mirati ed intensivi (tabelle IX e X), nell'obiettivo di raggiungere gli obiettivi definiti dall'OMS per l'anno 2020.

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>dmft =2,1</u>	dmft =0.4 85% esenti da carie
12 ANNI	<u>DMFT=1,6</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.

È 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 dal momento in cui è formulata la diagnosi di NF, vengono forniti rinforzi motivazionali al paziente e alla sua famiglia alla promozione della salute orale, vengono eseguiti, se necessari, interventi di igiene ambulatoriale, 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 ortopedica intercettiva precoce e tempestiva. La sigillatura dei solchi e delle fessure dei primi e dei secondi molari permanenti, essendo questa fascia di popolazione ad alto rischio di carie, è sempre indicata e da eseguire

non appena l'eruzione dell'elemento ne consente l'isolamento con diga di gomma.

Un approccio odontoiatrico mirato ed interspecialistico al paziente con NF dal momento in cui viene formulata la diagnosi è indispensabile per promuovere la salute orale in età evolutiva, fondamentale per una buona qualità di vita della persona e presupposto indispensabile per la salute orale in età adulta.

Attualmente per i pazienti affetti da NF, così come per molti pazienti affetti da malattie rare, la salute orale è un obiettivo non ancora raggiunto, al cui conseguimento debbono attivamente impegnarsi tutti gli operatori sanitari e le famiglie. La strada da percorrere è lunga, 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, Schwenger 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. Visnapuu V, Pienihakkinen K, Peltonen S, Happonen RP, Peltonen J. Neurofibromatosis 1 and dental caries. *Clin Oral Invest*. DOI 10.1007/s00784-009-0341-x.
48. Powell CA, Stanley CM, Bannister SR, McDonnell HT, Moritz AJ, Deas DE. Palatal neurofibroma associated with localized periodontitis. *J Periodontol*. 2006;77: 310-5.

49. 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.
50. Feline C, Piana G. Manifestazioni Cranio Facciali delle Neurofibromatosi. Tesi di Dottorato di Ricerca in Odontoiatria per disabili XXI ciclo -2009.
51. Uysal T, Sisman Y, Kurt G, Ramoglu SI. Am. Condylar and ramal vertical asymmetry in unilateral and bilateral posterior crossbite patients and a normal occlusion sample. *J Orthod Dentofacial Orthop.* 2009;136:37-43.
52. Kiki A, Kiliç N, Oktay H. Condylar asymmetry in bilateral posterior crossbite patients. *Angle Orthod.* 2007;77:77-81.
53. Kilic N, Kiki A, Oktay H. Condylar asymmetry in unilateral posterior crossbite patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008;133:382-7.
54. Habets LL, Bezuur JN, Naeiji M, Hansson TL. The Orthopantomogram, an aid in diagnosis of

temporomandibular joint problems. II. The vertical symmetry. *J Oral Rehabil.* 1988; 15:465-71.

55. Dahlberg G. *Statistical methods for medical and biological students*, Interscience Publications, New York. 1940.

56. 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.