

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA

**Scienze Mediche generali e Scienze dei servizi. Progetto 2:
“Odontoiatria per Disabili”**

Ciclo XXIV

Settore Concorsuale 06/F1

Settore Scientifico-Disciplinare MED/28

**CARATTERISTICHE ORTOPEDICHE-ORTODONTICHE
IN PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI NOONAN**

Laura Armuzzi

**Coordinatore Dottorato:
Prof. Luigi Bolondi**

**Relatore:
Prof.ssa Gabriela Piana**

Esame finale anno 2012

INDICE

Introduzione

Capitolo 1: Sindrome di Noonan: inquadramento eziologico e clinico

1.1 Definizione

1.2 Storia

1.3 Epidemiologia

1.4 Basi genetiche

1.4.1 Mutazione del gene PTPN11

1.5 Diagnosi

1.5.1 Diagnosi clinica

1.5.2 Diagnosi prenatale

1.5.3 Diagnosi differenziale

1.6 Variabilità fenotipica

1.7 Caratteristiche ed anomalie cliniche

1.7.1 Difetti cardiaci

1.7.2 Alterazioni del sistema genito-urinario

1.7.3 Patologie epatiche

1.7.4 Patologie gastrointestinali

1.7.5 Patologie del sistema ematopoietico e linfatico

1.7.6 Patologie della coagulazione

1.7.7 Patologie uditive

1.7.8 Anomalie oftalmiche

- 1.7.9 Anomalie cutanee
- 1.7.10 Malformazioni della regione toracica
- 1.7.11 Patologie neurologiche
- 1.7.12 Sviluppo psicomotorio
- 1.7.13 Crescita
- 1.8 Follow-up e Terapia
 - 1.8.1 Trattamento delle cardiopatie congenite
 - 1.8.2 Trattamento ormonale con GH
 - 1.8.3 Approccio Psicologico

Capitolo 2: Sindrome di Noonan: caratteristiche oro-facciali

- 2.1 Caratteristiche facciali
- 2.2 Patologie orali
- 2.3 Alterazioni demto-scheletriche
- 2.4 Lesioni a cellule giganti
- 2.5 Follow-up e terapie odontoiatriche
- 2.6 Risultati della terapia con GH a livello del distretto cranio-cefalico

Capitolo 3: Materiali e Metodi

- 3.1 Tipologia di pazienti
 - 3.1.1 Gruppo di studio
 - 3.1.2 Gruppi di controllo
- 3.2 Indagini eseguite

- 3.2.1 Esame obiettivo extra ed intra orale
- 3.2.2 Foto del volto e del cavo orale
- 3.2.3 Esami radiografici
- 3.2.4 Impronte delle arcate dentali
- 3.3 Analisi delle ortopantomografie
- 3.4 Tracciati cefalo metrici
 - 3.4.1 Analisi cefalometrica secondo la tecnica MBT
- 3.5 Analisi dei modelli di studio
- 3.6 Analisi statistica

Capitolo 4: Risultati

- 4.1. Risultati del gruppo di studio
- 4.2. Risultati dei gruppi di controllo
- 4.3. Risultati dell'analisi statistica
 - 4.3.1 Analisi statistica su valori cefalo metrici
 - 4.3.2 Analisi statistica su valori palatali

Capitolo 5: Discussione

Capitolo 6: Conclusioni

Bibliografia

INTRODUZIONE

La sindrome di Noonan (SN), descritta per la prima volta nel 1963 dalla cardiologa pediatra Jacqueline Noonan, è una malattia genetica rara caratterizzata da un quadro clinico malformativo peculiare: bassa statura, dismorfia facciale caratteristica, cardiopatie congenite. (Noonan JA and Ehmke DA, 1963) L'incidenza è compresa tra 1 su 1.000 e 1 su 2.500 nati vivi in assenza di predilezione di razza, di etnia e di genere. Gli indici di morbilità e mortalità sono simili alla popolazione normale in assenza o in presenza di forme lievi-moderate di cardiopatie congenite; cardiopatie congenite gravi riducono la sopravvivenza media. (Allanson JE, 1987)

Le caratteristiche facciali, le quali cambiano con l'età, comprendono ipertelorismo, cranio relativamente largo, occhi prominenti, palpebre spesse e scese e depressione della radice del naso. (Noonan JA and Ehmke DA, 1963; Jorge AA et al., 2009) A livello del cavo orale sono stati descritti elevata prevalenza di lesioni cariose e di patologie parodontali e presenza di cheratocisti odontogene multiple. (Condor JM, 1982; Torres-Carmona MA, 1991; Barberia Leache E, 2003)

Per quanto riguarda le caratteristiche craniofacciali in soggetti affetti da SN, i dati presenti in letteratura sono scarsi e non si hanno dati numerici consolidati sulla prevalenza di specifiche malformazioni e/o patologie. Scopo di questa tesi è individuare eventuali patologie di pertinenza ortopedico-ortodontica caratteristiche della sindrome mediante valutazione clinica e strumentale, utilizzando come gruppo di studio un campione di pazienti con diagnosi di SN.

Capitolo 1

SINDROME DI NOONAN: INQUADRAMENTO EZIOLOGICO E CLINICO

1.1 DEFINIZIONE

La sindrome di Noonan (SN, NS, OMIM 163950) è una patologia congenita caratterizzata da un quadro clinico malformativo peculiare: bassa statura, difetti cardiaci, dismorfia facciale, anomalie dei sistemi genito-urinario, epatico, uditivo, linfatico ed ematologico.

E' stata descritta per la prima volta nel 1963 dalla cardiologa pediatra Jacqueline Noonan come disordine multisistemico. (Noonan JA and Ehmke DA, 1963) E' trasmessa con carattere autosomico dominante ed è geneticamente eterogenea; la principale causa genetica è stata riferita nel 2001 con la scoperta del gene PTPN11; attualmente sono in corso studi. (Tartaglia M, 2001)

1.2 STORIA

La SN fu descritta per la prima volta nel 1963, nel corso di una conferenza, dai pediatri Noonan JA & Ehmke DA e pubblicata nello stesso anno da Noonan. (Tartaglia M, 2005)

La descrizione era basata su un campione formato da nove bambini affetti da stenosi delle valvole polmonari, bassa statura, ipertelorismo, lieve ritardo mentale, ptosi, malformazioni scheletriche e criptorchidismo. (Noonan JA and Ehmke DA, 1963) Opitz suggerì che questo quadro clinico fosse chiamato "Noonan Syndrome", idea che fu adottata.

La storia della patologia ha radici più lontane ed articolate; la stessa Noonan l'ha definita "lunga e complicata".

Nel 1930 Ullrich riferì nella letteratura medica tedesca di molti individui con bassa statura e collo palmato; a causa dell'analogia con alcune caratteristiche di un campione di topi descritti da Bonnive, questa entità fu chiamata "fenotipo di Ullrich-Bonnive".

Nel 1938 Turner descrisse donne con infantilismo sessuale, bassa statura e collo palmato. Con l'avvento della citogenetica, nel 1959 si capì che tale disordine era legato al cromosoma X. L'anomalia venne chiamata "Turner o Ullrich-Turner syndrome". Quasi contemporaneamente, Ullrich descrisse uomini e qualche donna con normali cromosomi X, a cui attribuì lo stesso disordine e furono utilizzati termini confusionali come la "male Turner syndrome".

Nel 1963, grazie al contributo di Noonan, fu inquadrata la sindrome, poi definita di Noonan.

Nel 1983 Koblylinsky pubblicò il primo case report, relativo ad un uomo di 20 anni con molte caratteristiche tipiche della SN. (Tartaglia M, 2005)

Nel 2001 fu scoperta nel 40-50% dei pazienti affetti dalla SN la causa genetica, la mutazione del gene PTPN11. (Tartaglia M, 2001)

Tra il 2006 e il 2010 sono stati scoperti altri otto geni responsabili della sindrome.

La mutazione nel gene KRAS è stata rilevata nell'1-3% dei pazienti affetti. (Carta C et al., 2006; Schubert S et al., 2006)

La mutazione del gene SOS1 è stata scoperta nel 2007 nel 20% dei pazienti affetti in assenza della mutazione del gene PTPN11. (Tartaglia M et al., 2007)

Nel 2007 è stata riportata nel 3-10% dei pazienti la mutazione del gene RAF1 e in due pazienti la mutazione del gene MEK1. (Nava C et al., 2007; Pandit B et al., 2007; Razzaque MA et al., 2007)

Nel 2008 Nystrom ha riportato la mutazione del gene BRAF in un paziente con SN. (Nystrom AM, 2008)

Nel 2009 la mutazione del gene SHOC2 è stata evidenziata in 25 pazienti con SN. (Cordeddu V et al., 2009)

Nel 2010 sono state descritte come responsabili della SN la mutazione del gene NRAS in 5 pazienti (Cirstea IC et al., 2010) e la mutazione del gene CBL in 4 pazienti. (Martinelli S et al., 2010)

Sono ancora in corso studi genetici in quanto il 25% dei pazienti Noonan non conosce l'origine della propria malattia. (Tartaglia M et al., 2011)

1.3 EPIDEMIOLOGIA

La SN è relativamente frequente, sebbene l'esatta incidenza nella popolazione sia ancora sconosciuta; relativamente alla sola popolazione americana, viene stimata da 1 su 1000 a 1 su 2500 nati vivi in assenza di predilezione di razza, di etnia e di genere; (Allanson JE, 1987) in Italia non vi sono studi di incidenza.

La SN è trasmessa con carattere autosomico dominante (Figura 1.1) e, come per altre sindromi a carattere dominante, è stata osservata una percentuale di casi, non precisamente determinata, causata da una mutazione *de novo*. (Tartaglia M et al., 2011)

Quando un genitore è affetto da SN il rischio che il figlio erediti la patologia è del 50%. (Sugar AW, 1994)

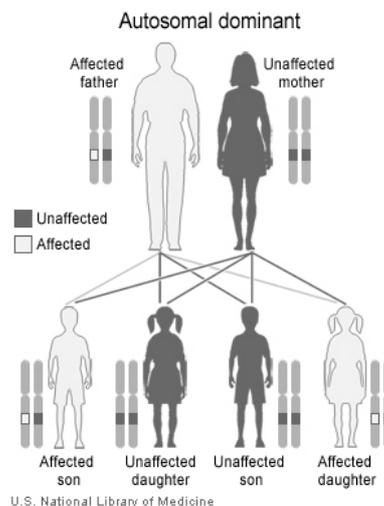


Figura 1.1: Modalità di trasmissione per un carattere autosomico dominante

Alcuni studi riportano forme a trasmissione autosomica recessiva, pertanto la malattia è geneticamente eterogenea. (Aymé S, 2001)

L'indice di morbilità e mortalità è simile alla popolazione normale in assenza o in presenza di forme lievi-moderate di cardiopatie congenite; cardiopatie congenite gravi riducono la sopravvivenza media.

Con cure ed attenzioni dedicate, i bambini Noonan possono condurre una vita normale, crescendo ed inserendosi nel mondo adulto senza particolari difficoltà. (Van der Burgt I, 2007)

1.4 BASI GENETICHE

I primi risultati genetici significativi si ottennero nel 1994, a distanza di circa trenta anni dalla prima descrizione della sindrome; il locus genico fu mappato al cromosoma 12q24 attraverso un'analisi di linkage su una larga parentela tedesca con SN autosomica dominante. I dati implicavano che il gene coinvolto nella SN fosse localizzato nel cromosoma 12q tra D12S84 e D12S366. (Jamieson CR, 1994)

Nel 2001 fu riportata la mutazione al gene PTPN11, sia sporadica che familiare, nel 40-50% dei pazienti, con una maggiore prevalenza nei casi familiari. (Tartaglia M, 2001)

Dal 2006 ad oggi sono stati scoperti altri otto geni malattia: KRAS, SOS1, RAF1, MEK1, SHOC2, NRAS, BRAF, e CBL coinvolti nella SN. Basandosi su queste recenti scoperte, la diagnosi di SN può essere geneticamente confermata nel 75% dei pazienti affetti.

I geni malattia codificano per proteine coinvolte nelle vie di traduzione del segnale RAS-MAPK (Figura 1.2) e implicate in numerosi processi cellulari, quali la divisione cellulare, il differenziamento, l'espressione genica, l'organizzazione del citoscheletro, il traffico vescicolare e il trasporto nucleo-citoplasmatico. (Tartaglia M et al., 2011)

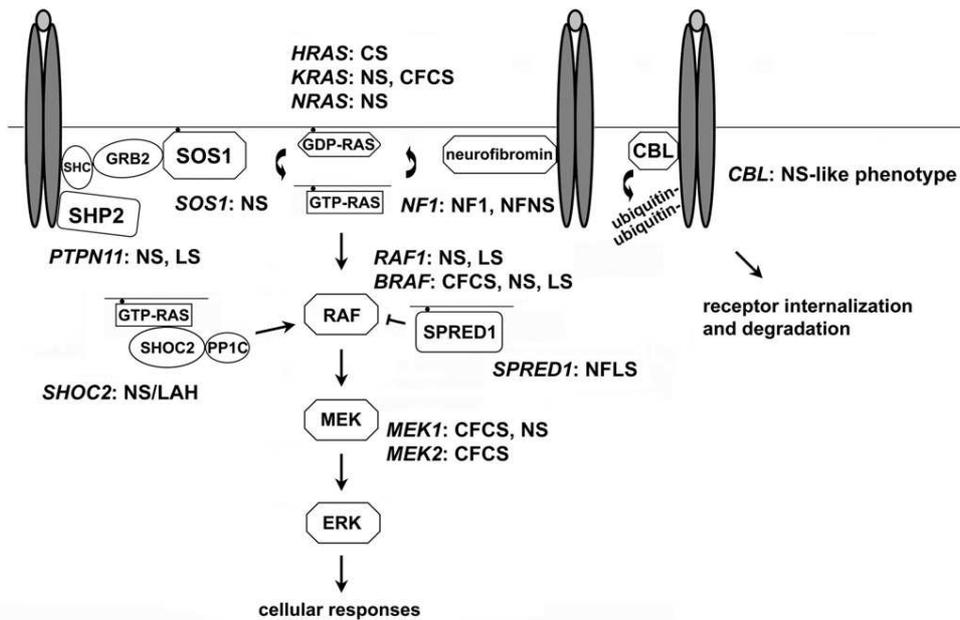


Figura 1.2: The RAS-MAPK signal transduction pathway. Schematic diagram showing the RAS-MAPK cascade and affected disease genes in disorders of the neuro-cardio-facial-cutaneous syndrome family. The double ovals in dark grey and the light grey ovals represent generic dimerized cell-surface receptors binding to their ligand. Abbreviations: CFCS, cardiofaciocutaneous syndrome; CS: Costello syndrome; LS, LEOPARD syndrome; NF1, neurofibromatosis type 1; NFLS, Neurofibromatosis type 1-like syndrome (also termed Legius syndrome); NFNS, neurofibromatosis-Noonan syndrome; NS, Noonan syndrome; NS/LAH, Noonan-like syndrome with loose anagen hair. (Tartaglia M et al., 2011)

1.4.1 MUTAZIONE DEL GENE PTPN11

Il PTPN11 è il gene più frequentemente mutato nella SN e per tale motivo è il gene malattia su cui sono state effettuate più ricerche.

Il gene PTPN11 codifica per la proteina non-recettore tirosinfosfatasi (SHP-2) composta da due domini aminoterminali in tandem (N-SH2 e C-SH2), un dominio fosfotirosinfosfatasi (PTP) e una coda carbossiterminale. Attualmente sono state descritte più di 40 mutazioni di diverso tipo del gene PTPN11 associate alla SN; la maggior parte delle mutazioni sono di tipo missenso nelle porzioni d'interazione tra il dominio N-SH2 e PTP; difetti sono stati localizzati anche nel dominio C-SH2 o nel peptide che lega il dominio N-SH2 al dominio C-SH2. Queste sostituzioni aminoacidiche

portano ad uno sbilanciamento verso la forma attiva della proteina e quindi ad un aumento di funzione di SHP-2. (Tartaglia M, 2002)

La mutazione di tipo germinale di PTPN11 causa la SN. La mutazione somatica dello stesso gene è responsabile di una forma di leucemia linfoblastica acuta e raramente di altre patologie maligne. (Bentires-Alj M et al., 2004; Tartaglia M et al., 2004; Tartaglia M, 2006)

SHP-2 è membro di una piccola sottofamiglia di proteine citosoliche tirosinfosfatasi (PTPs) che include SHP-1 e Drosophila SHP-2-homolog csw, essenziali durante lo sviluppo.

In particolare, SHP-2 è una molecola chiave nella risposta cellulare a fattori di crescita, ormoni, citochine e cellule di adesione molecolare e necessaria in processi di sviluppo, nella ematopoiesi, nel metabolismo e nel bilanciamento energetico. (Tang TL, 1995; Qu CK, 1977; Zhang EE, 2004)

A causa dell'eterogeneità clinica osservata nella SN si è indagato sulla possibile relazione tra genotipo e fenotipo.

Uno studio (Tabella 1.1) ha evidenziato che:

- la stenosi polmonare è prevalente nei soggetti con mutazione PTPN11 (nel 70,6%) rispetto a quelli senza mutazione (nel 46,2%)
- la cardiomiopatia ipertrofica è meno prevalente nei soggetti con mutazione PTPN11
- la SN associata a lesioni a cellule giganti è più frequente nei soggetti con mutazione PTPN11.
- non sono presenti differenze significative nella prevalenza di altre malformazioni cardiache, bassa statura, deformità del torace, sviluppo ritardato e criptorchidismo. (Tartaglia M, 2002)

Le manifestazioni cliniche della SN sono state comparate a quelle di persone con mutazioni a livelli diversi del gene PTPN11; non sono state identificate differenze significative.

CLINICAL FEATURE	No./Total (%) of Subjects		<i>P</i> ^a
	With <i>PTPN11</i> Mutation	Without <i>PTPN11</i> Mutation	
HCM	3/51 (5.9)	17/65 (26.1)	.004
Pulmonic stenosis	36/51 (70.6)	30/65 (46.2)	.008
Septal defects	6/50 (12.0)	11/63 (17.5)	NS
Short stature	39/51 (76.5)	45/64 (70.3)	NS
Special education	11/46 (23.9)	21/59 (35.6)	NS
Pectus deformities	39/50 (78.0)	46/61 (75.4)	NS
Cryptorchidism	26/31 (83.9)	25/35 (71.4)	NS

Tabella 1.1: “NS” indicates a difference that is not statistically significant. (Tartaglia M, 2002)

1.5 DIAGNOSI

Nonostante i significativi progressi sulle basi genetiche della SN, la diagnosi è primariamente clinica e si basa sulle caratteristiche fenotipiche del paziente (Tabella 1.2). La diagnosi clinica può essere confermata da indagini genetiche, anche se non sempre nei pazienti con evidente SN sono diagnosticabili anomalie genetiche. La genetica aiuta a confermare la diagnosi clinica ma non permette di escluderla. (Jorge AA et al., 2009; Tartaglia M et al., 2011)

MANIFESTAZIONI CLINICHE	
CRESCITA	Bassa statura (50-80%)
APPARATO CARDIOVASCOLARE	Cardiopatie congenite (50-70%): stenosi polmonare (50%), ipertrofia miocardica (10%), difetti del setto atriale (10%), altri (stenosi aortica, difetti del setto ventricolare, insufficienza mitralica)
TORACE	Anomalie toraciche (53-70%): torace deformato, petto carenato superiormente e/o scavato inferiormente
APPARATO GENITO-URINARIO	Criptorchidismo (60-69%) Pubertà ritardata
APPARATO SCHELETRICO	Cubito valgo (47%) Anomalie nelle mani: clinodattilia, brachidattilia, polpastrelli smussati
APPARATO NEUROLOGICO	Ritardo nello sviluppo motorio (26%), ritardo nel linguaggio (20%), deficit nell'apprendimento (15%) Ritardo mentale, generalmente di lieve entità (25-35%)
APPARATO EMATOLOGICO	Lieve/moderata tendenza al sanguinamento (55%) Deficit di fattore XI e XII, malattia di von Willebrand, trombocitopenia, anomala funzione piastrinica, leucemia mielocitica
TESTA E COLLO	Faccia triangolare Anomalie delle orecchie (44-90%) Anomalie degli occhi (95%) Attaccatura bassa dei capelli (32%) Anomalie del collo (95%) Malocclusioni dentali (35%) Palato ogivale (34-45%) Micrognatia (22%)
ALTRI	Epatosplenomegalia (non in relazione alla patologia cardiaca), difetti dell'udito (complicanza di otiti medie), linfedema generalizzato, linfedema periferico, anomalie oculari (errori di rifrazione, strabismo, ambliopia)

Tabella 1.2: Manifestazioni cliniche in pazienti affetti da SN

1.5.1 DIAGNOSI CLINICA

La diagnosi clinica di SN, basata sulle caratteristiche fenotipiche del paziente, non sempre è possibile alla nascita. Nel neonato le caratteristiche cliniche sono spesso sfumate, pertanto se non è presente una cardiopatia congenita o una anamnesi familiare positiva, la sindrome viene individuata più tardivamente. L'età media in cui viene posta diagnosi è 7 anni. In età adulta le caratteristiche fenotipiche sono meno evidenti e spesso i genitori vengono a conoscenza della propria malattia solo a seguito della nascita del figlio. (Ammond P, 2005; Baldassarre G et al., 2011; Tartaglia M et al., 2011)

Prima del 2001, la diagnosi era esclusivamente clinica e allo scopo di completare il processo diagnostico erano stati ideati vari "Scoring System", il più recente dei quali era stato sviluppato nel 1994 da Allanson (tabella 1.3). (Allanson JE, 1985)

Feature	A = Major	B = Minor
1 Facial	Typical face dysmorphology	Suggestive face dysmorphology
2 Cardiac	Pulmonary valve stenosis, HOCM and/or ECG typical of NS	Other defect
3 Height	<P3*	<P10*
4 Chest wall	Pectus carinatum/excavatum	Broad thorax
5 Family history	First degree relative with definite NS	First degree relative with suggestive NS
6 Other	Mental retardation, cryptorchidism and lymphatic dysplasia	One of mental retardation, cryptorchidism, lymphatic dysplasia

HOCM: hypertrophic obstructive cardiomyopathy;

*P3 and P10 refer to percentile lines for height according to age, with the normal range of variation defined as P3-P97 inclusive

Definitive NS: 1 "A" plus one other major sign or two minor signs; 1 "B" plus two major signs or three minor signs

Tabella 1.3: Scoring System di Allanson (Ammond P, 2005)

1.5.2 DIAGNOSI PRENATALE

La diagnosi di SN può essere sospettata in epoca prenatale nel II e III trimestre all'ecografia per la presenza di igroma cistico (accumulo patologico di fluido dietro la nuca fetale) particolarmente quando associato a cardiopatia congenita e alla comparsa più tardiva di edema fetale e

polidramniosi (aumento del quantitativo di liquido amniotico). (Edwards PC, 2005; Tartaglia M et al., 2011)

Se uno dei genitori è affetto dalla sindrome, è suggerito effettuare ecografie fetali tra la 12-14° settimana, nella 20° settimana e nel terzo trimestre di gestazione e un'elettrocardiografia alla 19° settimana.

La presenza di anomalie prenatali visibili all'ecografia può far sospettare la diagnosi di SN ma non può far predire tutte le caratteristiche fenotipiche postnatali. (Baldassarre G et al., 2011)

In caso il feto presenti una sospetta SN può essere utile visitare i genitori allo scopo di individuare la presenza di caratteristiche tipiche della sindrome, ricorrendo se possibile a fotografie d'infanzia, epoca in cui i tratti fenotipici sono in genere più accentuati.

Il test del DNA per l'analisi delle mutazioni conosciute può essere eseguito nel sangue, nei villi coriali e nel liquido amniotico. (Van der Burgt I, 2007)

1.5.3 DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Esistono numerose patologie caratterizzate da fenotipi sovrapponibili alla SN; per tale motivo risulta fondamentale un'accurata diagnosi differenziale. La SN è spesso confusa con la sindrome di Turner a causa delle caratteristiche comuni alle due patologie: epicanto, cardiopatie congenite e malformazioni scheletriche. Nel passato la SN era anche nota come "Male Turner's syndrome", "Turner-like syndrome" o "pseudo-Turner syndrome". (Dunlap C, 1989) Nonostante le somiglianze fenotipiche, non esistono analogie di tipo genetico. La sindrome di Turner, essendo causata da monosomia parziale o totale del cromosoma X, è riscontrabile unicamente nel genere femminile. (Turner HH, 1938) Nella SN, essendo il cariotipo normale, è riscontrabile in entrambi i sessi.

In letteratura sono riportati quadri sindromici strettamente relazionati con la SN per caratteristiche cliniche (principalmente per difetti cardiaci e bassa statura) e/o per mutazioni di geni che codificano per trasduttori di segnali della stessa via di traduzione (via RAS-MAPK), come la "sindrome di

Leopard”, la “NS/LAH”, la “sindrome CBL mutation-associated”, la “sindrome di Costello”, la “sindrome Cardiofaciocardutanea”, la “Neurofibromatosi 1”, la “Neurofibromatosi/Noonan type” e la “sindrome di Legius”. Sulla base della sovrapposizione clinica e/o del meccanismo patogenetico, queste sindromi sono state raggruppate nella stessa famiglia: famiglia di sindromi Neurocardiofaciocardutaneae o “RAS-opathies”. (Bentires-Alj M, 2006; Gelb BD, 2006; Tartaglia M et al.,2011)

1.6 VARIABILITÀ FENOTIPICA

Oggi, nonostante l'estrema variabilità fenotipica tra diversi pazienti e tra differenti età, sono molte le caratteristiche riconosciute comuni ai pazienti affetti da SN.

E' ipotizzato che la base dell'eterogeneità fenotipica sia l'eterogeneità genetica.

Caratteristiche fenotipiche differenti si manifestano in relazione all'età. Durante la prima infanzia si ha la tendenza ad un accentuamento dei caratteri somatici, che poi tendono gradualmente a sfumare durante la crescita, fino al raggiungimento dell'età adulta.

Noonan propone una distinzione in 5 fasi a cui corrispondono cambiamenti fenotipici: periodo neonatale, prima infanzia, seconda infanzia, adolescenza, età adulta.

I neonati presentano eccessiva pelle nucale come risultato dell'igroma cistico prenatale. Durante la prima infanzia, il capo è relativamente largo, gli occhi spesso prominenti e il collo corto. All'età di 3-4 anni il corpo diventa più robusto e il torace prominente, spesso in modo molto significativo. Nella seconda infanzia, i tratti somatici divengono grossolani, il viso acquisisce una forma triangolare, il mento si allunga. Durante l'età adolescenziale e di giovane adulto le caratteristiche facciali si fanno più sfumate, fino al raggiungimento dell'età adulta, in cui si evidenziano

prominenza naso-labiale, pelle sottile e rugosa, attaccatura dei capelli alta.
(Noonan JA, 2006)

1.7 CARATTERISTICHE ED ANOMALIE CLINICHE

La SN è contrassegnata da alterazioni del fenotipo e da patologie numerose ed eterogenee, che possono comparire in modo più o meno sfumato.

1.7.1 DIFETTI CARDIACI

La SN è l'anomalia genetica più frequentemente associata, dopo la sindrome Down, a patologie cardiache congenite. I difetti cardiaci più frequenti sono:

- stenosi polmonare spesso con valvola polmonare displasica; il 50% di pazienti Noonan ne sono affetti
- difetti settali di tipo atriale e ventricolari rispettivamente in valore del 13% e 5% dei pazienti Noonan
- ipertrofia miocardia ostruttiva: HOCM (10% dei Noonan)
- solo il 10% dei pazienti Noonan ha un normale elettrocardiogramma.
- raramente tetralogia di Fallot e anomalie della valvola mitrale.
(Sharland M, 1992; Marino B, 1999; Turner AM, 2011)

1.7.2 ALTERAZIONI DEL SISTEMA GENITO-URINARIO

Il criptorchidismo uni- o bi-laterale (mancata discesa del testicolo nel sacco scrotale) presente nel 60-69% dei maschi Noonan è spesso causa di infertilità. Le femmine ed i maschi Noonan con normale discesa dei testicoli sono generalmente fertili. (Jorge AA et al., 2009)

Nei ragazzi in epoca prepuberale sono descritti livelli elevati di LH e FSH e lo sviluppo puberale è ritardato. (Theintz G, 1982; Sharland M, 1992; Turner AM, 2011)

Nel 10% dei Noonan sono descritte malformazioni del tratto urinario.
(Turner AM, 2011)

Malformazioni renali sono riscontrabili all'esame ecografico con una prevalenza maggiore rispetto alla popolazione generale. La malformazione più frequente è il rene a ferro di cavallo. Altre, meno frequenti, sono il rene multicistico, la cisti renale singola e l'agenesia renale monolaterale. (Shaw AC et al., 2007)

1.7.3 PATOLOGIE EPATICHE

L'epatosplenomegalia è riscontrabile durante l'infanzia nel 26-51% dei pazienti; la sua incidenza diminuisce con l'aumento dell'età. (Sharland M, 1992)

1.7.4 PATOLOGIE GASTROINTESTINALI

Nella prima infanzia sono di frequente riscontro difficoltà alla suzione (da ipotonia dei muscoli del cavo orale) ed episodi di reflusso gastroesofageo (RGE). Con la crescita si presentano problemi digestivi, scarso appetito e frequenti episodi di vomito. (Van der Burgt I, 2007)

1.7.5 PATOLOGIE DEL SISTEMA EMATOPOIETICO E LINFATICO

La leucemia acuta e i disordini mieloproliferativi sono stati descritti in alcuni pazienti Noonan, in particolare in pazienti con mutazione PTPN11. La prognosi risulta migliore per i pazienti Noonan rispetto alla popolazione generale, ma in rari casi le patologie portare al decesso. (Turner AM, 2011)
Nel 20% dei pazienti Noonan sono descritte ipoplasia, aplasia, displasia dei vasi linfatici responsabili di linfedema generalizzato o periferico, linfangectasia polmonare o intestinale. La manifestazione più frequente è il linfedema dorsale degli arti, che solitamente scompare durante l'infanzia. (Tartaglia M, 2007)

La regressione di edema o di igroma cistico presenti durante la vita intrauterina danno come risultato un eccesso di pelle nucale e pterigo alla nascita. Sono correlabili ad una anomala migrazione tissutale causata

dall'edema fetale il criptorchidismo, i capezzoli distanti, l'impianto basso e posteriore delle orecchie e l'ipertelorismo. (Shaw AC et al., 2007)

1.7.6 PATOLOGIE DELLA COAGULAZIONE

Nel 55% dei pazienti Noonan è descritta tendenza al sanguinamento e in età pediatrica frequente comparsa di lividi. Nel 3% dei pazienti Noonan sono state descritte emorragie severe. Studi sulla coagulazione evidenziano prolungato tempo di sanguinamento, deficit di fattore VIII, XI e XII, trombocitopenia, anomala funzione piastrinica. Di conseguenza in caso di interventi di natura chirurgica è necessario un attento screening laboratoristico. (Sharland M, 1992; Massarano AA, 1996)

1.7.7 PATOLOGIE UDITIVE

Il 15-40% dei pazienti Noonan presenta perdita dell'udito come complicazione di un'otite media. Il 25% dei Noonan presenta perdita dell'udito di tipo neurosensoriale nel range a bassa frequenza e il 10% perdita nel range ad alta frequenza. (Qiu WW, 1998) Sono descritti inoltre casi di anomalie strutturali dell'orecchio interno e, in un singolo caso di anomalie vestibolari. (Cremers CWR, 1992; Martinez SA, 1998)

1.7.8 ANOMALIE OFTALMICHE

Nei pazienti Noonan sono descritte anomalie oftalmiche: anomalie del segmento anteriore (nel 63%), difetti di rifrazione (nel 61%), strabismo (48-63%), ambliopia (nel 33%), anomalie del fondo dell'occhio (nel 20%), nistagmo (10%). (Lee NB, 1992)

1.7.9 ANOMALIE CUTANEE

Nel 25% dei Noonan sono descritti nevi pigmentati, nel 10% spots caffè-latte e nel 3% lentiggini. (Sharland M, 1992)

1.7.10 MALFORMAZIONI DELLA REGIONE TORACICA

Nel 53-70% dei pazienti Noonan sono riscontrabili anomalie sternali: petto carinatum (sporgente) superiormente e petto excavatum (depresso) inferiormente. Scoliosi toracica è presente nel 15% dei pazienti Noonan.

Il 47% dei pazienti Noonan presenta cubito valgo (aumento della deviazione dell'avambraccio nella direzione del radio quando l'arto è completamente esteso). Anomalie delle mani, quali clinodattilia, brachidattilia e polpastrelli smussati, sono presenti nel 30% pazienti Noonan.

Raramente si possono rilevare: teletelia (ipoplasia ed eccessiva distanza tra le areole mammarie), sinostosi radioulnare, spalle ruotate con scapola alata. In alcuni casi, particolarmente gravi, le alterazioni toraciche possono compromettere la meccanica e la funzionalità respiratoria. (Allanson JE , 1987; Sharland M, 1992; Jorge AA et al., 2009)

1.7.11 PATOLOGIE NEUROLOGICHE

Il 25-35% dei pazienti affetti dalla sindrome presenta ritardo mentale, solitamente di lieve entità, che, nella maggior parte dei casi, non impedisce un buon inserimento sociale e solo raramente è necessario l'affiancamento di un insegnante di sostegno.

Il ritardo si manifesta come limite nell'apprendimento, soprattutto con compromissione dell'area del linguaggio, aggravato dalla possibile presenza di anomalie uditive.

Da un punto di vista neurologico, nel 13% dei casi si possono riscontrare alterazioni aterovenose cerebrali e crisi epilettiche. (Wood A, 1995; Lee Da, 2005; Shaw AC et al., 2007; Jorge AA et al., 2009)

1.7.12 SVILUPPO PSICOMOTORIO

Le tappe dello sviluppo psicomotorio nel 26% dei casi sono acquisite con ritardo per la presenza, durante la prima infanzia, di deficit motori da ipotonia muscolare; l'acquisizione della posizione seduta avviene in media

a 10 mesi, mentre i primi passi intorno a 21 mesi. Anomalie nella motilità articolare sono presenti nel 72% dei pazienti Noonan. (Sharland M, 1992; Jorge AA et al., 2009)

1.7.13 CRESCITA

I parametri di peso e lunghezza sono solitamente normali alla nascita ad eccezione dei pazienti con edema subcutaneo, che presentano un peso elevato. Dopo la nascita, i pazienti Noonan hanno crescita inferiore alla norma e già nei primi tre mesi di vita si avvicinano al 3° percentile; la crescita prepuberale è ridotta; l'età ossea media è ritardata. L'inizio della pubertà avviene circa 2 anni oltre la media della popolazione generale.

In alcuni casi l'accelerazione di crescita puberale è assente, mentre in altri casi è descritta una ripresa della crescita durante la tarda adolescenza.

Il 70% dei pazienti Noonan ha una statura significativamente bassa con un'altezza media definitiva di 162,5 cm nei maschi e 152,7 cm nelle femmine, valori appartenenti entrambi al terzo percentile. Nel 1988 sono state elaborate curve di crescita specifiche per maschi e per femmine utili nella valutazione dei pazienti con SN (Figura 1.3). (Ranke MB, 1988; Sharland M, 1992)

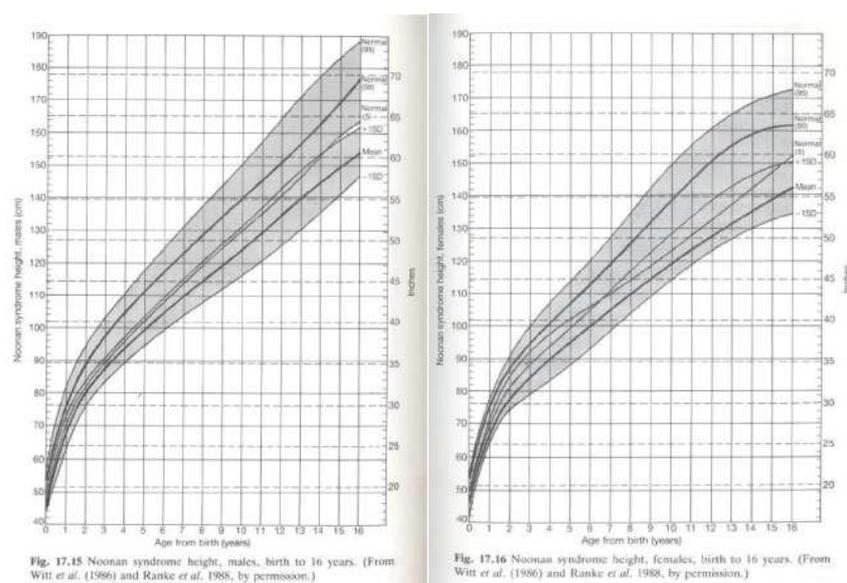


Figura 1.3: Curve crescita per femmina (a sinistra) e per maschio (a destra)

Le cause che determinano bassa statura non sono ancora chiarite; solo alcuni studi riportano deficit nell'ormone della crescita (GH), disfunzioni neurosecretorie o resistenze al GH. Il ruolo del GH nella SN è attualmente studiato in quanto non è stata ancora trovata la causa determinante la bassa statura. (Turner AM, 2011; Tartaglia M et al., 2011)

Recenti studi mostrano una correlazione maggiore tra la bassa statura e la presenza di mutazione del gene PTPN11: uno studio mostra che neonati con SN e mutazione del gene PTPN11 hanno una lunghezza media minore rispetto ai neonati Noonan senza tale mutazione, (Limal JM et al., 2006) un altro studio mostra che l'88% dei bambini con mutazione del gene PTPN11 e con età superiore ai 3 anni sono significativamente più bassi dei bambini Noonan senza tale mutazione. (Zenker M et al., 2007)

1.8 FOLLOW-UP E TERAPIA

I bambini Noonan, nella maggior parte dei casi, crescono e vivono normalmente ma necessitano di attenzioni particolari per l'elevata frequenza di patologie specifiche. La chiave di successo nel trattamento della SN è la terapia multidisciplinare, che richiede l'intervento di un team di sanitari, genetisti, cardiologi, chirurghi, anestesisti, ginecologi, pediatri, dermatologi, urologi, odontoiatri. (Asokan S et al., 2007)

1.8.1 TRATTAMENTO DELLE CARDIOPATIE CONGENITE

Le cardiopatie congenite sono le patologie che maggiormente mettono a rischio la salute del bambino con SN. A secondo del tipo e dell'entità della cardiopatia si potrà intervenire con periodico monitoraggio cardiologico o con terapia medica o chirurgica; solo in rari casi è necessario il trapianto di cuore. L'indice di morbilità e mortalità è più elevato in presenza di cardiopatie congenite gravi. (Van der Burgt I, 2007)

1.8.2 TRATTAMENTO ORMONALE CON GH

La bassa statura è uno dei caratteri fenotipici più frequente della SN. L'unica terapia disponibile per promuovere la crescita è la somministrazione dell'ormone della crescita (GH) (somministrazione limitata ai pazienti deficitari). La terapia con GH ha carattere sostitutivo e prevede la somministrazione per via sottocutanea di sera in modo da mimare i picchi fisiologici notturni. Le attuali indicazioni a questa terapia in campo pediatrico sono: bassa statura idiopatica (ISS), bambini piccoli per età gestazionale (SGA), sindrome di Turner (TS), sindrome di Prader-Willi (PWS) e sindrome di Noonan. Nonostante la documentata efficacia e sicurezza della terapia con GH in queste condizioni cliniche, non sempre i bambini raggiungono il target previsto. La causa principale è la scarsa aderenza dei pazienti alla terapia, lunga ed impegnativa: il 50% dei bambini infatti risulta non rispettare le modalità di trattamento. Alla luce di queste considerazioni, sono allo studio dispositivi di iniezione di GH che rendano più semplice il trattamento, nell'obiettivo di raggiungere il target previsto. (Kappelgaard AM and Laursen T, 2011)

Il trattamento con GH in pazienti affetti da SN è ancora oggetto di ricerca in quanto al momento esistono solo pochi studi osservazionali condotti su un piccolo numero di soggetti; studi a breve termine mostrano un significativo incremento della velocità di crescita durante il primo e secondo anno di trattamento, che tende poi a diminuire negli anni successivi. (Kirk JM et al., 2001, Municchi G et al., 2003, Chacko EM and Rapaport R, 2012) Secondo alcuni autori la terapia porta ad un modesto guadagno di altezza (fino a 10 cm) nell'adulto e il suo risultato è influenzato dall'età di inizio e dalla durata. (Noonan JA et al., 2003; Chacko EM and Rapaport R, 2012) Per supportare l'efficacia della terapia con GH sono necessari studi in cui vengano effettuate misure ripetute dell'altezza di pazienti Noonan in molte classi di età, confrontando pazienti trattati e non. (Chacko EM and Rapaport R, 2012)

Di particolare interesse sono i bambini Noonan con mutazione del gene PTPN11 in cui essendo al di sotto della norma la concentrazione dell'insuline-like growth factor (IGF-1), che promuove la proliferazione e la differenziazione cellulare, soprattutto a livello cartilagineo e muscolare, si ipotizza una minore sensibilità al GH. Studi a breve termine evidenziano infatti una maggior resistenza alla terapia con GH in tutti i bambini positivi a tale mutazione. Per confermare l'ipotesi sono necessari studi a lungo termine. (Ahmed ML et al., 1991; Romano AA et al., 1996)

1.8.3 APPROCCIO PSICOLOGICO

La diagnosi della sindrome e le sue implicazioni devono essere illustrate alla famiglia e al paziente quando raggiunge l'età idonea. Appena diagnosticata la patologia i genitori debbono essere accuratamente informati dei problemi che la sindrome potrebbe comportare e delle terapie disponibili.

L'importanza della terapia con GH deve essere chiaramente condivisa con i genitori dei pazienti, spiegando loro come la bassa statura possa influire negativamente sull'assetto psicologico, sulla socializzazione e sul rendimento scolastico.

I problemi di apprendimento possono essere migliorati con approcci psicopedagogici finalizzati.

L'ipogonadismo rende difficoltoso l'approccio psicologico nei confronti della patologia, in particolare se associato ad infertilità; in caso di criptorchidismo è importante illustrare ai genitori la necessità di una terapia precoce al fine di poter intervenire nella maniera più adeguata e ottenere i migliori risultati.

Capitolo 2

SINDROME DI NOONAN: CARATTERISTICHE ORO-FACCIALI

In letteratura solo un numero esiguo di lavori tratta le anomalie dell'apparato odontostomatognatico in pazienti affetti da SN, di conseguenza non si hanno dati significativi sulla prevalenza delle specifiche malformazioni e patologie. I pochi studi disponibili tuttavia forniscono interessanti informazioni sulle caratteristiche oro-facciali.

2.1 CARATTERISTICHE FACCIALI

Le caratteristiche facciali possono essere riassunte in:

- faccia triangolare
- fronte larga e alta
- occhi prominenti, ptosi palpebrale (la palpebra superiore dà l'impressione di essere pesante per cui copre l'occhio), rima palpebrale rivolta verso il basso, epicanto (plica cutanea che copre l'angolo interno degli occhi) e ipertelorismo (aumento della distanza che separa i due occhi)
- orecchie ruotate posteriormente, a volte con impianto basso e ispessimento dell'elice
- radice del naso appiattita
- filtro prominente della bocca con solcatura evidente, a volte micrognatia
- collo corto con pliche cutanee che dalla parte superiore si estendono lateralmente alle spalle (ptorigo); eccesso di pelle

nucale con bassa attaccatura posteriore dei capelli. (Sharland M, 1992; Van der Burgt I, 2007; Jorge AA et al., 2009)

Le caratteristiche facciali si modificano con l'età: poco marcate alla nascita, si accentuano nell'infanzia e possono attenuarsi in età adulta. (Allanson JE, 1985) Alla nascita il viso è caratterizzato da fronte alta e ampia, ipertelorismo, epicanto, rime palpebrali inclinate verso il basso, orecchie ruotate posteriormente con elice spesso, collo corto con pterigio, eccesso di pelle nucale, bassa attaccatura posteriore dei capelli. Durante l'infanzia il viso diventa triangolare e presenta un aspetto miopatico: gli occhi sono prominenti con ptosi palpebrale (unilaterale o bilaterale); le labbra sono spesse con filtro nasolabiale prominente. (Figura 2.1)



Figura 2.1: In alto. Bambino di 7 anni affetto da SN. Facies caratteristica: fronte alta e ampia, ipertelorismo, epicanto, orecchie ruotate posteriormente con elice spesso. In basso. Bambina di 6 anni affetta da SN. Facies caratteristica: fronte alta e ampia, ptosi palpebrale, ipertelorismo, epicanto, labbra spesse con filtro nasolabiale prominente, orecchie ruotate posteriormente con elice spesso.

Nell'adolescente e nel giovane adulto il viso diventa sempre più triangolare, con lineamenti affilati, occhi meno prominenti con ptosi palpebrale, naso sottile, a punta, con radice schiacciata e narici ipoplasiche, sopracciglia rade. Con l'avanzare dell'età il paziente adulto presenta caratteristiche facciali meno specifiche; l'attaccatura anteriore dei capelli è alta, il filtro nasolabiale è prominente con solcatura evidente, le rime palpebrali sono spesse, la pelle è raggrinzita. (Jorge AA et al., 2009)

Uno studio effettuato sulle foto di 81 paziente con diagnosi di SN evidenzia che le caratteristiche facciali non sono direttamente correlabili al tipo di mutazione; ad esempio pazienti con mutazione del gene PTPN11 non sempre mostrano il viso tipico della SN, mentre pazienti con mutazione del gene KRAS, che dovrebbero avere tratti comuni alla sindrome di Costello e alla sindrome Cardiofaciacutanea, possono mostrare il viso tipico della SN. Di conseguenza le caratteristiche facciali, seppur utilizzabili per fare diagnosi di SN, non sono sufficienti per predire il genotipo. (Allanson JE et al., 2010)

2.2 PATOLOGIE ORALI

L'analisi della letteratura fornisce scarse informazioni sullo stato di salute orale nei pazienti Noonan.

Per quanto riguarda la patologia cariosa, uno studio su tre bambini Noonan evidenzia una elevata prevalenza di lesioni cariose, multiple e destruenti della dentatura decidua e permanente, localizzate anche in aree generalmente non colpite e la presenza all'anamnesi, in tutti i pazienti, di assunzione frequente e prolungata di alimenti zuccherati e di difficoltà nelle manovre di igiene orale domiciliare, a causa anche dei deficit psicomotori. (Barberia Leache E et al., 2003)

Uno studio su due pazienti di tredici e quattordici anni con SN evidenzia elevato indice di placca, infiammazione gengivale generalizzata ed elevato DMFT (Ortega Ade O et al., 2008)

Le osservazioni effettuate su un numero così ristretto di pazienti non hanno un valore scientifico significativo ma confermano che questi pazienti rientrano nella definizione di elevato rischio di patologia cariosa che le patologie sistemiche e le condizioni di disabilità comportano (Figura 2.2). La salute orale del paziente è strettamente connessa all'ambito familiare in cui vive, nei termini in cui la causa principale della carie risiede nell'errata educazione alimentare: cioccolato, merendine dolci, succhi di frutta e bevande zuccherate somministrati in maniera continuativa provocano demineralizzazione prima chimica e poi batterica dei tessuti dentali. Nei familiari matura l'istinto di ricorrere ad un'alimentazione piacevole per il bambino come strumento per alleviare le problematiche derivanti dalle patologie sistemiche. Rilevante è anche l' "effetto alone", l'attitudine a sottovalutare l'igiene orale domiciliare e professionale, considerando il cavo orale di scarsa rilevanza rispetto alla patologia di base.

Di conseguenza le frequenti patologie orali necessitano di interventi odontoiatrici.

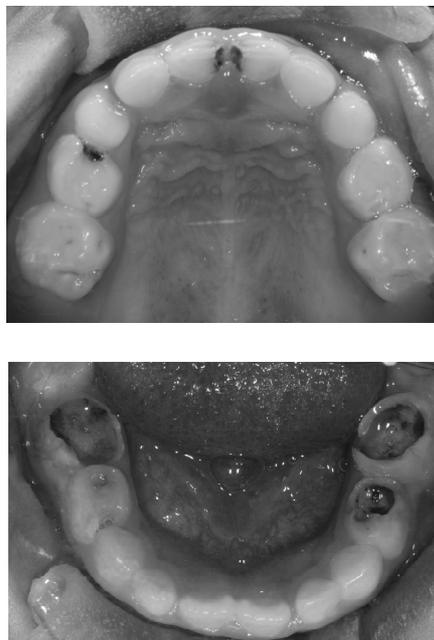


Figura 2.2: Bambina di 6 anni affetta da SN. Carie destruenti di elementi decidui

Per quanto riguarda le parodontopatie profonde, in uno studio di Torres-Carmona sono descritti due pazienti con SN in età evolutiva affetti da parodontite severa, non inquadrabile come parodontite giovanile. (Torres-Carmona MA, 1991)

Sempre nell'area della patologia orale un case report descrive un paziente affetto da xantoma orale e cheratocisti odontogene multiple. (Condor JM, 1982)

2.3 ALTERAZIONI DENTO-SCHELETRICHE

Le caratteristiche dento-scheletriche e le complicazioni orali associate sono state oggetto di alcuni studi indipendenti, che hanno prodotto risultati simili. Nella Tabella 2.1 sono riportati i dati relativi ai cases report presenti in letteratura.

	Sugar WA et al., 1994 (1 pz)	Okada M et al., 2003 (1 pz)	Buccheri A and Ceccano A, 2006 (2 pz)	Asokan S et al., 2007 (1pz)	Ortega Ade O et al., 2008 (2 pz)	Emral ME and Akcam MO, 2009 (1 pz)	Ierardo G et al. 2010, (1 pz)
Crescita iperdivergente		x	x x		x x	x	
I classe scheletrica						x	x
II classe scheletrica		x	x x		x x		
III classe scheletrica	x			x			
Protrusione incisivi superiori e retrusione incisivi inferiori				x			
Diminuzione angolo interincisivo		x			x		
Aumento angolo interincisivo					x	x	
Prognatismo mandibolare	x						
Ipoplasia mandibolare		x					
Biretrusione		x		x	x	x	
Biprotrusione					x		
Palato ogivale		x	x x	x		x	

Crossbite posteriore		x	x	x		x		
Affollamento						x x	x	
Morso profondo							x	x
Morso aperto	x	x	x	x	x			

Tabella 2.1: Patologie ortopedico-ortodontiche

Le patologie ortopedico-ortodontiche più frequenti sono il palato ogivale, la II classe scheletrica da retrusione mandibolare e da crescita in iperdivergenza con morso aperto anteriore. (Figura 2.3 e 2.4)

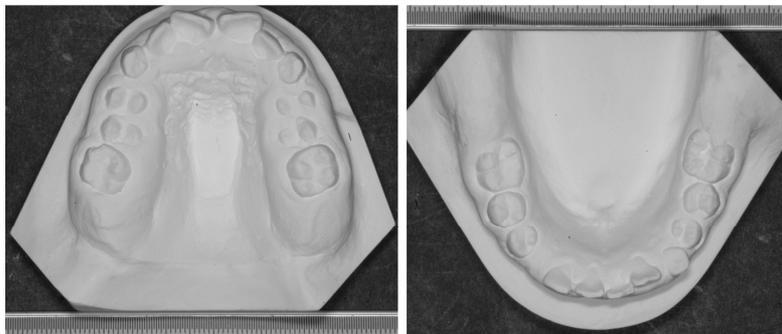


Figura 2.3: Modelli in gesso delle arcate dentarie di ragazzina di 10 anni affetta da SN. Palato ogivale



Figura 2.4: Teleradiografie latero-laterale di bambino di 7 anni affetto da SN. Morso aperto scheletrico con iperdivergenza delle basi, protrusione bimascellare, accentuazione della lordosi cervicale

L'elevata prevalenza di patologie di pertinenza ortopedico-ortodontica nei pazienti Noonan, sebbene non ancora descritta attraverso valori percentuali definiti, rappresenta un importante settore da analizzare per favorire una diagnosi corretta ed un piano di trattamento mirato a partire dai primi anni di vita del paziente.

Da non sottovalutare inoltre il ruolo intercettivo dell'odontoiatra: le caratteristiche dento-scheletriche peculiari, rientrando nel quadro dismorfico indicativo di SN potrebbero far sospettare il problema genetico all'odontoiatra, che invia il paziente all'attenzione di altri professionisti. (Asokan S et al., 2007)

2.4 LESIONI A CELLULE GIGANTI

D'interesse odontoiatrico è una rara manifestazione della SN, le lesioni multiple a cellule giganti localizzate nella mandibola e più raramente nel mascellare superiore.

Cohen e Gorlin definirono nel 1991, "Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome" (NS/MGCLS), una sindrome contrassegnata dalle caratteristiche fenotipiche della SN e da lesioni multiple a cellule giganti nel cavo orale. (Cohen MM Jr and Gorlin RJ, 1991) Successivamente, nella NS/MGCLS, sono state evidenziate mutazioni nel gene PTPN11 o nel gene SOS1, gli stessi responsabili della SN; la NS/MGCLS non è quindi un'entità separata ma le lesioni a cellule giganti possono far parte dello spettro clinico della SN. (Lee SMG and Coopwe JC et al., 2005; Hanna N et al., 2009; Bufalino A et al., 2010)

Clinicamente le lesioni a cellule giganti si manifestano con la comparsa di una tumefazione, bilaterale e simmetrica, nella regione dell'angolo mandibolare; con l'estensione del processo a gran parte della mandibola il volto assume un aspetto rotondeggiante. L'interessamento del mascellare superiore è incostante; quando è presente, ha inizio dalla regione delle tuberosità. Dal punto di vista anatomo-patologico, le lesioni sono

caratterizzate dalla proliferazione di connettivo lasso molto ricco di cellule giganti polinucleate all'interno della spongiosa. Le caratteristiche istopatologiche tipiche includono: proliferazione di cellule benigne fusiformi (presumibilmente fibroblasti) in uno sfondo di cellule giganti multinucleate, modesta infiltrazione linfatica e deposizione di emosiderina. L'alterazione radiologica caratteristica è caratterizzata dalla presenza di numerose zone di radiotrasparenza multiloculari o raramente uniloculari, con margini a decorso irregolare. (Seward GR, 1957; Dunlap C, 1989)

Lesioni a cellule giganti sono descritte anche in altre patologie: nel Cherubismo, nella NF1, nell'iperparatiroidismo e nella sindrome di Schimmelpenninck. Un attento esame clinico, di laboratorio e genetico è importante per stabilire una diagnosi corretta e una terapia efficace.

Il Cherubismo è stato per molti anni confuso con la SN in quanto le lesioni a cellule giganti presentano le stesse caratteristiche istologiche e immunoistochimiche. La diagnosi differenziale è genetica: il Cherubismo è causato da mutazioni del gene SH3BP2 non presenti nella SN. (Bufalino A et al., 2010)

Sono state proposte varie terapie per le lesioni a cellule giganti ma nessuna specifica per pazienti affetti da SN. Wolvius et al. (2006) riportano un trattamento combinato di curettage chirurgico e di applicazione di spray nasale contenente calcitonina; Bufalino et al. (2010) riportano l'enucleazione chirurgica. (Wolvius EB et al., 2006; Bufalino A et al., 2010)

2.5 FOLLOW-UP E TERAPIE ODONTOIATRICHE

Dal punto di vista odontostomatologico, i pazienti con SN spesso presentano quadri clinici problematici che necessitano di un team multi specialistico: odontoiatra infantile, igienista dentale, ortodontista, chirurgo orale.

Per quanto concerne la patologia cariosa, i pazienti affetti da SN sono ad elevato rischio; tale patologia, in presenza di cardiopatia congenita, può comportare il rischio di Endocardite Batterica (EB). E' quindi necessario attuare, dal momento in cui viene formulata la diagnosi, interventi di prevenzione primaria mirati e intensivi, con particolare riferimento all'alimentazione non cariogenica, all'igiene orale domiciliare, all'utilizzo di fluoro topico e quando indicato sistemico, alle visite periodiche trimestrali/semestrali, alla sigillatura di solchi, fessure e fori ciechi.

In presenza di patologie cardiovascolari a rischio di EB, prima di effettuare procedure odontoiatriche che provocano sanguinamento è necessario effettuare la profilassi antibiotica.

In presenza di deficit della coagulazione, la necessità della preparazione farmacologica (fattori di sostituzione emoderivati, antifibrinolitici, desmopressina) deve essere valutata in ogni singolo paziente in funzione della gravità della coagulopatia e del rischio emorragico che le terapie odontoiatriche comportano. Sono considerate manovre ad alto rischio emorragico l'anestesia tronculare, la detrartrasi (soprattutto in presenza di infiammazione gengivale), la levigatura delle radici e, in generale, tutte le manovre che comportano sanguinamento. In questa ottica è opportuno evitare un posizionamento costante dell'aspirasaliva in bocca, che può essere traumatico per i tessuti del pavimento della bocca. Dopo l'esecuzione di manovre chirurgiche i lembi devono essere correttamente suturati. E' raccomandato l'uso di materiali che inducono la coagulazione (tamponi imbevuti di acido tranexamico, spugne o garze di fibrina o di collagene, cemento chirurgico). Gli impacchi di ghiaccio limitano il sanguinamento e la formazioni di ematomi. Nel caso si manifesti un ematoma, oltre all'applicazione di ghiaccio, è raccomandata una immediata terapia farmacologica. Le terapie conservative presentano un basso rischio di complicanze emorragiche, è necessario tuttavia ricorrere ad alcuni accorgimenti: molta attenzione nella scelta e nel posizionamento dell'uncino della diga di gomma (indispensabile per la protezione dei

tessuti molli) e delle matrici metalliche. Per quanto riguarda le terapie endodontiche è possibile un sanguinamento pulpare difficilmente controllabile, soprattutto in elementi con infiammazione pulpare. L'emostasi è di solito ottenibile tramite irrigazioni con ipoclorito di sodio, acqua ossigenata, idrossido di calcio in soluzione; se non si ottiene il controllo in sede intraoperatoria è necessario ricorrere ad una medicazione intermedia con idrossido di calcio in pasta. Per evitare una sovrastrumentazione, causa di emorragia, è necessario effettuare una corretta valutazione della lunghezza canale tramite radiografie pre- e intra- operatorie e/o localizzatore d'apice.

In tutte le situazioni in cui si verifichi sanguinamento, il paziente non deve mai essere dimesso dalla struttura odontoiatrica fino a quando non sia ottenuta un'emostasi ottimale.

Per quanto concerne il controllo del dolore post-operatorio, in tutti i pazienti con deficit coagulativo è controindicato l'uso di salicilati e FANS. Paracetamolo, aril-propionici, destropropossifene, pentazocina rappresentano valide alternative.

Nei pazienti che necessitano di preparazione farmacologia, se lo consente il livello di collaborazione, parametro fondamentale per stabilire la durata delle sedute, è opportuno impostare il piano di trattamento per quadranti, per ridurre il numero delle preparazioni.

Prima di effettuare l'anestesia locale nei pazienti Noonan è necessario escludere la possibile, seppur rara, associazione con l'ipertermia maligna, rara malattia ereditaria che si manifesta come gravi reazioni agli anestetici della famiglia degli amidi. (Yellow RF, 1997). L'ipertermia maligna è associata ad una mutazione del gene per il recettore della rianodina Ryr1 presente nei muscoli scheletrici; l'attivazione da parte degli anestetici della famiglia degli amidi della Ryr1 e il successivo rilascio di Calcio è responsabile di contrazioni muscolari massive e di aumento della temperatura corporea.(Bentires-Alj M, 2006) Pertanto è assolutamente vietato l'utilizzo di questi anestetici.

Nei casi in cui l'assenza di collaborazione renda necessario intervenire in anestesia generale, è necessaria una attenta valutazione anestesiológica in relazione al rischio di complicanze legate a disfunzioni cardiopolmonari e/o a difficoltà respiratorie. Le possibili complicanze respiratorie, tipiche negli individui con elevato grado di retrognatia, rendono consigliabile indurre l'anestesia tramite inalazione di sevoflurane al 100% di ossigeno e somministrazione per via endovenosa di alcuni microgrammi di fentanile, per poi procedere all'intubazione tracheale. (Bajwa SJ et al., 2011)

Considerando l'elevata prevalenza di patologie ortopedico-ortodontiche, è importante stabilire un protocollo diagnostico precoce nell'obiettivo di stabilire il piano di trattamento più idoneo e più efficace. Per promuovere uno sviluppo cranio-facciale armonico dal punto di vista funzionale ed estetico è necessaria una terapia ortopedico-ortodontica intercettiva per la risoluzione della discrepanza cranio-scheletrica, che influisce positivamente anche su eventuali disturbi respiratori. (Buccheri A and Ceccano A, 2006)

Al contrario, la persistenza di malocclusione induce una crescita anomala, che comporta terapie complesse ed invasive di tipo ortodontico-estrattivo o ortodontico-chirurgico. (Okada M, 2003)

L'approccio intercettivo del quadro clinico caratterizzato da palato ogivale prevede l'utilizzo di apparecchiature di tipo ortopedico che sfruttano l'immaturità suturale per stimolare la crescita del mascellare superiore sia sul piano trasversale che, quando necessario, sul piano sagittale. L'apparecchio più frequentemente utilizzato è il disgiuntore rapido del palato per un tempo minimo di 8-9 mesi. L'intervento di espansione del mascellare superiore, determinando l'abbassamento della volta palatina e l'aumento volumetrico delle fosse nasali, può migliorare la respirazione nasale.

Quando, a causa delle anomalie ormonali, la crescita viene programmata e farmacologicamente indotta con GH, nell'attivazione dell'avanzamento mandibolare nelle II classi scheletriche è necessario un approccio

interdisciplinare ortodontista/auxologo per razionalizzare il timing d'intervento. (Van Erum R et al., 1997)

2.6 RISULTATI DELLA TERAPIA CON GH A LIVELLO DEL DISTRETTO CRANIO-CEFALICO

La somatotropina (STH), in inglese growth hormone (GH), è un ormone proteico composto da 191 amminoacidi, sintetizzato, accumulato e secreto dalle cellule della adenoipofisi. Il GH stimola lo sviluppo dell'organismo umano; gioca un importante ruolo nella crescita ossea longitudinale, provoca la scissione delle molecole e dei grassi neutri e aumenta la glicemia, intervenendo nel mantenimento dell'omeostasi ematica degli zuccheri.

L'iposecrezione di GH durante l'infanzia determina nanismo ipofisario con proporzioni corporee del tutto normali. L'ipersecrezione durante l'infanzia causa gigantismo ipofisario con proporzioni corporee del tutto normali. L'ipersecrezione dopo il termine dell'accrescimento causa acromegalia, caratterizzata da ingrandimento delle ossa della faccia, delle mani e dei piedi. (Funatsu M et al., 2006)

Le cause di deficit dell'ormone della crescita (GHD) sono distinte in idiopatiche, le più comuni (più dell'80% dei casi), organiche e genetiche. La terapia specifica per il deficit idiopatico di GH (IGHD) è la terapia sostitutiva con GH. (Ranke MB, 1988)

I pazienti affetti da bassa statura, tra cui quelli con GHD, mostrano caratteristiche specifiche del distretto cranio cefalico:

- piccole dimensioni e mantenimento della convessità del viso tipica dell'infanzia
- diminuzione dell'altezza e profondità del viso
- ridotta lunghezza totale mandibolare (Gn-Cd) principalmente come risultato della diminuita altezza del ramo (Cd-Go)

- retrognatia bimascellare, con mandibola significativamente più deficitaria della mascella
- lunghezza della base cranica posteriore solitamente diminuita rispetto all'anteriore (N-S) (Konfino R et al., 1975; Poole AE et al., 1982; Takano K et al., 1986; Pirinen S et al., 1994; Cantu G et al., 1997)
- sviluppo dentale ritardato, dimensioni dei denti e del palato più piccole del normale. (Tsuboi Y et al., 2008)

La terapia con GH permette di ottenere buoni risultati durante lo sviluppo in differenti regioni cranio-cefaliche con maggiore effetto se il trattamento è iniziato in giovane età. (Van Erum R et al., 1997)

I principali risultati ottenuti con la somministrazione del GH sono:

- diminuzione della convessità del viso (Bevis RR et al., 1977)
- aumento notevole della crescita del ramo mandibolare per apposizione di cartilagine al condilo e/o per apposizione di osso nel bordo inferiore della mandibola (per effetto anabolico del GH sul massetere e sul muscolo pterigoideo medio) (Peltomäki T, 2007)
- accelerazione della crescita totale della mandibola e dell'altezza inferiore del viso (ANS-Me) fino a normalizzazione completa
- minimo miglioramento della lunghezza della base cranica (Poole AE et al., 1982)
- rotazione anteriore della mandibola
- scivolamento anteriore della mandibola rispetto alla base cranica. (Kjellberg H and Wikland KA, 2007)

Secondo Funatso, i bambini che ricevono terapia sostitutiva con GH per un lungo periodo di tempo (più di 2 anni) mostrano un'aumentata crescita dello scheletro cranio-facciale, in particolare del mascellare e del ramo mandibolare. L'autore, comparando le caratteristiche dei pazienti trattati a breve e a lungo termine con quelle dei pazienti non trattati, evidenzia che il GH: accelera lo sviluppo cranio-facciale migliorando il profilo del viso e l'occlusione; esercita i suoi effetti in particolare nei siti con ossificazione

encondrale, accelerando la crescita della cartilagine condiloidea; esercita scarsi effetti sulla crescita ossea intramembranosa. (Funatsu M et al., 2006)

Il trattamento con GH, se effettuato in tempi e a dosi corrette, ha una influenza favorevole sul pattern di crescita cranio-facciale senza provocare caratteristiche acromegaliche. (Kjellberg H, Wikland KA, 2007)

Capitolo 3

MATERIALI E METODI

3.1 TIPOLOGIA DEI PAZIENTI

3.1.1 GRUPPO DI STUDIO

Il gruppo di studio iniziale era costituito da 14 pazienti affetti da SN, 5 femmine e 9 maschi, di età compresa tra 4 e 19 anni (età media = 10,9 anni) selezionati secondo i seguenti criteri: assenza di estrazioni dentali e mai sottoposti a trattamento ortodontico.

I pazienti, residenti in varie località d'Italia, afferiscono presso l'Ambulatorio di Malattie Rare, Sindromologia e Auxologia del Dipartimento della Salute della Donna, del Bambino e dell'Adolescente del Policlinico Universitario-Ospedaliero S.Orsola-Malpighi di Bologna e sono stati inviati per consulenza odontoiatrica al Servizio di Assistenza Odontoiatrica per Disabili del dipartimento di Scienze Odontostomatologiche dell'Università di Bologna.

Dei 14 pazienti, 4 non hanno proseguito lo studio:

- 2 per preferenza da parte della famiglia di proseguire la valutazione e l'eventuale trattamento presso un odontoiatra nella città di residenza;
- 2 per assenza di collaborazione (un bambino di 4 anni e una ragazza con grave ritardo mentale).

Il gruppo di studio risulta quindi costituito da 10 pazienti, 3 femmine e 7 maschi, di età compresa tra i 6 e i 17 anni (età media = 10,36 anni).

Ai genitori dei pazienti ed ai pazienti in età adolescenziale, dopo aver fornito ampie ed adeguate informazioni sugli obiettivi dello studio e sulle indagini da effettuare, è stato richiesto il consenso informato all'esecuzione delle indagini e al trattamento dei dati a scopo di ricerca.

3.1.2 GRUPPI DI CONTROLLO

Sono stati utilizzati due gruppi di controllo.

Il gruppo di controllo n. 1 è costituito da 27 soggetti con anamnesi medica negativa, 12 femmine e 15 maschi, di età compresa tra i 6 e i 15 anni (età media = 10,45 anni), afferenti a strutture odontoiatriche pubbliche e private, già in possesso di Ortopantomografia (OPT) e di Teleradiografie latero-laterali (TLL), scelti secondo i seguenti criteri di selezione: -I classe dentale, -overjet e overbite compresi tra 1 e 4 mm, -presenza di problemi ortodontici minimi (affollamento dentale, rotazioni dentali), -assenza di estrazioni dentali, -assenza di precedente trattamento ortodontico.

Ai genitori dei pazienti ed ai pazienti in età adolescenziale sono state fornite ampie ed adeguate informazioni sugli obiettivi dello studio e sull'utilizzo delle indagini precedentemente eseguite ed è stato richiesto il consenso informato al trattamento dei dati per scopo di ricerca.

Il gruppo di controllo n.2, ottenuto dallo studio di Redman et al. sulle misure palatali standard, è costituito da 1098 soggetti con anamnesi medica negativa, 523 femmine e 575 maschi, di età compresa tra i 6 e i 18 anni (età media=12,16 anni). (Redman RS, 1966)

3.2 INDAGINI ESEGUITE

Nei pazienti del gruppo studio sono stati eseguiti:

- esame obiettivo extra ed intra orale
- foto iniziali del volto e del cavo orale
- esami radiografici: OPT e TLL
- impronte delle arcate dentarie.

I pazienti del gruppo di controllo avevano già eseguito in precedenza esami radiografici quali OPT e TLL.

3.2.1 ESAME OBIETTIVO EXTRA ED INTRAORALE

L'esame obiettivo extraorale è stato effettuato al fine di rilevare la presenza di asimmetrie del volto e/o del collo, tumefazioni della cute, anomalo colore e aspetto della pelle, anomalie nei linfonodi cervicali e nelle ghiandole salivari.

L'esame obiettivo intraorale è stato effettuato al fine rilevare la presenza di anomalie delle labbra, della mucosa labiale ed intraorale, delle gengive e dei denti, è stata inoltre rilevata la formula dentaria del paziente.

3.2.2 FOTO DEL VOLTO E DEL CAVO ORALE

Sono state eseguite con macchina fotografica digitale

- foto extraorali: frontale del volto, frontale con sorriso, profili destro e sinistro, terzo medio del viso
- foto intraorali: frontale in occlusione, laterali destra e sinistra in occlusione, arcate superiore ed inferiore, overjet.

3.2.3 ESAMI RADIOGRAFICI

Sono state eseguite OPT e TLL presso il Reparto di Radiologia del Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche dell'Università di Bologna.

L'OPT è una metodica di screening che consente la valutazione dello status dentario, dei mascellari, dei processi alveolari e delle articolazioni temporo-mandibolari. E' una tecnica radiografica extraorale che associa due principi tecnici: la radiografia a fessura e la zonografia. Consente una scomposizione planare con morfologia grossolanamente sferica delle strutture, che vengono artificialmente allineate sul piano del radiogramma. La messa a fuoco è regolata mediante un comando di profondità. Vengono utilizzate pellicole 15x24 cm, con schermi di rinforzo. L'ingrandimento è minimizzato (mediamente si aggira sul 20%) ed è costante su tutta la pellicola.

Le OPT sono state eseguite utilizzando l'Ortopantomografo Planmeca DMAX 3 con esposizione variabile tra 54 e 120 KV, intensità di corrente elettrica variabile da 1 a 16 mA in base allo spessore della teca cranica, filtro impostato automaticamente dal programma e tempo di esposizione di massimo 17 secondi.

La TLL è un'indagine radiografica del cranio necessaria per eseguire il tracciato cefalometrico, utilizzato per la diagnosi ortodontica. La TLL evidenzia la teca cranica, le ossa nasali, il seno sfenoidale, la regione della sella turcica, la fossa cranica posteriore. Per il corretto posizionamento della testa si utilizza il cefalostato, attrezzatura che permette di posizionare il capo del paziente in modo tale che il piano di Francoforte (linea che unisce il punto più alto del condotto uditivo esterno e il punto più basso dell'orbita) risulti orizzontale e parallelo al pavimento; tale posizione deve essere rigorosamente rispettata. Il cefalostato dispone di due olive che vengono posizionate in corrispondenza dei condotti uditivi esterni, trattenendo la testa nella posizione desiderata. La TLL viene eseguita in condizione di occlusione centrica o organica massima intercuspidação. Filtrando il fascio di radiazioni si ottiene la rappresentazione del profilo cutaneo unitamente a quello delle strutture ossee. Per consentire misurazioni dirette senza calcoli di correzione, la deformazione e l'ingrandimento geometrico devono essere minimali; a questo scopo si aumenta la distanza fuoco-pellicola oltre 150 cm e si riduce al massimo quella pellicola-paziente. Per evitare artefatti da movimento, il tempo di esposizione non deve superare il secondo. (De Florio L and Ghigi G, 2001)

Le TLL sono state eseguite utilizzando il Cefalostato Planmeca DMAX 3 con esposizione variabile tra 60 e 90 KV, intensità di corrente elettrica variabile da 1 a 16 mA in base allo spessore della teca cranica, filtro impostato automaticamente dal programma e tempo di esposizione di massimo 17 secondi.

3.2.4 IMPRONTE DELLE ARCADE DENTALI

Sono state rilevate impronte delle arcate superiore ed inferiore con portaimpronte forati del commercio e alginato Orthoprint (materiale altamente elastico a presa extra rapida, tissotropico, di colore giallo e all'aroma di vaniglia per ridurre il riflesso emetico). Per lo sviluppo dei modelli di studio in gesso le impronte sono state inviate al laboratorio odontotecnico W.B. di Casalecchio di Reno (BO). Per rilevare l'occlusione è stata utilizzata cera laminata morbida Ceradent.

3.3 ANALISI DELLE ORTOPANTOMOGRAFIE

Le OPT sono state esaminate allo scopo di evidenziare la presenza di anomalie dentarie di numero di denti permanenti; non sono valutati i germi dei terzi molari in quanto nei pazienti più giovani potrebbero non essere ancora formati.

3.4 TRACCIATI CEFALOMETRICI

Il tracciato cefalometrico è un disegno schematico sulla Teleradiografia del cranio. L'esecuzione del tracciato, storicamente disegnato manualmente per trasparenza su carta all'acetato mediante transilluminazione al difanoscopio, richiede molto tempo e per ovviare a questo limite è stato sviluppato un metodo di analisi cefalometrica automatizzato computerizzato. (De Florio L and Ghigi G, 2001)

Il metodo computerizzato prevede che sull'immagine radiografica, immessa nel computer tramite scanner (se stampata) o salvata (se su supporto rigido sorgente), sul monitor vengono identificati manualmente con un mouse i punti di repere. Immessi i dati richiesti, il computer esegue l'analisi cefalometrica calcolando angoli e distanze.

In questo studio è stato utilizzato il software NemoChep-Nemotec della Dentaurum Italia. Le fasi di utilizzo del programma sono:

1. inserimento dei dati del paziente (nome, cognome, data di nascita, genere)
 2. caricamento dell'immagine radiografica da studiare
 3. calibrazione dell'immagine radiografica tramite strumento del software.
- (Figura 3.1)

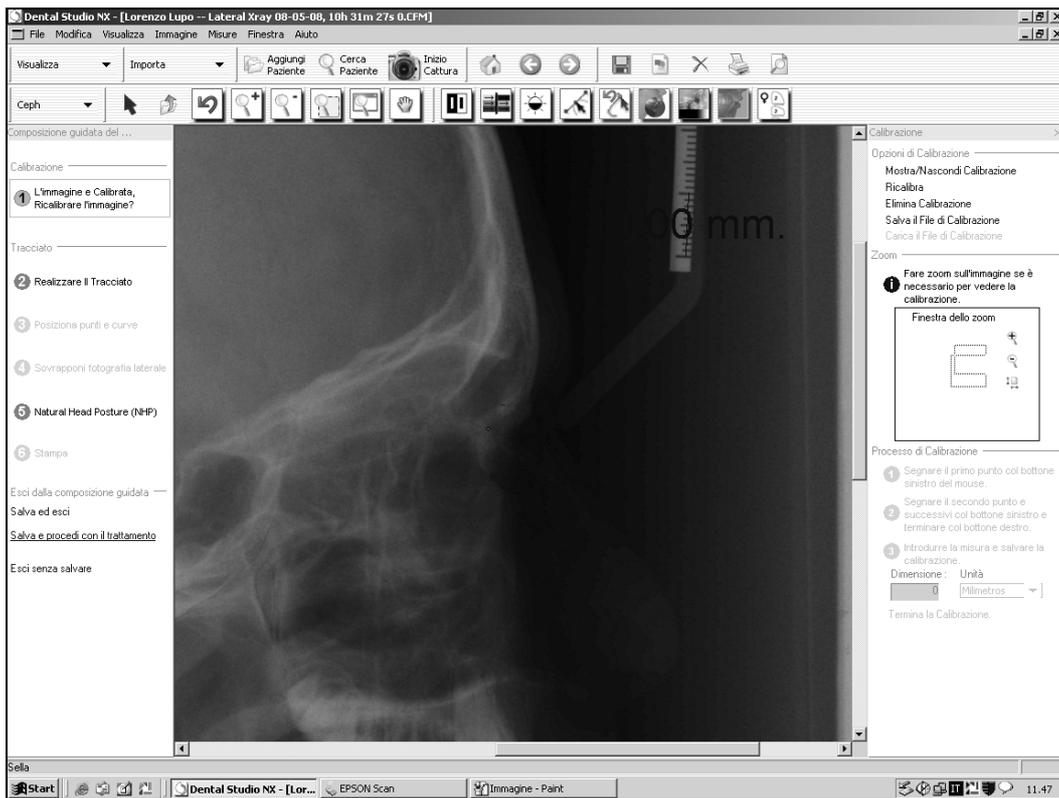


Figura 3.1: Calibrazione dell'immagine

4. scelta del tipo di analisi cefalometrica; in questo studio secondo la tecnica MBT di McLaughlin, Bennet e Trevisi
5. identificazione dei punti anatomici richiesti dal software (Figura 3.2-3.3)



Figura 3.2: Identificazione manuale dei punti anatomici

- A (punto Subspinale): punto più arretrato della concavità anteriore del mascellare, tra la spina nasale anteriore e l'osso alveolare
- APOcc (punto anteriore del piano occlusale): punto medio dell'overbite degli incisivi in occlusione
- Ar (punto Articolare): punto di intersezione del Basion Occipitale con il margine posteriore del collo del condilo
- B (punto Sopramentale): punto di massima concavità della sinfisi mandibolare, in prossimità dell'apice dell'incisivo inferiore
- Ba (Basion): punto mediano sul bordo anteriore del forame occipitale
- Gn (Gnation): punto di intersezione del piano facciale con il piano mandibolare
- Go (Gonion): punto d'intersezione del piano mandibolare con la linea tangente al bordo distale del ramo mandibolare

- Iia (apice dell'incisivo inferiore): punto dell'apice radicolare dell'incisivo centrale inferiore più vestibolare
- Iii (margine dell'incisivo inferiore): margine incisale dell'incisivo centrale inferiore più vestibolare
- Isa (apice dell'incisivo superiore): punto dell'apice dell'incisivo centrale superiore più vestibolare
- Isi (margine dell'incisivo superiore): margine incisale dell'incisivo centrale superiore più vestibolare
- Me (Menton): punto mediano più basso del bordo inferiore della sinfisi mandibolare
- N (Nasion): punto più anteriore e superiore della sutura fronto-nasale
- Or (Orbitale): punto più basso del pavimento dell'orbita oculare in corrispondenza della congiunzione con il margine orbitario esterno
- Pm (Sopra Pogonion): punto situato sul bordo anteriore della sinfisi tra il Pogonion e il punto B, dove la curvatura da concava diviene convessa
- Pog (Pogonion): punto più sporgente del bordo anteriore della sinfisi mandibolare
- Po (Porion): punto più alto del meato uditivo esterno
- PPOcc (punto posteriore del piano oclusale): punto più distale di contatto dei molari più posteriori in occlusione
- Pt (Pterigoideo): punto di giunzione tra il bordo inferiore del canale del foro grande rotondo e del bordo posteriore della fessura pterigo-mascellare
- Sella (S): punto situato al centro della fossa pituitaria (sella turcica)
- Sna (Spina Nasale Anteriore): estremità anteriore del palato osseo sul piano mediano
- Snp (Spina Nasale Posteriore): punto estremo posteriore del palato osseo. (Athanasios E Athanasiou, 2000)

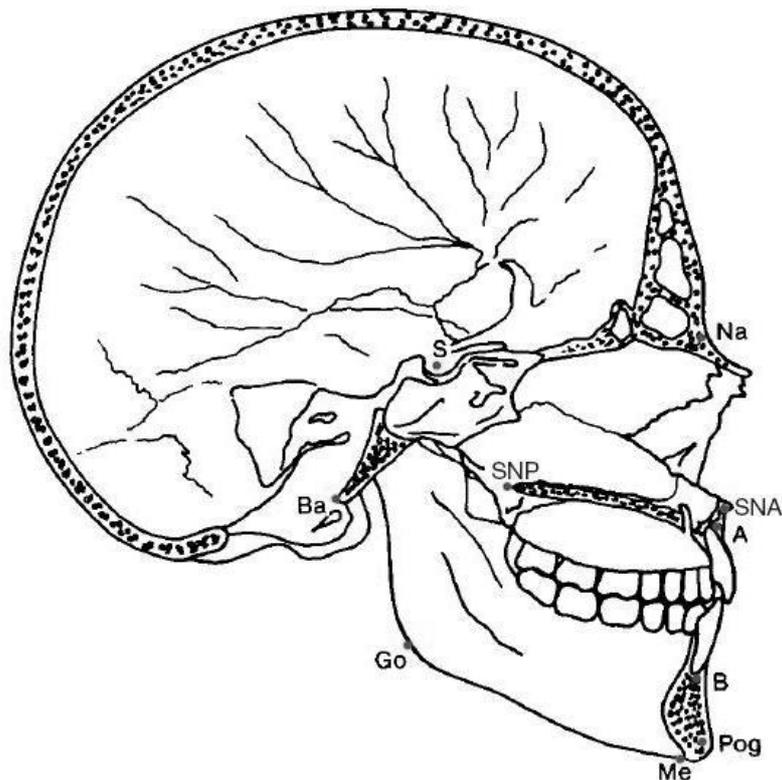


Figura 3.3: Rappresentazione grafica di alcuni punti anatomici d'interesse (Proffit William R and Fields Henry W, 2004)

6. analisi computerizzata MBT di angoli e linee i cui risultati sono forniti in gradi per gli angoli e in mm per le misure lineari. (Fortini A, Luppoli M, 1999; Athanasios E Athanasiou, 2000)

3.4.1 ANALISI CEFALOMETRICA SECONDO LA TECNICA MBT

L'analisi MBT fornisce misure scheletriche verticali e orizzontali e misure dentali.

Le misure scheletriche verticali sono (Figura 3.4):

- SN/GoGn: angolo formato dall'incontro del piano della base cranica (S-N) e il piano mandibolare (Go-Gn); valore medio standard $32^{\circ} \pm 3$; se aumentato indica divergenza aumentata; se diminuito indica divergenza diminuita;

- Angolo FMA: angolo formato dall'incontro del piano di Francoforte (Po-Or) e il piano mandibolare (Go-Gn); valore medio standard $26^{\circ}\pm 2$; se aumentato indica divergenza aumentata, se diminuito indica divergenza diminuita;
- SnaSnp/GoGn: angolo formato tra il piano bispinale (Sna-Snp) e il piano mandibolare (Go-Gn); valore medio standard $28^{\circ}\pm 2$; se aumentato indica tendenza a morso aperto scheletrico; se diminuito indica tendenza a morso profondo scheletrico.

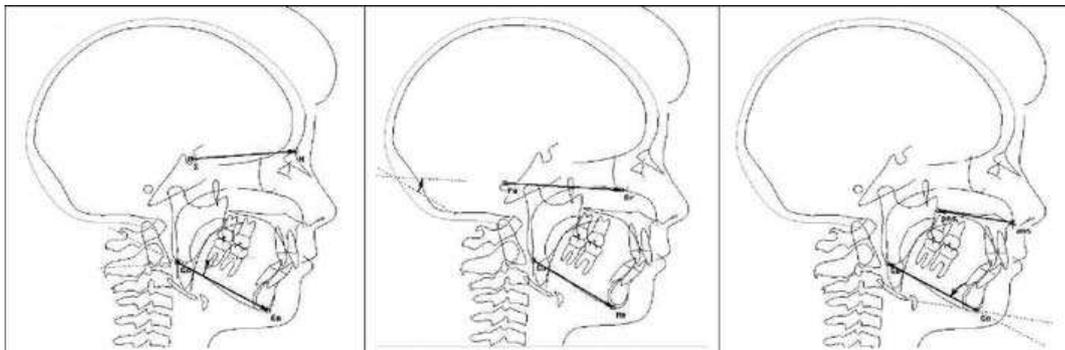


Figura 3.4: Misure scheletriche verticali. In ordine da sinistra: angolo SN/GoGn, angolo FMA, angolo SnaSnp/GoGn

Le misure scheletriche orizzontali sono (Figura 3.5):

- ANB: relazione reciproca del mascellare e della mandibola; ottenuto dalla differenza tra SNA e SNB; valore medio standard $2^{\circ}\pm 2$; se aumentato la mandibola ha relazione distale rispetto alla mascella; se diminuito la mandibola ha relazione mesiale rispetto alla mascella;
- SNA: posizione del mascellare superiore rispetto alla base cranica; valore medio standard $82^{\circ}\pm 2$; se aumentato, mascellare pro gnatico; se diminuito, mascellare retro gnatico;
- SNB: posizione della mandibola rispetto alla base cranica; valore medio standard $78^{\circ}\pm 2$; se aumentato, mandibola prognatica; se diminuito, mandibola retro gnatica;

- $A^{\perp}Na-FR$: distanza del punto A rispetto alla perpendicolare al piano di Francoforte (Po-Or) passante per N; valore medio standard 0 o coincidente; se aumentata protrusione del mascellare superiore (probabile II classe); se diminuita retrusione del mascellare superiore (probabile III classe);
- $Pg^{\perp}Na-FR$: distanza del punto Pg rispetto alla perpendicolare al piano di Francoforte (Po-Or) passante per N; valore medio standard -4mm; se aumentata protrusione del corpo mandibolare (probabile III classe); se diminuita retrusione del corpo mandibolare (probabile II classe);
- Indice di Wits: relazione reciproca del mascellare e della mandibola, proiezione del punto A e del punto B sul piano occlusale; valore medio standard $-1mm \pm 1$; se aumentato mandibola in relazione distale rispetto alla mascella (II classe scheletrica); se diminuito mandibola in relazione mesiale rispetto alla mascella (III classe scheletrica).

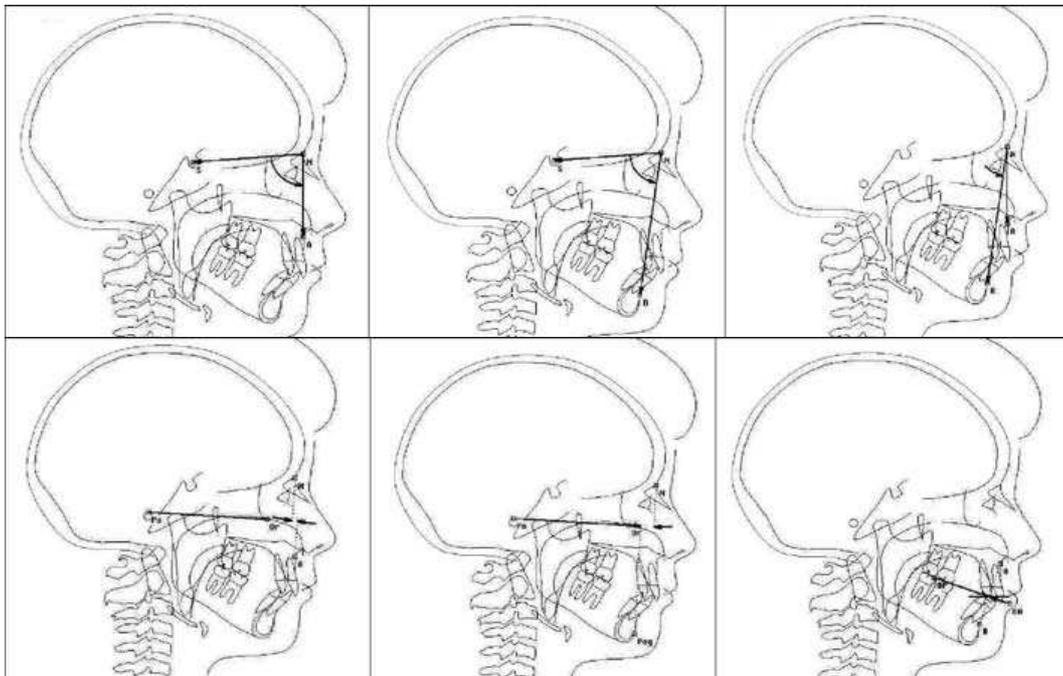


Figura 3.5: Misure scheletriche orizzontali. In ordine da in alto a sinistra: angolo SNA, angolo SNB, angolo ANB, distanza $A^{\perp}Na-FR$, distanza $Pg^{\perp}Na-FR$, Indice di Wits

Le misure dentali sono (Figura 3.6):

- A1-APog: distanza dell'incisivo superiore dalla linea A-Pog; valore medio standard 5 mm; se aumentata protrusione incisivo superiore; se diminuita retrusione incisivo superiore;
- B1-APog: distanza dell'incisivo inferiore dalla linea A-Pog; valore medio standard 2mm; se aumentata protrusione incisivo inferiore; se diminuita retrusione incisivo inferiore;
- UI: angolo formato dall'incontro dell'asse dell'incisivo superiore e il piano bispinale; valore medio standard 110°; se aumentato vestibolo-versione dei frontali superiori; se diminuito palatoversione dei frontali superiori;
- IncInf/GoGn: angolo formato dall'incontro dell'asse incisivo inferiore e il piano mandibolare (Go-Gn); valore medio standard 95°; se aumentato vestiboloversione dei frontali inferiori; se diminuito linguoversione dei frontali inferiori.

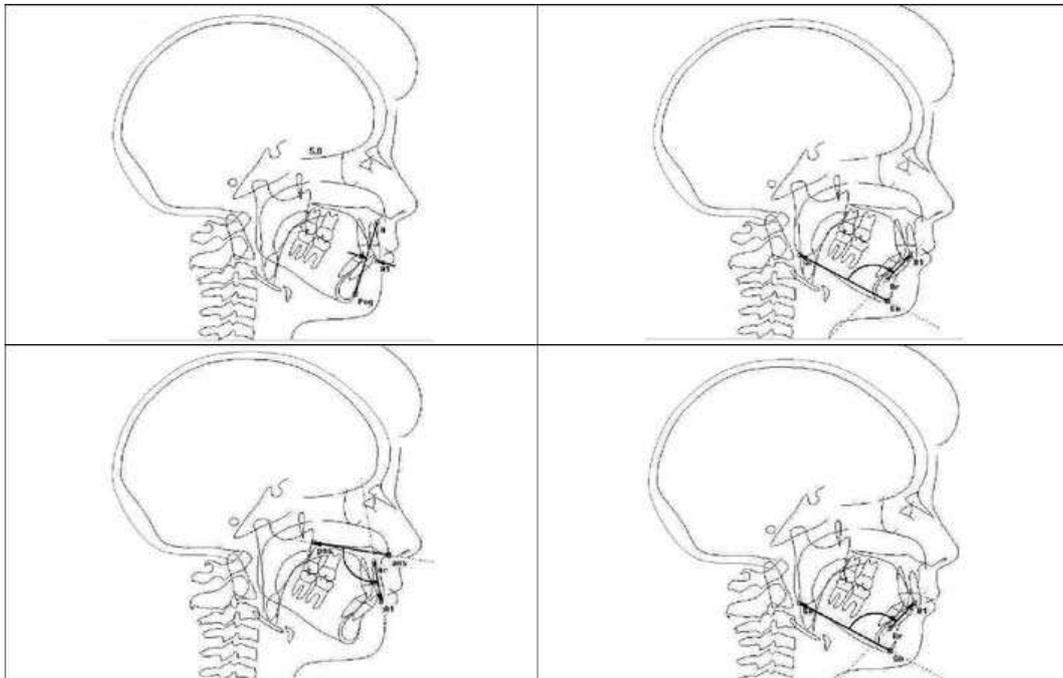


Figura 3.6: Misure dentali. In ordine da in alto a sinistra: distanza A1-APog, , distanza B1-APog, angolo UI, angolo IncInf/GoGn

Al termine dell'esame cefalometrico sulle TLL, i valori numerici ottenuti vengono riportati in una tabella Excel per poi essere sottoposti all'analisi statistica, utilizzando il rispettivo gruppo di controllo.

3.5 ANALISI DEI MODELLI DI STUDIO

Sui modelli di studio dell'arcata superiore sono misurate le dimensioni palatali: ampiezza ed altezza del palato (Figura 3.7).

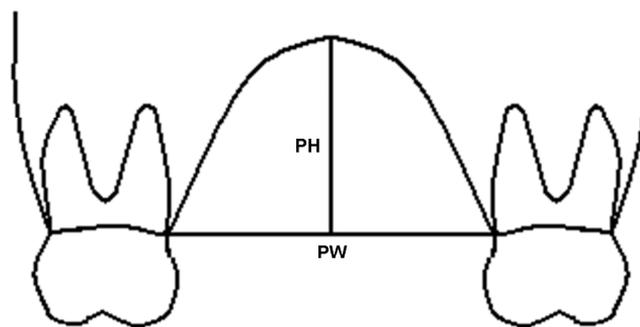


Figura 3.7: Dimensioni palatali: altezza (PH) e ampiezza palatale (PW)

L'ampiezza palatale (PW - Palatal Width) è la distanza tra i primi molari mascellari a livello del bordo cervicale.

L'altezza palatale (PH - Palatal Height) è la distanza perpendicolare tra la linea mediana del palato e la linea che congiunge i primi molari mascellari a livello del bordo cervicale. (Redman RS et al., 1966)

Le misurazioni hanno precisione al millimetro e sono espresse in mm.

Su queste misure viene calcolato l'indice palatale secondo la formula $(PH/PW) \%$. L'indice palatale è una rappresentazione della morfologia del palato del paziente; può essere comparato con l'indice palatale medio di pazienti della stessa età per individuare variazioni dalla media.

Per la misurazione delle dimensioni palatali, utilizzando i modelli di studio dell'arcata superiore, alginato Orthoprint, taglierino e righello millimetrato, sono state seguite le fasi operative:

1. miscelazione dell'alginato
2. colatura dell'alginato all'interno del palato dei modelli di studio (Figura 3.8)
3. rimozione dell'alginato dai modelli di studio (Figura 3.9)
4. sezione dell'impronta, con taglierino, a livello del bordo cervicale dei primi molari superiori in corrispondenza del solco linguale
5. misurazione di PH e PW con righello millimetrato
6. calcolo dell'indice palatale $(PH/PW)\%$.

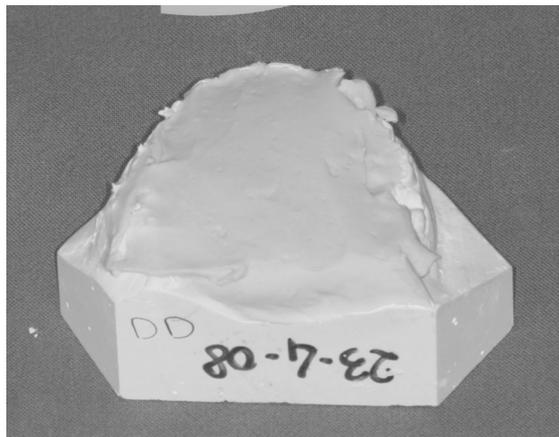


Figura 3.8: Alginato all'interno del palato di un modello di studio

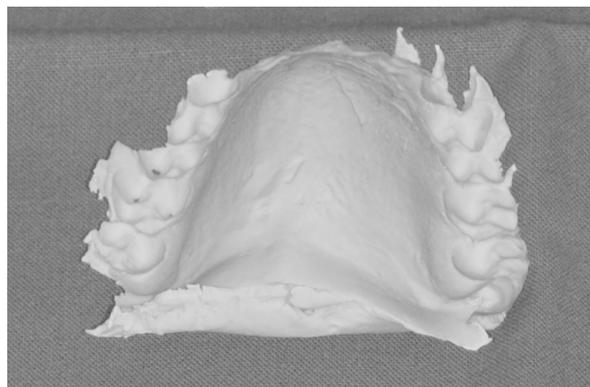


Figura 3.9: Copia in negativo del palato di un modello di studio

I valori numerici ottenuti, riportati in una tabella Excel, sono sottoposti ad analisi statistica, utilizzando il rispettivo gruppo di controllo.

3.6 ANALISI STATISTICA

Per ogni singolo carattere è calcolata la media (M) e la deviazione standard (DS) secondo le formule:

$$M = \bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \qquad DS = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

Ogni M del gruppo di studio è confrontata con la corrispondente media del gruppo di controllo.

Per l'analisi statistica è utilizzato il test statistico della differenza tra due medie, quella del gruppo di studio e quella del gruppo di controllo, secondo la formula:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{DS \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

\bar{x}_1 = media del gruppo di studio
 \bar{x}_2 = media del gruppo di controllo
 n_1 = individui del gruppo di studio
 n_2 = individui del gruppo di controllo

La formula rappresenta una variabile t di Student con n_1+n_2-2 gradi di libertà. La distribuzione t-Student è a forma di campana con una dispersione maggiore rispetto alla normale standardizzata; esiste un'intera famiglia di distribuzioni t in funzione dei gradi di libertà (g.d.l.); la distribuzione t tende a convergere con la distribuzione normale quando i g.d.l. aumentano, fino a coincidere con g.d.l. all'infinito.

Procedure per l'applicazione del test t-Student:

- definire l'ipotesi nulla da sottoporre a verifica; nel nostro caso l'ipotesi nulla consiste nel supporre che la media della popolazione affetta dalla SN non sia diversa dalla media della popolazione non portatrice di tale sindrome
- scegliere il livello di significatività α del test, che indica la probabilità di commettere un errore di I specie, ossia di rifiutare l'ipotesi nulla quando è vera

- determinare, tramite la lettura della specifica tabella, la regione di accettazione dell'ipotesi nulla, rispetto ai g.d.l. e ad α
- determinare la t Student secondo la formula sopra indicata
- definire se il test è significativo o non significativo.

Se il valore di t calcolato è compreso nella regione di accettazione si accetta per vera l'ipotesi nulla dell'eguaglianza delle due medie ed il test è non significativo.

Se il valore di t calcolato è esterno alla regione di accettazione si rifiuta l'ipotesi nulla ed il test è significativo.

In questo studio, come si è detto, l'ipotesi nulla sottoposta a verifica è che sia nulla la differenza tra le medie relative alla popolazione affetta da SN e alla popolazione non affetta da tale sindrome, cosicché se il test risulta non significativo un'eventuale differenza riscontrata tra le medie del gruppo di studio e del gruppo di controllo è da considerare di natura accidentale, conseguente alla casualità che è insita nel campionamento e non è attribuibile alla SN. Qualora il valore calcolato del test cadesse all'esterno della regione di accettazione dell'ipotesi nulla allora il test risulterebbe significativo e verrebbe rifiutata l'ipotesi nulla con ciò ammettendo di ritenere che la differenza tra le due medie non sia di natura accidentale ma sia viceversa attribuibile alla presenza della SN.

Capitolo 4

RISULTATI

4.1 RISULTATI DEL GRUPPO DI STUDIO

L'esame obiettivo extraorale del gruppo di studio non ha rilevato la presenza di asimmetrie del volto e del collo, di tumefazioni della cute, di anomalie di colore e di aspetto della pelle, di anomalie dei linfonodi cervicali e delle ghiandole salivari.

L'esame obiettivo intraorale non ha rilevato la presenza di anomalie delle labbra, della mucosa labiale ed intraorale; tutti i pazienti affetti da SN hanno mostrato gengivite marginale lieve o moderata associata a presenza di placca dentale; 3 pazienti erano in dentizione decidua, 4 in dentizione mista e 3 in dentizione permanente; in un paziente è stata rilevata la presenza di un dente deciduo soprannumerario in posizione 52.

L' OPT e la TLL sono state eseguite su tutti i 10 pazienti. Dall'analisi delle OPT è risultata l'agenesia di un dente permanente in posizione 42; non sono stati presi in considerazione i terzi molari. Dall'analisi delle TLL sono risultati i valori cefalometrici illustrati nella Tabella 4.1:

N°	UI	A_I Na- FR	SNA	Pg_I Na- FR	FMA	SNB	B1-Apog
1	103	8,8	81,8	8,8	22,6	77	5,1
2	105	3,3	76,9	-4,4	30	72,1	0,8
3	102	-0,3	84,3	-1,7	24,6	82,5	1,6
4	115,8	5,4	85,2	-3,3	29,2	76,8	0,3
5	121,9	-8,4	67,2	-20,8	36,1	66,3	6
6	104,1	4,7	85,3	-7,8	35,6	79,5	1,5
7	110,2	-1,5	80,7	-13,5	33,9	76,4	5,6
8	104,3	-4,1	75,6	-20,1	34,1	69	1,9
9	107,1	-2,7	81,9	-15,1	34,6	76,2	-0,1
10	99,3	1,2	78,8	-7,6	30	73	-0,8

N°	ANB	A1-Apog	Sna-Snp/Go-Gn	S-N/Go-Gn	IncInf/Go-Gn	IndiceWits
1	4,8	4,6	33,8	39,7	100,1	1,4
2	4,8	4,1	35,3	43,5	83,1	-1,8
3	1,8	3,1	22,8	26,1	100,8	0,2
4	8,4	5,9	26	36,5	97,7	3,9
5	0,9	5,9	22,8	47,3	103,6	-1,8
6	5,8	4,8	38	43,2	86,7	1
7	4,3	7,9	31,8	39,3	93,9	0,2
8	6,6	6,9	32,9	42	98,8	4,6
9	5,7	7,4	32,8	36,1	91,3	2,7
10	5,8	2	24,4	38,8	90	0,4

Tabella 4.1: valori cefalometrici dei pazienti appartenenti al gruppo di studio

Le impronte delle arcate dentarie sono state eseguite su 9 pazienti su 10 per mancanza di collaborazione da parte di un ragazzino di 13,3 anni.

Dall'analisi dei modelli di studio dell'arcata dentaria superiore sono risultati i valori illustrati nella Tabella 4.2:

N°	PW	PH	(PH/PW)%
1	25	11	44
2	29	12	41,38
3	35	16	45,71
4	32	12	37,50
5	31	14	45,16
6	29	9	31,03
7	27	15	55,56
8	29	9	31,03
9	35	12	34,29

Tabella 4.2: valori palatali dei pazienti appartenenti al gruppo di studio

Di seguito sono descritti i 10 casi clinici.

Caso clinico 1, BM

Genere: F

Età anagrafica: 7,2 anni

Dentizione: decidua

Formula dentaria:

55 54 53 52 51 61 62 63 64 65

85 84 83 82 81 71 72 73 74 75

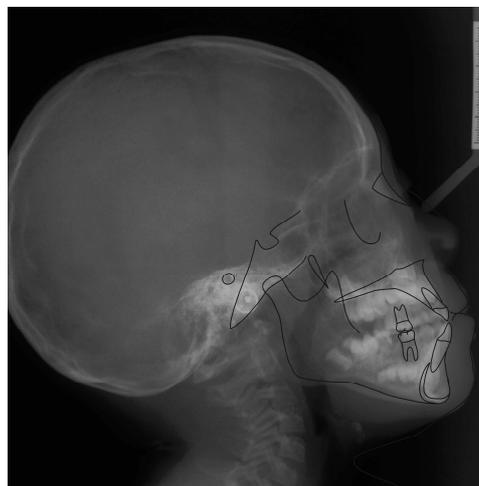
Analisi OPT:

anomalie dentarie assenti

Analisi TLL – tracciato cefalometrico:

UI	A_I_Na- FR	SNA	Pg_I_Na- FR	FMA	SNB	B1-Apog
103	8,8	81,8	8,8	22,6	77	5,1

ANB	A1-Apog	Sna- Snp/Go-Gn	S-N/Go-Gn	IncInf/Go- Gn	Indice Wits
4,8	4,6	33,8	39,7	100,1	1,4



Analisi modelli:

ampiezza palatale 25mm

altezza palatale 11mm

indice palatale 44%

Caso clinico 2, BG

Genere: F

Età anagrafica: 6,3 anni

Dentizione: decidua

Formula dentaria:

55 54 53 52 51 61 62 63 64 65

85 84 83 82 81 71 72 73 74 75

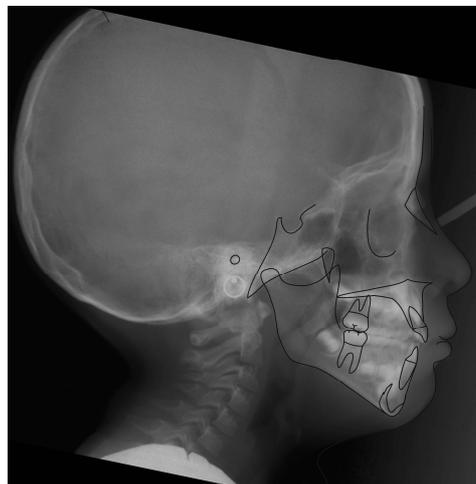
Analisi OPT:

anomalie dentarie assenti

Analisi TLL – tracciato cefalometrico:

UI	A_I_Na- FR	SNA	Pg_I_Na- FR	FMA	SNB	B1-Apog
105	3,3	76,9	-4,4	30	72,1	0,8

ANB	A1-Apog	Sna- Snp/Go-Gn	S-N/Go-Gn	IncInf/Go- Gn	Indice Wits
4,8	4,1	35,3	43,5	83,1	-1,8



Analisi modelli:

ampiezza palatale 29mm

altezza palatale 12mm

indice palatale 41,38%

Caso clinico 3, BS

Genere: M

Età anagrafica: 17,4 anni

Dentizione: permanente

Formula dentaria:

17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27

47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37

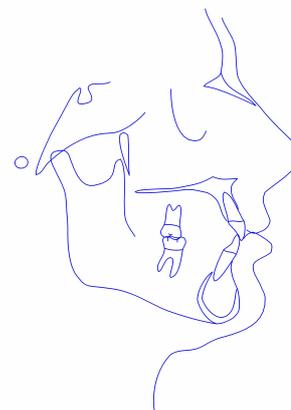
Analisi OPT:

anomalie dentarie assenti

Analisi TLL – tracciato cefalometrico:

UI	A_I_Na- FR	SNA	Pg_I_Na- FR	FMA	SNB	B1-Apog
102	-0,3	84,3	-1,7	24,6	82,5	1,6

ANB	A1-Apog	Sna- Snp/Go-Gn	S-N/Go-Gn	IncInf/Go- Gn	Indice Wits
1,8	3,1	22,8	26,1	100,8	0,2



Analisi modelli:

ampiezza palatale 35mm

altezza palatale 16mm

indice palatale 45,71%

Caso clinico 4, CL

Genere: M

Età anagrafica: 15,2 anni

Dentizione: permanente

Formula dentaria:

17 16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26 27

47 46 45 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37

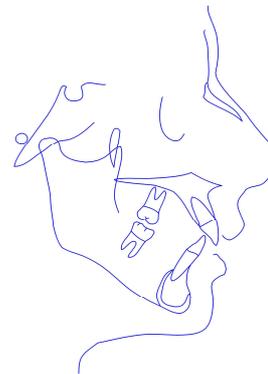
Analisi OPT:

anomalie dentarie assenti

Analisi TLL – tracciato cefalometrico:

UI	A_I_Na- FR	SNA	Pg_I_Na- FR	FMA	SNB	B1-Apog
115,8	5,4	85,2	-3,3	29,2	76,8	0,3

ANB	A1-Apog	Sna- Snp/Go-Gn	S-N/Go-Gn	IncInf/Go- Gn	Indice Wits
8,4	5,9	26	36,5	97,7	3,9



Analisi modelli:

ampiezza palatale 32mm

altezza palatale 12mm

indice palatale 37,5%

Caso clinico 5, DD

Genere: M

Età anagrafica: 10 anni

Dentizione: mista

Formula dentaria:

16 55 54 53 12 11 21 22 63 64 65 26

46 85 84 83 42 41 31 32 73 74 75 36

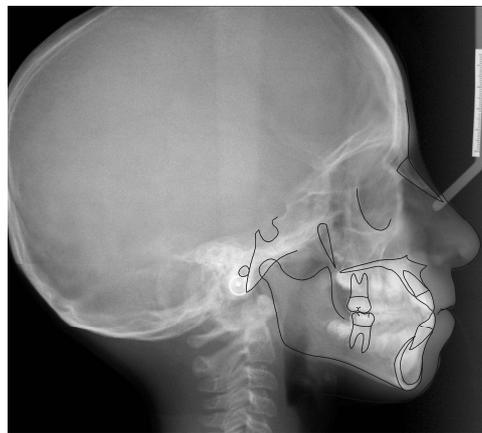
Analisi OPT:

anomalie dentarie assenti

Analisi TLL – tracciato cefalometrico:

UI	A_I_Na- FR	SNA	Pg_I_Na- FR	FMA	SNB	B1-Apog
121,9	-8,4	67,2	-20,8	36,1	66,3	6

ANB	A1-Apog	Sna- Snp/Go-Gn	S-N/Go-Gn	IncInf/Go- Gn	Indice Wits
0,9	5,9	22,8	47,3	103,6	-1,8



Analisi modelli:

ampiezza palatale 31mm

altezza palatale 14mm

indice palatale 45,16%

Caso clinico 6, EL

Genere: M

Età anagrafica: 5,6 anni

Dentizione: decidua

Formula dentaria:

55 54 53 52 52 51 61 62 63 64 65

85 84 83 82 81 71 72 73 74 75

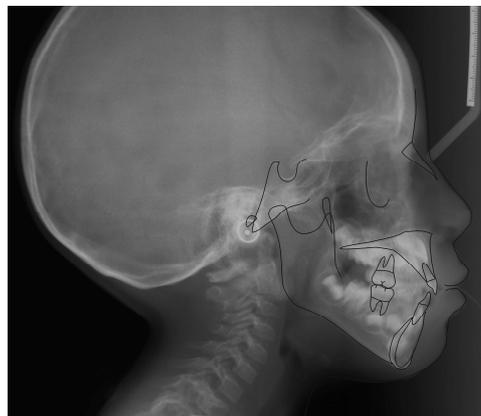
Analisi OPT:

presenza di dente deciduo sovranumerario in posizione 52

Analisi TLL – tracciato cefalometrico:

UI	A_I_Na- FR	SNA	Pg_I_Na- FR	FMA	SNB	B1-Apog
104,1	4,7	85,3	-7,8	35,6	79,5	1,5

ANB	A1-Apog	Sna- Snp/Go-Gn	S-N/Go-Gn	IncInf/Go- Gn	Indice Wits
5,8	4,8	38	43,2	86,7	1



Analisi modelli:

ampiezza palatale 29mm

altezza palatale 9mm

indice palatale 31,03%

Caso clinico 7

Iniziali: MM

Genere: M

Età anagrafica: 13,3 anni

Dentizione: permanente

Formula dentaria:

16 15 14 13 12 11 21 22 23 24 25 26
47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37

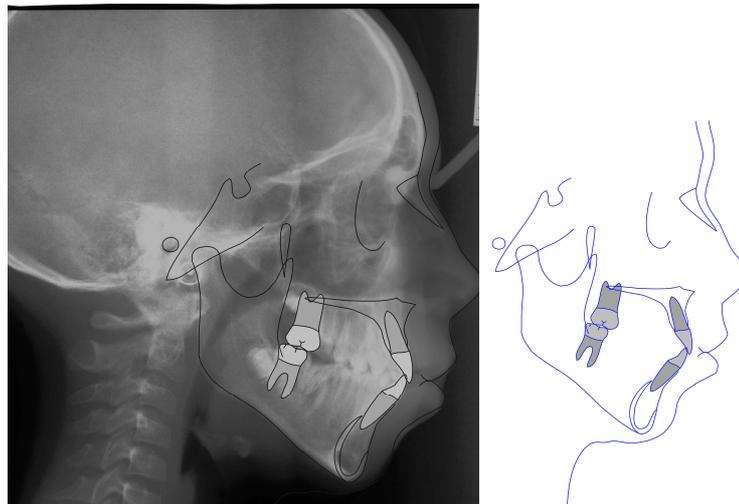
Analisi OPT:

anomalie dentarie assenti

Analisi TLL – tracciato cefalometrico:

UI	A_I_Na- FR	SNA	Pg_I_Na- FR	FMA	SNB	B1-Apog
110,2	-1,5	80,7	-13,5	33,9	76,4	5,6

ANB	A1-Apog	Sna- Snp/Go-Gn	S-N/Go-Gn	IncInf/Go- Gn	IndiceWits
4,3	7,9	31,8	39,3	93,9	0,2



Modelli non eseguiti per mancanza di collaborazione

Caso clinico 8, PA

Genere: F

Età anagrafica: 10 anni

Dentizione: mista

Formula dentaria:

16 55 14 53 12 11 21 22 63 24 65 26

46 85 84 83 42 41 31 32 73 34 75 36

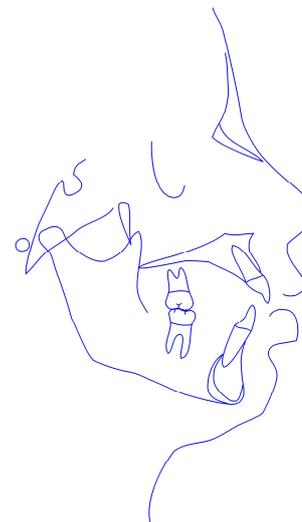
Analisi OPT:

anomalie dentarie assenti

Analisi TLL – tracciato cefalometrico:

UI	A_I_Na- FR	SNA	Pg_I_Na- FR	FMA	SNB	B1-Apog
104,3	-4,1	75,6	-20,1	34,1	69	1,9

ANB	A1-Apog	Sna- Snp/Go-Gn	S-N/Go-Gn	IncInf/Go- Gn	Indice Wits
6,6	6,9	32,9	42	98,8	4,6



Analisi modelli:

ampiezza palatale 27mm

altezza palatale 15mm

indice palatale 55,55%

Caso clinico 9, PL

Genere: M

Età anagrafica: 8 anni

Dentizione: mista

Formula dentaria:

16 55 54 53 11 21 63 64 65 26

46 85 84 83 42 41 31 32 72 73 74 75 36

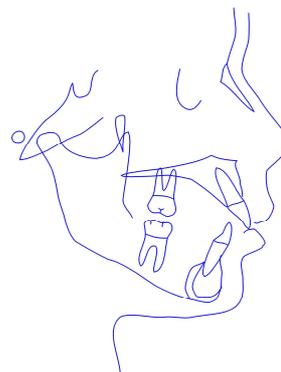
Analisi OPT:

anomalie dentarie assenti

Analisi TLL – tracciato cefalometrico:

UI	A_I_Na- FR	SNA	Pg_I_Na- FR	FMA	SNB	B1-Apog
107,1	-2,7	81,9	-15,1	34,6	76,2	-0,1

ANB	A1-Apog	Sna- Snp/Go-Gn	S-N/Go-Gn	IncInf/Go- Gn	Indice Wits
5,7	7,4	32,8	36,1	91,3	2,7



Analisi modelli:

ampiezza palatale 29mm

altezza palatale 9mm

indice palatale 31,03%

Caso clinico 10, PW

Genere: M

Età anagrafica: 11

Dentizione: mista

Formula dentaria:

16 55 54 53 11 21 63 64 65 26

46 85 84 82 41 31 32 73 74 75 36

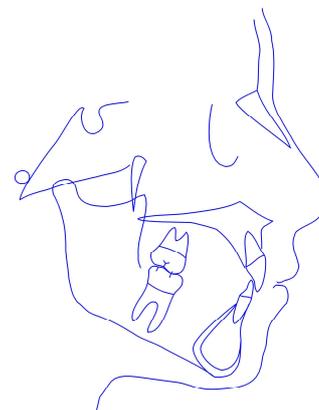
Analisi OPT:

anomalie dentarie: agenesia del 42

Analisi TLL – tracciato cefalometrico:

UI	A_I_Na- FR	SNA	Pg_I_Na- FR	FMA	SNB	B1-Apog
99,3	1,2	78,8	-7,6	30	73	-0,8

ANB	A1-Apog	Sna- Snp/Go-Gn	S-N/Go-Gn	IncInf/Go- Gn	Indice Wits
5,8	2	24,4	38,8	90	0,4



Analisi modelli:

ampiezza palatale 35mm

altezza palatale 12mm

indice palatale 34,29%

4.2 RISULTATI DEI GRUPPI DI CONTROLLO

Gruppo di controllo n.1.

Dall'analisi delle OPT è risultato che 2 pazienti su 27 presentano anomalie dentarie su denti permanenti (esclusi i terzi molari):

- agenesia di un 12 e un 22
- agenesia di un 22.

Dall'analisi delle TLL risultano i valori cefalometrici illustrati nella Tabella 4.3:

	età	UI	A_I_Na- FR	SNA	Pg_I_Na- FR	FMA	SNB
1	7,7	113,1	-4,3	85,6	-10,8	31	83,4
2	6,3	110,9	0,9	83,4	-5,4	28,1	79
3	9,4	108,5	-2,7	78,1	-8,1	29,6	74,7
4	8,5	114,2	0,2	80,3	-8,1	29,4	74,9
5	12,7	107,3	0,5	76,6	-0,1	24,4	74,3
6	8,4	116,5	-2,2	82	-8,1	24,2	79
7	8,9	110,9	-2,8	79,1	-11,9	33,5	74,8
8	11,0	114,6	8,7	83,9	5,9	24,2	80,4
9	13,9	117,2	0,9	82,1	-0,3	23	80,6
10	13,4	89,3	-2,9	77,8	-9	25,4	73,4
11	9,8	113,1	-1,3	85,1	-7,2	31,9	80,3
12	11,0	114,1	-0,7	83,2	-8,9	22,2	79,7
13	9,0	114,5	4,1	82,3	4,7	22,1	78,8
14	12,9	109,5	-5	77,5	-17,4	31,4	73
15	9,1	108,3	1,9	84	0,7	19	81
16	9,2	115,6	6,4	85	4,8	25,7	81,5
17	10,4	114,4	-0,4	82,5	-6,1	23,4	79
18	12,0	117,9	6,2	81,9	5,5	22,4	77,6
19	11,8	119	-1,3	82	-4,5	29,9	79,2
20	8,1	116,6	1,2	81,9	-2,2	31,5	78,4
21	11,2	108,1	-5,5	79,9	-10,3	28,5	78,7
22	14,1	109,1	-1,5	80,6	-11,5	34,6	75,9
23	15,2	108,8	2,8	81,6	-3,7	21,1	76,6
24	8,6	111,5	-1,4	84	-5,2	27,1	81,7
25	6,9	116,8	1,9	81,5	-5,7	23	75,9
26	13	122,4	1	83,1	7,2	21,7	86,2
27	9,8	116,4	7,6	90,5	3,9	22	84,8

	B1- Apog	ANB	A1-Apog	Sna- SnP/Go- Gn	S-N/Go- Gn	IncInf/Go- Gn	IndiceWits
1	3	2,1	5,3	27,7	26,6	94,2	-2
2	2,7	4,4	4,3	27,3	33,5	93,2	-1,8
3	0,2	3,4	6,2	29,9	35,6	93,4	-1
4	0	5,4	6,3	27,4	37	96,3	0,7
5	-0,4	2,3	4,7	27,5	36,2	88,8	1
6	1,8	3	7,6	20,6	27,2	103,8	-1,4
7	-0,1	4,3	6,5	34,7	38,3	85,1	1
8	2,7	3,5	12,3	25,8	33,5	95,5	0,2
9	4,3	1,5	6,5	21	29,2	101,6	-3,3
10	-3,2	4,4	-0,2	22,2	31,6	91,6	1,2
11	2,5	4,9	4,6	28,8	31,6	102	-0,2
12	1,7	3,6	5,9	20,3	26,4	103,9	0,3
13	0,3	3,5	2	28,5	35,8	97,2	0,5
14	1,7	4,4	6,8	28,6	37	96,5	1,9
15	0,1	2,9	3,3	17,8	24,9	99,9	-0,6
16	2,4	3,5	5,2	25,3	34,4	94,4	-2,8
17	3,6	3,5	7,6	20,7	27,5	109	-0,9
18	-0,7	4,4	5,8	23,2	32,4	100,1	0,5
19	0,1	2,7	3,5	24,1	32,7	95,2	-1,7
20	1,4	3,5	9,2	37,2	38,6	88,4	-0,2
21	0,9	1,3	5,2	30,8	30,7	94,8	-1,4
22	2,6	4,7	6,7	28,7	39,4	95,9	-0,8
23	3,1	5	6,5	21,3	29,9	108,1	1,7
24	1,3	2,2	4,3	23,1	29	97,3	-1,3
25	3	5,6	7,9	22,4	30,8	106,3	1,4
26	3	-3,1	5,1	25,1	28,2	86	-7,6
27	3,4	5,7	5,7	20,2	27,4	106,5	-1,6

Tabella 4.3: valori cefalometrici dei pazienti appartenenti al gruppo di controllo n.1

Gruppo di controllo n.2.

Nella Tabella 4.4 sono riportate la media e la deviazione standard dei valori palatali, su 1098 soggetti, ricavati dallo studio di Redman et al. (1966).

	M	DS
PW	32,14	2,86
PH	10,5	2,76
(PH/PW)%	32,67	8,24

Tabella 4.4: M e DS dei valori palatali dei soggetti appartenenti al gruppo di controllo n.2

4.3 RISULTATI DELL'ANALISI STATISTICA

4.3.1 ANALISI STATISTICA SU VALORI CEFALOMETRICI

Il calcolo della M e della DS per ogni singolo carattere, sia per il gruppo di studio che per il gruppo di controllo è illustrato nella Tabella 4.5:

	Unità di misura	Gruppo di studio		Gruppo di controllo	
		M	DS	M	DS
UI	(°)	107,27	6,9	112,54	6,03
A_I_Na-FR	Mm	0,64	5,1	0,46	3,69
SNA	(°)	79,77	5,52	82,06	2,91
Pg_I_Na-FR	(mm)	-8,55	9,1	-4,14	6,47
FMA	(°)	31,07	4,65	26,31	4,31
SNB	(°)	74,88	4,84	78,62	3,37
B1-Apog	(mm)	2,19	2,48	1,53	1,69
ANB	(°)	4,89	2,2	3,43	1,77
A1-Apog	(mm)	5,26	1,9	5,73	2,31
Sna-Snp/Go-Gn	(°)	30,06	5,55	25,56	4,63
S-N/Go-Gn	(°)	39,25	5,74	32,05	4,2
IncInf/Go-Gn	(°)	94,6	6,7	97,22	6,47
IndiceWits	(mm)	1,08	2,15	-0,67	1,95

Tabella 4.5: M e DS dei valori cefalometrici dei soggetti appartenenti al gruppo di studio e al gruppo di controllo

Per l'analisi statistica è stato scelto un livello di significatività pari a $\alpha = 0,05$; i gradi di libertà corrispondono a $g.d.l. = N - 2 = (10 + 27) - 2 = 35$, dove N corrisponde alla somma dei soggetti appartenenti ai due campioni $N = n$ (gruppo di studio) + n (gruppo di controllo).

Il test t-Student risulta significativo per 7 valori cefalometrici su 13 (Tabella 4.6); la differenza tra le medie dei due gruppi, per i caratteri "A[⊥]Na-FR, SNA, Pg[⊥]Na-FR, B1-Apog, A1-Apog, IncInf/GoGn" risultando non significativa non è attribuibile alla SN, ma è da considerare di tipo accidentale. La differenza tra le medie dei due gruppi per i caratteri "UI, FMA, SNB, ANB, SnaSnp/GoGn, SN/GoGn, Indice di Wits", risultando significativa è attribuibile alla SN.

	P	test significativo
UI	0,029	si
A_I_Na-FR	0,904	no
SNA	0,110	no
Pg_I_Na-FR	0,109	no
FMA	0,006	si
SNB	0,012	si
B1-Apog	0,362	no
ANB	0,044	si
A1-Apog	0,567	no
Sna-Snp/Go-Gn	0,018	si
S-N/Go-Gn	0,000	si
IncInf/Go-Gn	0,285	no
IndiceWits	0,024	si

Tabella 4.6: valore P della comparazione del gruppo di studio e del gruppo di controllo per i valori cefalometrici

Dal punto di vista ortodontico, dall'interpretazione dei valori cefalometrici significativi si deduce che la SN è associata a:

- palatoversione degli incisivi superiori rispetto al piano bispinale (angolo UI diminuito rispetto al gruppo di controllo);
- iperdivergenza del piano mandibolare rispetto al piano di Francoforte (angolo FMA aumentato rispetto al gruppo di controllo);
- mandibola retrognatica (angolo SNB diminuito rispetto al gruppo di controllo);
- II classe scheletrica (angolo ANB aumentato rispetto al gruppo di controllo);
- tendenza a morso aperto scheletrico (angolo SnaSnp/GoGn aumentato rispetto al gruppo di controllo);
- mandibola con relazione distale rispetto alla mascella (Indice di Wits aumentato rispetto al gruppo di controllo).

4.3.2 ANALISI STATISTICA SU VALORI PALATALI

Il calcolo della M e della DS per ogni singolo carattere, sia per il gruppo di studio che per il gruppo di controllo è illustrato seguito nella Tabella 4.7:

	Unità di misura	Gruppo di studio		Gruppo di controllo	
		M	DS	M	DS
PW	(mm)	30,22	3,38	32,14	2,86
PH	(mm)	12,22	2,44	10,5	2,76
(PH/PW)%		40,63	8,03	32,67	8,24

Tabella 4.7: M e DS dei valori cefalometrici dei soggetti appartenenti al gruppo di studio e al gruppo di controllo

Per l'analisi statistica è stato scelto un livello di significatività pari a $\alpha = 0,05$; i gradi di libertà corrispondono a $g.d.l. = N - 2 = (9 + 1098) - 2 = 1105$.

Il test t-Student risulta significativo per 2 valori palatali su 3 (Tabella 4.8); la differenza tra le medie dei due gruppi, per il carattere "PH" risultando non significativa non è attribuibile alla SN, ma è da considerare di tipo accidentale. La differenza tra le medie dei due gruppi per il carattere "PW" e per "(PH/PW)% risultando significativa è attribuibile alla SN.

	P	test significativo
PW	0,045	si
PH	0,063	no
(PH/PW)%	0,004	si

Tabella 4.8: valore P della comparazione del gruppo di studio e del gruppo di controllo per i valori palatali

Dal punto di vista ortodontico, dall'interpretazione dei valori palatali significativi si deduce che la SN è associata a:

- ampiezza palatale ridotta (PW diminuito rispetto al gruppo di controllo);
- palato stretto ((PH/PW)% aumentato rispetto al gruppo di controllo).

DISCUSSIONE

Questa tesi è stata condotta allo scopo di individuare le patologie di pertinenza ortopedico-ortodontica in pazienti affetti da SN in età evolutiva. Nei 10 pazienti esaminati l'esame obiettivo intraorale evidenzia, in un paziente di 5,6 anni, di genere maschile, la presenza di un incisivo laterale superiore deciduo soprannumerario; in letteratura in un case report relativo a due pazienti con SN, è stato riportato un dente soprannumerario. (Ortega Ade O et al., 2008)

Per quanto concerne l'analisi delle OPT sono state riscontrate agenesie dentarie di denti permanenti (esclusi i terzi molari) in un soggetto del gruppo di studio (agenesia di un incisivo laterale inferiore) e in due soggetti del gruppo di controllo (agenesia di tre incisivi laterali superiori). L'agenesia dentaria è la malformazione cranio-facciale congenita più diffusa nella popolazione e, non considerando i terzi molari, compare con una percentuale variabile tra 1,6-9,6% nei denti permanenti; gli elementi dentali che più frequentemente risultano assenti sono l'incisivo laterale superiore e il secondo premolare superiore. (Pani SC, 2011) L'agenesia presente nei due soggetti sani corrisponde alla tipologia più frequente nella popolazione generale mentre l'agenesia riscontrata nel paziente Noonan è di più raro riscontro. In letteratura non sono stati descritti casi di agenesie dentarie in soggetti affetti da SN.

L'analisi statistica dei valori cefalometrici eseguita mettendo a confronto il gruppo di studio ed il gruppo di controllo evidenzia caratteristiche scheletriche direttamente imputabili alla SN.

Nello specifico, rispetto al gruppo di controllo e rispetto ai valori medi standard, nei pazienti con SN l'angolo ANB ($P=0,044$) e l'Indice di Wits ($P=0,024$) risultano significativamente aumentati e l'angolo SNB

significativamente diminuito ($P=0,012$), indicando la presenza di II classe scheletrica da retrusione della mandibola. La distanza $Pg\perp Na-FR$ risulta diminuita rispetto ai valori medi standard anche se in modo statisticamente non significativo rispetto al gruppo di controllo, a conferma della retrusione del corpo mandibolare. I valori dell'angolo SNA e della distanza $A\perp Na-FR$ non presentano modificazioni statisticamente significative rispetto al gruppo di controllo, dimostrando che il mascellare superiore risulta normoposto.

Gli angoli SN/GoGn ($P=0,000$), FMA ($P=0,006$) e SnaSnp/GoGn ($0,018$) significativamente aumentati rispetto al gruppo di controllo indicano una crescita mandibolare di tipo iperdivergente rispetto alla base cranica e al piano di Francoforte e la tendenza ad un morso aperto scheletrico, indicando una crescita principalmente verticale e distale per rotazione antioraria della mandibola.

L'angolo UI ($P=0,029$), diminuito rispetto al gruppo di controllo, indica palatoversione degli incisivi superiori per probabile compenso della malocclusione di II classe.

La crescita iperdivergente, la relazione scheletrica di II classe e l'ipoplasia mandibolare sono stati descritti in letteratura in alcuni case reports relativi a uno o due pazienti con SN; (Okada M, 2003; Buccheri A and Ceccano A, 2006; Ortega Ade O et al., 2008; Emral ME and Akcam MO, 2009) lo studio condotto conferma queste caratteristiche scheletriche come direttamente imputabili alla SN su un numero più consistente di pazienti.

Per quanto concerne le misurazioni palatali, l'analisi statistica ha permesso di definire, l'esistenza di correlazione tra SN e palato stretto pur con errore probabilistico. L'indice palatale $(PH/PW)\%$ risulta significativamente inferiore nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo ($P=0,004$), evidenziando un'anomala conformazione del palato nei pazienti con SN. In letteratura non sono presenti dati relativi all'indice palatale ma in alcuni case reports i sono descritti pazienti Noonan con palato ogivale. (Gorlin JR, 1990; Nirmal T et al., 2001; Okada M, 2003; Buccheri A and Ceccano A,

2006; Ortega Ade O et al., 2008; Asokan et al., 2007; Emral ME and Akcam MO, 2009)

I risultati ottenuti dallo studio dei 10 soggetti Noonan in età evolutiva forniscono un valido contributo alla conoscenza della tendenza di crescita cranio-facciale in questa rara sindrome.

L'elevata frequenza di patologie ortopedico-ortodontiche nei soggetti Noonan evidenzia la necessità di una valutazione ortodontica precoce nell'obiettivo di attuare il piano di trattamento più idoneo e più efficace. In particolare, per promuovere uno sviluppo cranio-facciale armonico dal punto di vista funzionale ed estetico, può essere indicato un trattamento in due fasi. La prima fase, più precoce, per la soluzione di problemi trasversali richiede un approccio di tipo ortopedico. La seconda fase, riservata alla risoluzione della II classe di tipo mandibolare trova la sua epoca ottimale in prossimità del picco di crescita. In questo periodo infatti è massima la crescita mandibolare a livello condilare e ciò viene utilmente sfruttato dalla terapia funzionale. Con un trattamento intempestivo la persistenza della malocclusione lascerebbe inalterata la crescita anomala la cui risoluzione tardiva richiederebbe terapie complesse ed invasive di tipo ortodontico-estrattivo o ortodontico-chirurgico.

Per quanto concerne il picco di crescita nei pazienti Noonan, si deve tenere conto della frequente minima crescita prepuberale, del ritardo della pubertà di circa 2 anni rispetto alla media della popolazione e dell'eventuale terapia sostitutiva nei casi di bassa statura da deficit di GH. Per tali motivi per razionalizzare il corretto timing di intervento è necessario un approccio interdisciplinare ortodontista-auxologo.

E' importante che l'odontoiatra sia a conoscenza e valuti con attenzione e interesse quelle che sono emerse essere le caratteristiche cranio-facciali peculiari di questa condizione genetica, che possono rientrare in un quadro dismorfico generale indicativo di SN.

Nei casi di SN non diagnosticati che presentano segni sfumati della sindrome, l'odontoiatra, individuando le caratteristiche facciali e le

patologie ortopedico-ortodontiche emerse dal presente studio, può far diagnosi di sospetto della sindrome e indirizzare il paziente ad accertamenti diagnostici.

CONCLUSIONI

I risultati ottenuti nello studio condotto su 10 soggetti Noonan in età evolutiva apportano un valido contributo alla conoscenza della tendenza di crescita cranio-facciale in questa rara sindrome e permettono di affermare che la SN potrebbe essere correlata alle definite caratteristiche craniofacciali:

- II classe scheletrica di tipo mandibolare
- crescita iperdivergente
- tendenza al morso aperto scheletrico
- palatoversione degli incisivi superiori
- palato stretto.

Nei pazienti con diagnosi di SN si evidenzia la necessità di una valutazione ortodontica in giovane età, nell'obiettivo di formulare e attuare il piano di trattamento più idoneo e più efficace.

Nei pazienti in cui la SN non sia stata ancora diagnosticata e che presentano segni clinici sfumati, l'individuazione da parte dell'odontoiatra delle caratteristiche cranio-facciali descritte potrebbe fornire un valido contributo nella diagnosi della sindrome.

Il trattamento con GH in pazienti affetti da SN è ancora oggetto di ricerca in quanto al momento esistono solo pochi studi osservazionali condotti su un piccolo numero di soggetti e nessuno inerente all'effetto sulle caratteristiche cranio-facciali. Di qui la necessità di studi a breve e a lungo termine sugli effetti della terapia con GH a livello del distretto craniocefalico in pazienti affetti da SN.

In considerazione dell'eterogeneità clinica caratteristica della SN, nonostante in molti studi sia stata indagata la possibile correlazione tra

genotipo e fenotipo, non sono reperibili in letteratura studi in questo senso relativi agli aspetti cranio-facciali.

Di qui la necessità di uno studio condotto su un campione più ampio di soggetti che relazioni le caratteristiche ortopedico-ortodontiche dei pazienti Noonan con il tipo di mutazione genetica. Gli studi genetici focalizzati sulla ricerca dei geni-malattia recentemente individuati, attualmente in corso presso l'Unità Operativa Genetica Medica del Policlinico Universitario-Ospedaliero S.Orsola-Malpighi di Bologna, potranno essere alla base di indirizzi di indagine più approfonditi e mirati.

BIBLIOGRAFIA

- Ahmed ML: Noonan's syndrome: abnormalities of the growth hormone/IGF-1 axis and the response to treatment with human biosynthetic human growth hormone. *Acta Paediatr Scand.* 1991; 80:446-50
- Allanson JE: Noonan syndrome: the changing phenotype. *Am J Med Genet.* 1985, 21:507-514
- Allanson JE: Noonan syndrome. *J Med Genet* 1987 Jan; 24(1): 9-13
- Allanson JE, Bohring A, Dörr HG, Dufke A, Gillessen-Kaesbach G, Horn D, König R, Kratz CP, Kutsche K, Pauli S, Raskin S, Rauch A, Turner A, Wiczorek D, Zenker M: The face of Noonan syndrome: Does phenotype predict genotype. *Am J Med Genet A.* 2010 Aug;152A(8):1960-6
- Ammond P: Discriminative power of localized three-dimensional facial morphology. *Am J Hum Genet* 2005;77(6):999-1010
- Asokan S, Muthu MS, Rathna PV. Noonan syndrome: a case report. *J Indian Soc Pedod Prevent Dent.* 2007 Jul-Sep; 25(3):144-7
- Asokan S, Muthu MS, Rathna PV. Noonan syndrome: a case report. *J Indian Soc Pedod Prevent Dent.* 2007 Jul-Sep; 25(3):144-7
- Athanasios E Athanasiou: *Cefalometria Ortodontica.* Edizione Martina Bologna. 2000
- Aymé S: Rare diseases: a long ignored public health problem. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2001 Sep; 49(4):329-30
- Bajwa SJ, Gupta S, Kaur J, Panda A, Bajwa SK, Singh A, Parmar SS, Prasad S: Anesthetic considerations and difficult airway management in a case of Noonan syndrome. *Saudi J Anaesth.* 2011 Jul;5(3):345-7
- Baldassarre G, Mussa A, Dotta A, Banaudi E, Forzano S, Marinosci A, Rossi C, Tartaglia M, Silengo M, Ferrero GB. *Prenat Diagn: Prenatal*

features of Noonan syndrome: prevalence and prognostic value.
2011 Oct;31(10):949-54

Barberia Leache E: Etiopathogenic analysis of the caries on three patients with Noonan Syndrome. *Med Oral*. 2003 Mar-Apr; 8(2):136-42

Bentires-Alj M, Paez JG, David FS, Keilhack H, Halmos B, Naoki K, Maris JM, Richardson A, Bardelli A, Sugarbaker DJ, Richards WG, Du J, Girard L, Minna JD, Loh ML, Fisher DE, Velculescu VE, Vogelstein B, Meyerson M, Sellers WR, Neel BG. Activating mutations of the noonan syndrome-associated SHP2/PTPN11 gene in human solid tumors and adult acute myelogenous leukemia. *Cancer Res*. 2004 Dec 15; 64(24):8816-20

Bentires-Alj M: Stops along the RAS pathway in human genetic disease. *Nat Med* 2006; 12:283-285

Bevis RR, Hayles AB, Isaacson RJ, Sather AH: Facial growth response to human growth hormone in hypopituitary dwarfs. *Angle Orthod*. 1977; 47:193-205

Buccheri A, Ceccano A: Caratteristiche dento-scheletriche della sindrome di Noonan. *Mondo Ortodontico*. 2006; 6: 417-24

Bufalino A, Carrera M, Carlos R, Coletta RD: Giant Cell Lesions in Noonan Syndrome: Case Report and Review of The Literature. *Head Neck Pathol*. 2010 Apr 11

Cantu G, Buschang PH, Gonzalez JL: Differential growth and maturation in idiopathic growth-hormone-deficient children. *Eur J Orthod*. 1997; 19:131-139

Carta C, Pantaleoni F, Bocchinfuso G, Stella L, Vasta I, Sarkozy A, Digilio C, Palleschi A, Pizzuti A, Grammatico P, Zampino G, Dallapiccola B, Gelb BD, Tartaglia M: Germline missense mutations affecting KRAS isoform B are associated with a severe Noonan syndrome phenotype. *Am J Hum Genet*. 2006; 79:129-135

- Chacko EM, Rapaport R: Short stature and its treatment in Turner and Noonan syndromes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012 Feb;19(1):40-6
- Cirstea IC, Kutsche K, Dvorsky R, Gremer L, Carta C, Horn D, Roberts AE, Lepri F, Merbitz-Zahradnik T, K€onig R, Kratz CP, Pantaleoni F, Dentici ML, Joshi VA, Kucherlapati RS, Mazzanti L, Mundlos S, Patton MA, Silengo MC, Rossi C, Zampino G, Digilio C, Stuppia L, Seemanova E, Pennacchio LA, Gelb BD, Dallapiccola B, Wittinghofer A, AhmadianMR, Tartaglia M, Zenker M: A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2010; 42:27–29
- Cohen MM, Gorlin RJ: Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome. *Am J Med Gen.* 1991; 40:159-66
- Condor JM: Multiple odontogenic keratocysts in a case of the Noonan syndrome. *Br J Oral Surg.* 1982 Sep; 20(3):213-6
- Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, Ma'ayan A, Sarkozy A, Fodale V, Cecchetti S, Cardinale A, Martin J, Schackwitz W, Lipzen A, Zampino G, Mazzanti L, Digilio MC, Martinelli S, Flex E, Lepri F, Bartholdi D, Kutsche K, Ferrero GB, Anichini C, Selicorni A, Rossi C, Tenconi R, Zenker M, Merlo D, Dallapiccola B, Iyengar R, Bazzicalupo P, Gelb BD, Tartaglia M: Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein Nmyristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet.* 2009; 41:1022–1026
- Cremers CWR: Hearing loss in Noonan syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1992 Jan; 23(1):81-4
- De Florio L, Ghigi G: *Compendio di Radiologia Odontostomatologica.* Edizione Idelson-Gnocchi. 2001
- Dunlap C: The Noonan syndrome/cherubism association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989 Jun; 67(6):698-705
- Edwards PC: Bilateral Edwards PC, Fox J, Fantasia JE, Goldberg J, Kelsch RD. Bilateral central giant cell granulomas of the mandible in an 8-

- year-old girl with Noonan syndrome (Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005 Mar;99(3):334-40
- Emral ME, Akcam MO: Noonan syndrome: a case report. *J Oral Sci.* 2009 Jun; 51(2):301-6
- Fortini A, Luppoli M: Nuovi concetti nelle meccaniche del trattamento ortodontico secondo McLaughlin-Bennet-Trevisi. *Virtual Journal of Orthodontics.* 1999-Sep-28
- Funatsu M, Sato K, Mitani H: Effects of growth hormone on craniofacial growth. *Angle Orthod.* 2006 Nov; 76(6):970-7.
- Gelb BD: Noonan Syndrome and related disorders: dysregulated RAS-mitogen activated protein kinase signal transduction. *Hum Mol Genet.* 2006; 15:220-226
- Gorlin JR, Choen MM, Levin LS: *Syndromes of the head and neck.* Oxford, England, University (ed.3). 1990; p 803
- Hanna N, Parfait B, Talaat IM, Vidaud M, Elsedfy HH: SOS1: a new player in the Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome. *Clin Genet.* 2009; 75:568-71
- Ierardo G, Luzzi V, Panetta F, Sfasciotti GL, Polimeni A: Noonan syndrome: a case report. *European Journal of Paediatric Dentistry.* 2010; 11/2
- Jamieson CR: Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Genet.* 1994 Dec; 8(4):357-60
- Jorge AA, Malaquias AC, Arnhold IJ, Mendonca BB: Noonan syndrome and related disorders: a review of clinical features and mutations in genes of the RAS/MAPK pathway. *Horm Res.* 2009;71(4):185-93. Epub 2009 Mar 4
- Kappelgaard AM, Laursen T. The benefits of growth hormone therapy in patients with Turner syndrome, Noonan syndrome and children born small for gestational age. *Growth Horm IGF Res.* 2011 Dec;21(6):305-13

- Kirk JM, Betts PR, Butler GE, Donaldson MD, Dunger DB, Johnston DI, Kelnar CJ, Price DA, Wilton P, Group tU. Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy. *Arch Dis Child*. 2001 May; 84(5):440-3
- Kjellberg H, Wikland KA: A longitudinal study of craniofacial growth in idiopathic short stature and growth hormone-deficient boys treated with growth hormone. *Eur J Orthod*. 2007 Jun; 29(3):243-50
- Konfino R, Pertzalan A, Laron Z: Cephalometric measurements of familial dwarfism and high plasma immunoreactive growth hormone. *Am J Orthod*. 1975; 68:196–201
- Lee Da: Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2005 Jan; 47(1):35-8
- Lee NB: Ocular manifestations of Noonan syndrome. *Eye*. 1992; 6:328-34
- Lee SMG, Cooper JC: Noonan syndrome with giant cell lesions. *Int J Paediatr Dent*. 2005 Mar; 15(2):140-5
- Limal JM, Parfait B, Cabrol S, Bonnet D, Leheup B, Lyonnet S, Vidaud M, Le Bouc Y. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jan; 91(1):300-6
- Marino B: Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: An expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr*. 1999 Dec; 135(6):703-6
- Martinelli S, De Luca A, Stellacci E et al. Heterozygous germline mutations in the CBL tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype. *American Journal of Human Genetics*. 2010; 87: 250–257
- Martinez SA: Noonan's syndrome with sensorineural hearing loss and vestibular abnormalities. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 119:508-511
- Massarano AA: Noonan syndrome: coagulation and clinical aspects. *Acta Paediatr*. 1996 Oct; 85(10):1181-5

- Municchi G, Pasquino AM, Pucarelli I, Cianfarani S, Passeri F. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: report of four cases who reached final height. *Horm Res.* 1995; 44(4):164-7
- Nava C, Hanna N, Michot C, Pereira S, Pouvreau N, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Arveiler B, Lacombe D, Pasmant E, Parfait B, Baumann C, Heron D, Sigaudy S, Toutain A, Rio M, Goldenberg A, Leheup B, Verloes A, Cave H: Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RAS/MAPK signaling pathway: Genotype–phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J Med Genet.* 2007;44: 763–771
- Noonan JA, Ehmke DA: associated non cardiac malformations in children with congenital heart disease. *J Pediatr.* 1963; 63:468
- Noonan JA, Raaijmakers R & Hall BD. Adult height in Noonan syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 2003; 123A: 68–71
- Noonan JA: Noonan syndrome and related disorders: alterations in growth and puberty. *Rev Endocr Metab Disord.* 2006 Dec; 7(4):251-5
- Nyström A-M, Ekvall S, Berglund E, Björkqvist M, Baathen G, Duchon K, Enell H, Holmberg E, Holmlund U, Olsson-Engman M, Anneren G, Bondeson M-L: Noonan and cardio-facio-cutaneous syndromes: Two clinically and genetically overlapping disorders. *J Med Genet.* 2008; 45:500–506
- Okada M: Oral findings in Noonan syndrome: report of a case. *J Oral Sci.* 2003 Jun; 45(2):117-21
- Ortega Ade O, Guará Rde O, Kawaji NS, Ciamponi AL: Orofacial aspects in Noonan syndrome: 2 case report. *J Dent Child (Chic).* 2008 Jan-Apr; 75(1):85-90
- Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, Pogna EA, Schackwitz W, Ustaszewska A, Landstrom A, Bos JM, Ommen SR, Esposito G, Lepri F, Faul C, Mundel P, Lopez Sigüero JP, Tenconi R, Selicorni A, Rossi C, Mazzanti L, Torrente I, Marino B, Digilio MC, Zampino G, Ackerman MJ, Dallapiccola B, Tartaglia M,

- Gelb BD: Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet.* 2007; 39:1007–1012
- Pani SC. The genetic basis of tooth agenesis: basic concepts and genes involved. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2011 Apr-Jun;29(2):84-9
- Peltomäki T: The effect of mode of breathing on craniofacial growth--revisited. *Eur J Orthod.* 2007 Oct; 29(5):426-9.
- Pirinen S, Majurin A, Lenko HL, Koski K: Craniofacial features in patients with deficient and excessive growth hormone. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1994; 14:144–152.
- Poole AE, Greene IM, Buschang PH: The effect of growth hormone therapy on longitudinal growth of the oral facial structures in children. *Prog Clin Biol Res.* 1982; 101:499–516.
- Proffit William R, Fields Henry W: *Ortodontia Moderna* 2° edizione. Editore Masson Italia. 2004
- Qiu WW: Audiologic manifestations of Noonan syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Mar; 118:319-23
- Qu CK: A deletion mutation in the SH2-N domain of Shp-2 severely suppresses hematopoietic cell development. *Mol Cell Biol.* 1997 Sep; 17(9):5499-507
- Ranke MB: Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr.* 1988 Dec; 148(3):220-7
- Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, Yagi H, Furutani M, Amo R, Kamisago M, Momma K, Katayama H, Nakagawa M, Fujiwara Y, Matsushima M, Mizuno K, Tokuyama M, Hirota H, Muneuchi J, Higashinakagawa T, Matsuoka R: Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007; 39:1013–1017
- Redman RS, Shapiro BL, Gorlin RJ: Measurement of normal and reportedly malformed palatal vaults. II. Normal juvenile measurements. *J Dent Res.* 1966 Mar-Apr; 45(2):266-9

- Romano AA, Blethen, K. Dana SL, Noto RA: Growth hormone treatment in Noonan syndrome: the National Cooperative Growth Study experience, *J. Pediatr.* 128 (1996) S18–S2
- Schubert S: Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2006 Mar; 38(3):331-336
- Seward GR: Cherubism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1957 Sep; 10(9):952-74
- Sharland M: A clinical study of Noonan's syndrome. *Archives of disease in childhood.* 1992; 67:178-183
- Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA: The natural history of Noonan Syndrome: a long term follow-up study. *Arch Dis Child.* 2007 Feb; 92(2):128-3
- Sugar AW, Ezsias A, Bloom AL, Morcos WE: Orthognathic surgery in a patient with Noonan's syndrome. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994 Apr; 52(4):421-5
- Takano K, Ogiuchi H, Hizuka N, Sangu Y, Shizume K: Oro-maxillofacial development in patients with GH deficiency and in normal short children. *Endocrinol Jpn.* 1986; 33:655–664.
- Tang TL: The SH2-containing protein-tyrosine phosphatase SH-PTP2 is required upstream of MAP kinase for early *Xenopus* development. *Cell.* 1995 Feb 10; 80(3):473-83
- Tartaglia M, Martinelli S, Cazzaniga G, Cordeddu V, Iavarone I, Spinelli M, Palmi C, Carta C, Pession A, Aricò M, Masera G, Basso G, Sorcini M, Gelb BD, Biondi A. Genetic evidence for lineage-related and differentiation stage-related contribution of somatic PTPN11 mutations to leukemogenesis in childhood acute leukemia. *Blood.* 2004 Jul 15; 104(2):307-13
- Tartaglia M: diversity and functional consequences of germline and somatic PTPN11 mutations in human disease. *Am J Hum Genet.* 2006 Feb; 78(2):279-90

- Tartaglia M: Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet.* 2007 Aug;39(8):1007-12
- Tartaglia M: Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2001 Dec; 29(4):465-8
- Tartaglia M: Noonan syndrome and related disorders: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2005; 6:45-68
- Tartaglia M: PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2002 Jun; 70(6):1555-63
- Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M: Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Feb; 25(1):161-79
- Theintz G: growth and pubertal development in five boys with Noonan's syndrome. *Arch dis child.* 1982; 57:13-17
- Torres-Carmona MA: Periodontal disease in Noonan's syndrome. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1991 Apr; 48(4):271-4
- Tsuboi Y, Yamashiro T, Ando R, Takano-Yamamoto T: Evaluation of catch-up growth from orthodontic treatment and supplemental growth hormone therapy by using Z-scores. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008 Mar; 133(3):450-8.
- Turner HH, A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology.* 1938; 23:566-574
- Turner AM: Noonan syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2011 Jul 19
- Van der Burgt I: Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007 Jan 14; 2-4
- Van Erum R, Mulier M, Carels C, Verbene G, de Zegher F: Craniofacial growth in short children born small for gestational age: effect of growth hormone treatment. *Journal of dental research.* 1997; 76:1579-1586

- Wolvius EB, de Lange J, Smeets EE, van der Wal KG, van den Akker HP. Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome: report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64:1289–92
- Wood A: Behavioural aspects and psychiatric findings in Noonan's syndrome. *Arch Dis Child.* 1995; 72:153-157
- Yellow RF: Complications following airway surgery in Noonan's syndrome. *Arch otolaryngol head neck surg.* 1997; 123:1341-3
- Zenker M, Buheitel G, Rauch R, Koenig R, Bosse K, Kress W, Tietze HU, Doerr HG, Hofbeck M, Singer H, Reis A, Rauch A. Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome. *J Pediatr.* 2004 Mar; 144(3):368-74
- Zhang EE: Neuronal Shp2 tyrosine phosphatase controls energy balance and metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Nov 9; 101(45):16064-9

RINGRAZIAMENTI

È arrivato il momento di ringraziare tutte le persone che mi hanno aiutata in questi tre anni di dottorato!

Il primo grazie va alla Prof. Piana per avermi dato la possibilità di lavorare nel suo gruppo e per ciò che mi ha insegnato durante la quotidianità di questi anni.

Ringrazio inoltre la Prof. Mazzanti per aver inviato presso il nostro reparto pazienti affetti da questa rara sindrome permettendomi di condurre questo lavoro.

Un grande grazie va a tutto lo staff del reparto, in particolare alle ragazze Francesca, Maria Giulia, Antonella, Lorena e Monica con cui ho condiviso i momenti più belli e più difficili di questo intenso ed indimenticabile percorso.

Ringrazio Giovanni per il contributo dato alla mia tesi e per ciò che mi ha trasmesso dal punto di vista lavorativo ed umano. La lezione più importante è stata osservare la grande passione che metti nel tuo lavoro!!

Ringrazio le ortodontiste Teresa ed Egizia per le lezioni teoriche e per le lezioni di vita! Ringrazio Sabrina e Silvana per la loro voglia di rinnovare il reparto e per averlo reso un ambiente familiare, i “signori studenti” per la spensieratezza che ci hanno portato.

Un grazie speciale è per tutti i pazienti in cura presso il Servizio di Assistenza Odontoiatrica per Disabili della clinica Odontoiatrica di Bologna e per i loro genitori. La loro forza di reagire alle tante sofferenze, la loro pazienza e le loro speranze mi hanno insegnato che nonostante gli ostacoli della vita, basta la semplicità delle piccole cose per essere felici..