

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

SCIENZE MEDICHE E DEI SERVIZI
PROGETTO N° 2: ODONTOIATRIA PER DISABILI

Ciclo XXVII

Settore Concorsuale di afferenza: 06/F1

Settore Scientifico disciplinare: MED/28

**Cratteristiche Craniofacciali in soggetti affetti da Displasia
Ectodermica in età evolutiva**

Presentata da:

Nadia Khamis

Coordinatore Dottorato

Relatore

Prof. Nicola Rizzo

Prof. Gabriela Piana

Esame finale anno 2016

INDICE

CAPITOLO I

INTRODUZIONE.....p. 3

CAPITOLO II

REVISIONE DELLA LETTERATURA.....p.6

 Classificazioni.....p.7

 Manifestazioni cliniche delle Displasie Ectodermiche.....p.12

 Diagnosi.....p.20

 Terapia Odontoiatrica.....p.25

CAPITOLO III

MATERIALI E METODI.....p.33

CAPITOLO IV

RISULTATI.....p.48

CAPITOLO V

DISCUSSIONE.....p.53

CONCLUSIONI.....p.59

CAPITOLO VI

BIBLIOGRAFIA.....p.60

CAPITOLO I

INTRODUZIONE

Per Sindrome della Displasia Ectodermica (EDs) si intende un ampio numero di malattie genetiche caratterizzate da uno sviluppo anomalo di due o più strutture di origine ectodermica (cute, capelli, peli, unghie, denti, ghiandole, parti dell'occhio e dell'orecchio interno). In rari casi sono coinvolti anche i tessuti di origine mesodermica. La malattia può interessare tutti gli organi che si sviluppano dal foglietto embrionale esterno e, di conseguenza, le manifestazioni cliniche sono molteplici (1, 2).

Durante il periodo embrionale, endoderma, mesoderma ed ectoderma interagiscono tra loro e possono verificarsi un ampio range di displasie causate dalla mutazione o dall'alterazione di geni codificanti proteine fondamentali per lo sviluppo. La patogenesi delle EDs è legata ad un'alterata interazione epitelio-mesenchimale (3).

Le EDs possono essere ereditate attraverso tutte le modalità di trasmissione mendeliana: autosomica recessiva, autosomica dominante, legata al cromosoma X (recessiva o dominante) (3).

Negli ultimi anni sono state diagnosticate e catalogate come EDs più di 170 condizioni cliniche differenti e tutte queste presentano delle anomalie comuni a livello dei derivati ectodermici.

In relazione all'anomalo sviluppo delle ghiandole sudoripare sono state classificate due forme di Displasie Ectodermiche: Ipoidrotica (con presenza di poche ghiandole sudoripare) e Anidrotica (con assenza totale delle ghiandole sudoripare). La forma più frequente è quella Ipoidrotica, conosciuta anche come sindrome di Christ-Siemens-Touraine, caratterizzata dalla triade sintomatologica: ipoidrosi, ipotricosi e oligo-anodonzia (4-6).

Sono descritte inoltre numerose forme, classificate come Displasia Ectodermica Idrotica, nelle quali la sudorazione è normale e le caratteristiche cliniche variabili a seconda dei derivati ectodermici interessati (3, 4).

La prima descrizione della Sindrome risale al 1793 quando Danz descrisse due ragazzi caratterizzati dall'assenza congenita di capelli e denti; nel 1875 Darwin nel libro "The Variations of Animals and Plants under Domestication" descrisse una famiglia indù con dieci componenti maschi che presentavano i segni clinici della malattia (7).

Una prevalenza precisa della sindrome è tuttora non identificabile, tuttavia è riportata un'incidenza cumulativa di 1/1,429. Secondo le statistiche riportate dall'A.N.D.E. (Associazione Nazionale Displasia Ectodermica) e dall'americana N.F.E.D. (National Foundation for Ectodermal Dysplasia) la Displasia Ectodermica Ipoidrotica ha un'incidenza di 1 su 100.000 nati vivi e rappresenta il 70% circa di tutte le EDs. A livello internazionale (N.F.E.D.) l'incidenza aumenta a 7 su 10.000 nati vivi considerando l'intero spettro delle EDs (2, 8).

CAPITOLO II

REVISIONE DELLA LETTERATURA

Classificazioni

Dal 1994 ad oggi sono state proposte tre classificazioni delle EDs.

a. Classificazione di Freire-Maia e Pinheiro(2)

In questa classificazione le EDs sono suddivise in due gruppi (A e B).

Gruppo A: comprende le EDs che presentano un interessamento di almeno due derivati ectodermici (unghie, capelli, denti, ghiandole sudoripare), con o senza malformazioni e/o altri difetti.

Gruppo B: comprende le EDs che presentano un interessamento di solo una delle quattro strutture ectodermiche menzionate sopra, alle quali si aggiunge almeno un altro difetto ectodermico.

Le condizioni caratterizzate esclusivamente da segni clinici di derivazione ectodermica sono definite Displasie Ectodermiche (non sindromiche), mentre la combinazione di segni di derivazione ectodermica con altre anomalie è definita come Sindrome della Displasia Ectodermica (sindromiche).

Gli Autori assegnano un numero ad ognuna delle strutture ectodermiche coinvolte: (1) capelli; (2) denti; (3) unghie; (4) ghiandole sudoripare. Nel gruppo A si individuano undici sottogruppi in base alle diverse associazioni possibili: 1-2; 1-3; 1-4; 2-3; 2-4; 3-4; 1-2-3; 1-2-4; 1-3-4; 2-3-4; 1-2-3-4. Il gruppo B comprende patologie che coinvolgono una delle 4 strutture di base (numerazione da uno a quattro) ed un difetto in altri derivati ectodermici (con il numero cinque). Comprende quindi quattro sottogruppi: 1-5; 2-5; 3-5; 4-5.

L'eziologia considerata è trasmissione autosomica dominante o recessiva, X-linked dominante o recessiva, sconosciuta.

Questa classificazione non prende in considerazione la variabilità di espressione che caratterizza le EDs come, in generale, tutti i disordini ad eredità mendeliana. Tra quelle che sono considerate entità distinte può esservi sovrapposizione di sintomi e situazioni con patogenesi comune che possono essere caratterizzate da espressioni fenotipiche eterogenee. Talvolta i segni clinici non sono facilmente misurabili e quantificabili, possono non avere netta demarcazione o essere interamente mancanti (2).

b. Classificazione di Priolo e Laganà (9)

Nel 2001, gli Autori pubblicano una classificazione criticando quella di Pinheiro e Freire-Maia perchè include condizioni tradizionalmente classificate come altre patologie, per esempio la discheratosi congenita e la sindrome "KID". Inoltre, secondo gli Autori, classifica come distinti quadri patologici che sono espressione della stessa entità patologica ed include condizioni che non seguono strettamente i criteri diagnostici di Displasia Ectodermica, essendo caratterizzate da un coinvolgimento secondario, non primario, dei derivati ectodermici.

Gli Autori abbandonano la designazione 1-2-3-4 nella classificazione delle Displasie Ectodermiche nella convinzione che la variabilità di espressione possa rendere ingannevole tale designazione numerica e che il sistema sia difficile da memorizzare e scomodo da utilizzare.

La nuova classificazione rappresenta un tentativo di integrare dati molecolari e genetici con caratteristiche cliniche. Propone due differenti gruppi, ognuno dei quali causato da mutazioni in geni con funzioni simili e coinvolti nello stesso meccanismo di regolazione, sviluppo e/o patogenesi. Include solo le condizioni caratterizzate da difetti primari di almeno due dei seguenti derivati ectodermici: capelli, denti, unghie e ghiandole sudoripare. Esclude le condizioni riportate come singoli "case report" o "personal communications"

poiché la loro validità non può essere accertata e l'ereditarietà non può essere stabilita. Esclude le condizioni con interessamento secondario dei derivati ectodermici, probabilmente risultanti da un difetto primario diverso, che sono state classificate come EDs secondarie (ad esempio la sindrome di Rothmund-Thomson e la discheratosi congenita).

Lo scopo di questa classificazione è dare ai clinici e ai ricercatori uno strumento per capire la grande variabilità clinica con cui si presentano le EDs e distinguere i fenotipi più complicati, caratterizzati dalla sovrapposizione di differenti espressioni della stessa entità patologica, nell'obiettivo di scoprire, con tale approccio, nuovi geni responsabili (9).

1° gruppo

Questo gruppo, caratterizzato da una eterogeneità considerevole nella presentazione clinica, include tutte le condizioni in cui può essere riconosciuto o ipotizzato un difetto nella regolazione dello sviluppo e dell'interazione epitelio-mesenchimale in relazione a un gene causativo identificato, con funzione provata o ipotizzata (9).

Le EDs incluse sono caratterizzate dal coinvolgimento dei maggiori derivati ectodermici. La Displasia Ectodermica Anidrotica legata al cromosoma X è la più frequente. Sono incluse, inoltre, forme clinicamente simili che possono essere ereditate con modalità autosomiche dominanti o recessive, molto più rare di quella legata al cromosoma X e clinicamente indistinguibili. Incontinentia pigmenti (IP), ED Anidrotica con immunodeficienza (EDA-ID) e una nuova sindrome di EDA-ID con linfoedema sono tre condizioni di questo gruppo per le quali è stato identificato un gene comune. Sono poi incluse EDs di cui non è stato identificato il gene causativo, ma che presentano un coinvolgimento dei maggiori derivati ectodermici, immunodeficienza, anomalie funzionali del sistema nervoso centrale (9).

Sono incluse inoltre le EDs con interessamento scheletrico importante e le EDs con difetti del sistema endocrino (ipotiroidismo è frequentemente riportato in associazione con le EDs) (9).

Nella patogenesi delle EDs del 1° gruppo sembra avere molta importanza l'alterazione del meccanismo di interazione epitelio-mesenchimale durante lo sviluppo dei derivati ectodermici, nel corso del quale epitelio e mesenchima sono induttori e bersagli reciproci.

Nella patogenesi delle EDs Sono stati identificati e riconosciuti due meccanismi di regolazione dell'interazione tra ectoderma e mesoderma, sostenuta dall'espressione di specifiche proteine che agiscono attraverso la sequenza di determinati processi morfogenetici (9).

2° gruppo

Include le patologie in cui è documentato un difetto in una proteina strutturale o in cui un difetto possa essere dedotto da specifiche caratteristiche cliniche. I segni clinici delle EDs appartenenti al gruppo sono molto eterogenei e i più importanti sono ipercheratosi, sordità, labio-palato-schisi, degenerazione della retina. Il meccanismo patogenetico è legato ad una funzione anomala delle proteine strutturali necessarie per la formazione dei derivati ectodermici; ad esempio nella malattia di Clouston è mutata la connectina-30, una proteina con funzione di giunzione (gap junction) altamente espressa a livello cutaneo. Le proteine con funzione di gap-junction sono coinvolte nell'interazione tra cellule, nel controllo della crescita cellulare e nella regolazione dello sviluppo. Una singola mutazione puntiforme provoca disordini autosomico dominanti non sindromici mentre mutazioni multiple determinano alterazioni sindromiche. Sulla base di questi dati, gli autori ritengono che il gene che codifica per le connectine sia un ottimo candidato nell'eziologia delle EDs quando sono associate ipercheratosi palmo-plantare e/o sordità (9).

c. Classificazione di Lamartine(10)

Nel 2003, alla luce delle più recenti scoperte molecolari e biochimiche, Lamartine ha proposto una nuova classificazione delle Displasie Ectodermiche basata sulla funzione dei geni coinvolti. Circa 30 forme di EDs sono state descritte a livello molecolare grazie all'identificazione dei geni responsabili, suddivisi in quattro gruppi in base al loro coinvolgimento in determinate funzioni:

-comunicazione tra cellule;

-segnalazione tra cellule;

-adesione cellulare;

-regolazione della trascrizione.

Manifestazioni cliniche delle Displasie Ectodermiche

Le EDs più frequenti sono la Displasia Ectodermica Ipoidrotica (sindrome di Christ-Siemens-Touraine) e la Displasia Ectodermica Anidrotica. I maschi sono i più colpiti (90%) poiché, essendo legate al cromosoma X, ereditano la malattia con modalità autosomico-recessiva. Le femmine portatrici di un singolo gene alterato (in condizione di eterozigosi) possono presentare segni clinici lievi della patologia (2, 9, 10).

I pazienti affetti presentano una serie di caratteristiche cliniche a livello del distretto cefalico (ipodonzia, oligodonzia, anodonzia, anomalie dentali di forma e di struttura, anomalie cranio-facciali), che accomunano i soggetti affetti rendendoli simili. Questo rende la malattia di grande interesse odontoiatrico (1, 11, 12).

a. Manifestazioni di interesse dermatologico

La cute può essere secca, ruvida e desquamata, soprattutto a livello del volto e del palmo di mani e piedi oppure marmorea, sottile, delicata, ipopigmentata e predisposta alle infezioni. Frequenti sono gli eczemi cutanei (2, 3, 4).

Nella forma idrotica la cute appare, invece, ispessita a livello delle articolazioni interfalangee, dei polpastrelli, della regione paraombelicale, delle ascelle, delle areole mammarie, delle tuberosità ischiatiche e, talvolta, dei gomiti e delle ginocchia; un'intensa ipercheratosi con possibili fissurazioni è presente a livello palmo-plantare (13, 14).

E' frequente l'ipercheratosi del palmo delle mani e della pianta dei piedi, dove l'esame istopatologico può mostrare presenza di paracheratosi, acantosi e spongiosi con leggera infiltrazione linfocitaria perivascolare nel derma papillare e superficiale. La cheratodermia palmo-plantare si osserva in poche forme di Displasia Ectodermica, ad esempio nella "Greither-type ectodermal dysplasia" e nella sindrome di Clouston (14).

I capelli sono radi, sottili, fragili, di colore chiaro, indisciplinati a causa della mancanza di ghiandole sebacee, con possibili alterazioni del fusto; a volte è presente alopecia totale (15). Anche i peli del corpo sono scarsi o assenti, mentre la crescita di barba e baffi nell'uomo spesso è normale. Sopracciglia e ciglia appaiono rade ed esili. I bulbi piliferi sono ridotti in numero oppure assenti (16-18).

Le ghiandole sudoripare sono presenti in numero ridotto (ipoplasia) o completamente assenti (aplasia) con sudorazione ridotta (ipoidrosi) o assente (anidrosi), responsabile di gravi problemi di termoregolazione e intolleranza al caldo che possono condurre a convulsioni febbrili e a danni di tipo neurologico. Il quadro clinico può esordire nei primi mesi di vita con episodi di febbre elevata di origine sconosciuta; episodi febbrili possono manifestarsi anche in epoca successiva in caso di esercizi fisici di notevole entità, in condizioni di alte temperature, in seguito ad agitazione o di ingestione di cibi caldi. Oltre all'ipertermia, si manifestano aumento della frequenza cardiaca e della ventilazione polmonare, diuresi compensatoria e alcalosi (19, 20).

La prognosi è generalmente buona, anche se in letteratura è riportata in età pediatrica una mortalità significativa (fino al 30%) legata ad episodi di iperpiressia ma anche a complicazioni settiche, in particolare infezioni respiratorie acute legate alla mancanza di ghiandole mucose nelle vie respiratorie (19, 20).

Le ghiandole sebacee sono assenti o, più frequentemente, ridotte in numero; a livello delle pieghe ascellari, inguinali e del viso possono essere normali. La riduzione di tali ghiandole è responsabile di frequenti irritazioni cutanee (21).

Le ghiandole sebacee e mammarie possono essere ipoplasiche o addirittura assenti (13).

Le unghie delle mani e dei piedi sono poco sviluppate, spesse, striate, di forma anomala, con iperconvessità, discolorazione, superficie irregolare, facilmente soggette a frattura, con crescita lenta; talvolta sono totalmente mancanti. Possono manifestarsi infezioni croniche del perionichio con distruzione completa della matrice e ipercheratosi sub-ungueale (22).

b. Manifestazioni di interesse oculistico

La cute circostante la regione oculare, appare generalmente iperpigmentata e grinzosa con rughe evidenti, apparendo prematuramente invecchiata. Le manifestazioni oculari sono molto variabili e possono coinvolgere strutture ectodermiche, la cornea, il sistema lacrimale, il cristallino e la retina (23).

Le ghiandole lacrimali sono presenti in numero ridotto e gli occhi possono essere secchi, sviluppare abrasioni, cataratte, congiuntiviti e panuveite bilaterale. E' presente, talvolta, displasia corneale. La palpebra inferiore può apparire piegata, conferendo agli occhi una forma "orientaleggiante". Raramente è presente opacità corneale e lenticolare (23, 24).

c. Manifestazioni craniofacciali

Il volto ha un aspetto caratteristico: appiattito nella parte media, con bozze frontali e margine sovraorbitario prominenti, naso piccolo, osso nasale frequentemente deviato e incavato ("naso a sella"), ali nasali e regione malare ipoplasiche, padiglioni auricolari piccoli e sporgenti, bordo del vermiglio poco evidente, solco labio-mentale profondo (24). L'oligo-anodonzia determina la mancata formazione del processo alveolare per cui le creste alveolari sono atrofiche tranne nelle aree in cui i denti sono presenti (25). La dimensione verticale del terzo inferiore della faccia è ridotta (26). Di conseguenza le labbra appaiono protruse con frequente eversione del labbro inferiore, il mento è appuntito e prominente, la mandibola protrusa (a causa di un'accentuata rotazione antero-superiore) e il mascellare

retruso e ipotrofico, caratteristiche tipiche della terza classe scheletrica (27). Gli elementi dentari sostengono la formazione di osso grazie al processo di riassorbimento ed apposizione sollecitato dal legamento dento-alveolare, per cui le agenesie frenano la crescita ossea trasversale e in senso sagittale della mandibola e del mascellare superiore e, di conseguenza, ostacolano la chiusura dell'angolo mandibolare (28). La mancata crescita alveolare risulta, in genere, in un incremento della distanza libera interocclusale che in qualche modo favorisce il posizionamento dei denti artificiali.

Questa conformazione del viso, se non compensata protesicamente, conferisce ai bambini il tipico aspetto vecchieggiante (27, 29). Le anomalie dello sviluppo cranio-facciale sono tanto più accentuate quanto più severa è l'ipodonzia (12, 24, 25, 28). Numerosi studi in letteratura evidenziano nei bambini con Displasia Ectodermica un pattern di crescita nella norma; tuttavia si tratta di singoli "case report" quindi con un valore scientifico limitato (13, 14, 17, 21, 23, 24, 25).

Alcuni Autori sostengono che, nonostante lo scarso sviluppo sagittale della mascella e verticale dei processi dento-alveolari sia strettamente relazionato alla mancanza di elementi dentari, questo non comporta un caratteristico profilo antropometrico, ma che risulta variabile in relazione al grado di agenesia, all'eventuale associazione con palato-schisi ed al tipo di displasia (27,30).

Talvolta sono state riscontrate caratteristiche quali la riduzione dei seni frontali, l'ipertrofia dei seni mascellari, la fragilità ossea dovuta all riduzione dei cristalli di idrossiapatite e le anomalie morfologiche dell'osso stesso (12).

d. Manifestazioni odontoiatriche

Le ghiandole salivari possono essere sede di alterazioni infiammatorie, ectasie dei dotti, aplasia o ipoplasia del parenchima ghiandolare con conseguente ridotta secrezione salivare. La xerostomia predispone alla patologia cariosa e parodontale e di difficoltà nella fonazione, masticazione e deglutizione, queste tre aggravate dall'ipotonicità della muscolatura masticatoria e peri-orale che sembra derivare dal deficit di sviluppo dello strato mesenchimale e dall'agenesia dentale (31).

E' frequente la macroglossia (32).

Le dentature sono caratteristicamente alterate: i denti derivano da una interazione tra l'epitelio ed il sottostante mesenchima. Pertanto, in seguito ad una alterazione di tale sviluppo, sia i maschi affetti con EDs che le femmine portatrici (anche se in misura inferiore), presentano una serie di anomalie dentarie, che nei maschi hanno una prevalenza molto elevata, circa dell'80% di numero, forma e/o di struttura (12, 13, 18, 29).

Le anomalie di numero possono andare dall'agenesia di alcuni elementi fino all'anodonzia. Si parla di ipodonzia per indicare l'assenza di uno o pochi elementi dentari, di oligodonzia per indicare l'assenza di almeno sei elementi dentari e di anodonzia per indicare l'assenza totale dei denti. Solitamente i maschi affetti presentano agenesia della maggior parte dei denti decidui e permanenti, mentre le femmine portatrici hanno un'aumentata frequenza di agenesie rispetto ai controlli ma in grado nettamente inferiore rispetto ai maschi affetti. Alcuni autori riportano che, approssimativamente, il 25% dei soggetti EDs con displasia ectodermica presenta anodonzia, mentre il 75% è affetto da oligodonzia (12, 13, 18, 29).

Alcuni studi evidenziano che l'oligodonzia è più frequentemente associata alla forma ereditaria dominante e a quella associata al cromosoma X (33).

Nella popolazione generale, l'ipodonzia coinvolge tra il 2.6 e l'11.3% degli individui e oligodonzia e anodonzia riguardano una percentuale estremamente bassa (34, 35).

Secondo lo studio di Lexner et al., la media dei denti permanenti assenti (esclusi i terzi molari permanenti) è 22 tra i maschi affetti (range da 14 a 28) e il numero medio di elementi presenti è di 5 (range da 0 a 14). I denti più frequentemente presenti sono gli incisivi centrali superiori, i primi molari superiori ed inferiori ed i canini superiori. Nei maschi affetti il numero totale di denti in agenesia è più alto a livello mandibolare, dato confermato da altri studi. Lo studio evidenzia che, tra le femmine portatrici la prevalenza di agenesia di almeno un elemento dentale è nove volte più alta rispetto ai controlli e che l'agenesia di 6 o più denti permanenti è presente in almeno un quarto (prevalenza di solo lo 0.4% nei controlli); tuttavia il numero medio di denti mancanti è solamente 4, quindi meno di un quinto rispetto alla popolazione di maschi affetti, ma con un range estremamente ampio (da 0 a 22). La prevalenza di agenesia è all'incirca la stessa in mandibola e mascella. Gli elementi dentari assenti con maggiore frequenza risultano essere gli incisivi laterali superiori, gli incisivi centrali e laterali inferiori ed i premolari (soprattutto i primi nei maschi, soprattutto i secondi nelle femmine), sia in regione mascellare che mandibolare (35). Uno studio dimostra che le anomalie di forma riguardano principalmente nel mascellare superiore, incisivi centrali e canini, mentre, in regione mandibolare, canini e primi molari, ma, nel complesso, l'arcata inferiore mostra una minore incidenza di alterazioni di forma. Nell'ambito della popolazione generale, invece, le anomalie di forma riguardano principalmente incisivi laterali e premolari mascellari (36).

Altri studi riportano una media di denti permanenti in agenesia di 23.7 e di 14.7 \pm 7.5 (18, 36, 37). Secondo questi studi, il numero medio di elementi mancanti è maggiore nella mandibola rispetto alla mascella.

In arcata superiore, i denti più frequentemente assenti sono gli incisivi laterali, i secondi premolari e i secondi molari, mentre incisivi centrali, canini e primi molari mostrano una scarsa tendenza all'agenesia. In arcata inferiore, incisivi, secondi premolari e secondi molari raramente risultano presenti, mentre canini e primi molari sono presenti in molti pazienti. In particolare, l'agenesia più frequente è quella dell'incisivo laterale superiore, seguito dal secondo premolare inferiore, a differenza della popolazione generale, in cui l'agenesia più frequente è quella del secondo premolare mandibolare seguito dall'incisivo laterale mascellare. In entrambe le arcate, le agenesie si sono osservate più frequentemente nel lato sinistro, dato riscontrato anche nella popolazione generale (37).

Le anomalie di forma sono molto frequenti nelle EDs e possono coinvolgere la corona e la radice. Molto frequente è la forma conoide della corona che riguarda principalmente incisivi, canini e talvolta premolari; meno frequente e caratteristica è la forma affusolata (tapered), che interessa soprattutto gli incisivi (35).

Gli elementi dentari posteriori presentano in genere dimensioni ridotte, soprattutto quella mesio-distale, le cuspidi diminuite in numero e spesso con forma curva. Per quanto riguarda la radice dei molari, secondo lo studio di Lexner et al., si possono riconoscere tre tipologie: - separata, costituita cioè da tre componenti radicolari separate nei mascellari e due componenti separate nei mandibolari, -parzialmente fusa, in cui le componenti radicolari si presentano più o meno fuse tra loro; -piramidale (cuneiforme), in cui la superficie occlusale del dente forma la base della piramide e la punta della radice il suo apice. Un altro aspetto caratteristico è il taurodontismo, condizione in cui il corpo del dente è allargato a spese della

radice. Secondo alcuni studi il secondo molare deciduo, quando presente, è il dente più spesso affetto da tale anomalia (38, 39).

Sia le femmine portatrici sia, soprattutto, i maschi affetti, presentano una frequenza molto elevata di anomalie di dimensione rispetto ai controlli: i denti permanenti appaiono di dimensioni più piccole e, quando presenti, molto spazati gli uni dagli altri (37).

Per quanto concerne le anomalie di struttura, molto frequente è l'ipoplasia dello smalto che risulta visibile ai raggi X già dal primo anno di vita e che contribuisce ad aumentare il rischio di patologia cariosa (34). Le agenesie dentali e le anomalie morfologiche sono sintomi di una suscettibilità geneticamente determinata: le anomalie di forma rappresentano un micro sintomo, mentre l'agenesia rappresenta la piena manifestazione di tale suscettibilità (34).

L'eruzione dentaria risulta spesso ritardata e in molti bambini i denti permanenti sono visibili mediante ortopantomografia ad un'età piuttosto avanzata (circa 5 anni) a causa di un ritardo nel processo di mineralizzazione che è associato all'oligodontia e che incrementa all'aumentare del numero di denti mancanti (34). Molto frequente è anche l'inclusione dentaria. In alcuni pazienti affetti da EDs si osserva il mantenimento in arcata dei denti decidui. Tale fenomeno può riguardare entrambe le arcate con uguale incidenza: coinvolge principalmente canini e secondi molari decidui e di solito si accompagna all'agenesia degli adiacenti incisivi laterali o dei secondi premolari permanenti. Questi elementi, generalmente non in anchilosi, preservano il processo alveolare e facilitano il trattamento protesico potendo essere sfruttati come ancoraggio per la protesi, anche se solo temporaneo (28-30).

e. Altre manifestazioni

Le ghiandole sebacee possono essere ipoplasiche o addirittura assenti (sono eccezione i rari casi di iperplasia paradossa). Sono descritti casi di ipoplasia a livello mammario e di ipogonadismo (22).

Molto raramente la malattia è accompagnata da polidattilia, sindattilia, disturbi sensoriali, nanismo, disturbi ossei e scheletrici ed epilessia. In alcune forme di EDs (es. sindrome di Zlotogora-Ogur/Rosselli-Guglielmetti) è presente labio-palato-schisi (13).

Tutte le anomalie presenti sono stabili per tutta la vita, tuttavia le lesioni ungueali e cutanee tendono a migliorare con l'età. Il trattamento dei disordini correlati alla displasia ectodermica è generalmente palliativo ed è effettuato, pertanto, al fine di ottenere una riduzione dei sintomi.

Diagnosi

Di fondamentale importanza è la diagnosi precoce della malattia, che dovrebbe essere compiuta in epoca neonatale o al più presto dopo la nascita allo scopo di:

- evitare le complicanze che mettono in pericolo la vita del neonato, prima fra tutte quella legata alla ridotta sudorazione, tipica delle forme ipo-anidrotiche, che determina un'intolleranza alle alte temperature e può condurre all'ipertermia;
- informare i genitori del neonato affetto dalla sindrome del rischio che si potrebbe verificare nel caso di una seconda gravidanza.
- iniziare precocemente il trattamento riabilitativo del cavo orale;

Bisogna sottolineare che le manifestazioni dentali possono rappresentare il reperto clinico più significativo in alcune malattie ereditarie, fornendo così informazioni di grande aiuto nella formulazione della diagnosi. La mancata eruzione dei denti decidui è, ad esempio, un'evenienza molto rara nella normalità e può quindi indirizzare verso la diagnosi di sospetto di Displasia Ectodermica, soprattutto, quando all'agenesia di alcuni elementi si associa la presenza di anomalie di forma e struttura (23). Molto frequentemente, la mancata eruzione dei denti rappresenta il motivo per cui il paziente richiede il consulto odontoiatrico. L'odontoiatra si trova in una posizione ideale per individuare e valutare segni e sintomi ectodermici delle EDs in individui con oligodontia (12).

Secondo alcuni Autori, la diagnosi di "displasia ectodermica orale" può essere posta quando solo i denti e le ghiandole salivari sono affetti; secondo altri la condizione di oligodontia può essere suddivisa in due gruppi: oligodontia/I in caso di oligodontia isolata, oligodontia/S, quando questa è parte di una sindrome (31).

Tuttavia la malattia difficilmente viene diagnosticata alla nascita a causa della difficoltà o dell'impossibilità di riconoscere le manifestazioni cliniche tipiche della sindrome, dal momento che alla nascita il neonato non ha denti erotti, presenta capelli radi e fini e unghie sottili.

Per eseguire la diagnosi esistono diversi metodi, alcuni più semplici ed immediati, altri più complessi.

Metodi piuttosto complessi ma efficaci per indirizzare precocemente alla diagnosi di displasia ectodermica, sono quelli che possono essere eseguiti in epoca prenatale.

- Ecografia: attraverso questo esame è possibile diagnosticare l'eventuale assenza di germi dentari che normalmente sono visibili dalla 19° settimana di gestazione,

essendo il processo di mineralizzazione dei tessuti iniziato tra la 14° e la 18° settimana.

- Analisi del linkage genetico: tramite la sintesi di oligonucleotidi di DNA, uno corrispondente alla sequenza del gene normale nella regione della mutazione e uno corrispondente alla sequenza mutante, vengono riconosciuti i geni mutati a partire dal DNA isolato da cellule fetali, in particolare dai villi coriali, prelevate mediante amniocentesi. Questa tecnica è solitamente effettuata nel caso in cui il feto sia particolarmente a rischio di malattia, poiché concepito da individui affetti.
- Fetoscopia: tramite l'inserimento di un endoscopio nel sacco amniotico così da permettere la visione diretta del feto e l'accesso ai tessuti. Normalmente dopo la 20°-24° settimana di vita intrauterina si sviluppano i follicoli piliferi e le ghiandole sudoripare, pertanto la loro assenza, verificata tramite biopsia cutanea, può indirizzare verso la diagnosi. Tale tecnica non risulta attualmente indicata come indagine di routine.

La diagnosi prenatale è, quindi, molto importante sia, come già puntualizzato in precedenza, per mettere in atto le misure preventive e cautelative allo scopo di evitare l'insorgenza delle gravi complicanze mediche alle quali il bambino può incorrere, sia, soprattutto nel caso di una coppia con un primo figlio affetto, per informare i genitori della situazione, consentendo loro una scelta ponderata e consapevole, permettendogli di valutare la possibilità di un aborto terapeutico (22).

La diagnosi postnatale è effettuata fondamentalmente sulla base di:

- Valutazione dell'OPT delle arcate dentarie, che mostra l'assenza, parziale o totale, di germi dentari.
- Episodi di ipertermie ricorrenti senza causa apparente.

- Osservazione dei segni clinici che il neonato può presentare alla nascita o in seguito. Si tratta tuttavia di una valutazione piuttosto difficile, dal momento che i neonati presentano fisiologicamente i segni caratteristici di displasia.
- Biopsia cutanea, allo scopo di confermare la diagnosi di sostegno, poiché i campioni evidenziano una riduzione dei follicoli piliferi e delle ghiandole sebacee e un incompleto sviluppo o la mancanza totale delle ghiandole sudoripare. Queste ultime sono particolarmente numerose a livello del palmo della mano e della pianta dei piedi, pertanto, un aiuto nella diagnosi deriva dalla determinazione del numero e della maturità delle ghiandole in questi distretti.
- Visualizzazione diretta dei pori ghiandolari mediante un oftalmoscopio, un'indagine considerata sicura e non invasiva.
- Valutazione del livello di sudorazione mediante un metodo di ionizzazione che determina la concentrazione di cloruro nel sudore; anche questa tecnica è sicura e non invasiva, che però può dare risultati equivoci.
- Analisi del capello, che appare sottile e fragile.
- L'analisi genetica molecolare, allo scopo di evidenziare mutazioni a livello di EDA, EDAR, NEMO ecc. Può essere effettuata in epoca post natale per confermare la diagnosi clinica, per differenziare tra la forma X-linked e la forma recessiva di Displasia Ectodermica. E' inoltre utilizzata per individuare il portatore della mutazione tra i parenti di sesso femminile di un maschio affetto (37).

Secondo Solomon et al la diagnosi di Displasia Ectodermica può essere posta quando i seguenti tre criteri vengono rispettati: -la malattia è congenita, -la malattia è diffusa e coinvolge l'epidermide ed almeno uno dei suoi derivati, -la patologia non è progressiva (40).

La diagnosi differenziale tra la Displasia Ectodermica Idrotica (DEI) e la forma Anidrotica (DEA) si basa sulla valutazione della sudorazione, che appare normale nella DEI e deficitaria nella DEA. Questo aspetto risulta molto importante vista l'oggettiva difficoltà nel porre diagnosi di Displasia Ectodermica Idrotica a causa dell'estremo polimorfismo con cui questa può presentarsi (a seconda dei derivati ectodermici interessati), ma in cui la sudorazione appare sempre normale (40, 41).

La diagnosi di Displasia Ectodermica Anidrotica legata al cromosoma X (sindrome di Christ-Siemens-Touraine), raramente viene effettuata prima dell'adolescenza, ma può essere sospettata in presenza di ipertermie inspiegabili. La "facies" caratteristica è patognomica, ma non sempre facile da riconoscere. La presenza di denti conoidi rappresenta il sintomo principale nelle forme parziali. La diagnosi è confermata mediante biopsia cutanea e mediante la valutazione della sudorazione. La forma di Displasia Ectodermica Anidrotica autosomica recessiva, che dal punto di vista fenotipico è indistinguibile dalla precedente, interessa entrambi i sessi in uguale misura (non essendo legato al cromosoma X). E' riscontrata una diminuzione della sudorazione meno grave, dal momento che le ghiandole non sono assenti ma solo ridotte di numero (42).

La diagnosi differenziale va posta nei confronti di patologie come: sifilide congenita, anidrosi familiare semplice, aplasia congenita della cute, discheratosi congenita, febbre di origine sconosciuta, sindrome di Werner e di Rothmund-Thompson, pachionichia congenita, polmonite infantile ricorrente (40-42).

L'odontoiatra può quindi svolgere un ruolo diagnostico fondamentale soprattutto in quelle forme in cui eventuali altri sintomi, non cioè strettamente legati al cavo orale, sono poco evidenti e può, pertanto, indirizzare il paziente e la sua famiglia verso approfondimenti diagnostici.

TERAPIA ODONTOIATRICA

Le anomalie dentarie rappresentano una delle menomazioni più gravi sotto il profilo funzionale, psicologico ed estetico, che subiscono i pazienti affetti da questa malattia. Sono causa di notevoli disagi: non solo l'assenza totale di denti ma anche le agenesie multiple e le anomalie di forma e struttura possono creare difficoltà nella masticazione dei cibi (quindi problemi di nutrizione), difficoltà nella fonazione (in particolare nell'articolazione di alcuni suoni) e problemi estetici, quindi anche psicologici, per il bambino, legati al fatto che, spesso, le caratteristiche cranio-facciali della patologia determinano una tipica "facies" ed un aspetto vecchieggiante nel giovane paziente. Per tali ragioni, si ritiene di estrema importanza il trattamento precoce delle alterazioni oro-dentali tipiche della sindrome, a partire dai due-tre anni di età, prima che il bambino cominci a frequentare l'asilo e a prendere contatto con i suoi coetanei.

Il giovane paziente affetto da EDs richiede un intervento multidisciplinare che coinvolge più specialisti in grado di affrontare su diversi fronti la sindrome. Il team medico è composto da un genetista, un pediatra, un dermatologo, un otorinolaringoiatra, un logopedista e uno psicologo. Il team odontoiatrico; composto da un odontoiatra infantile, un protesista, un ortodontista, un chirurgo maxillo-facciale, i quali interagiscono tra loro affrontando i diversi aspetti della patologia, dalla fase iniziale dell'inquadramento diagnostico, alla terapia in età evolutiva fino alla riabilitazione definitiva, ciascuno nell'ambito delle specifiche competenze e con l'obiettivo comune di promuovere la salute psicofisica e orale del paziente.

Bambini e adolescenti affetti da Eds con oligo-anodonzia richiedono riabilitazioni odontoiatriche complesse, a causa dei notevoli deficit di sviluppo scheletrico e della ridotta salivazione, che comportano un'estrema difficoltà di ritenzione della protesi. Inoltre il paziente in giovane età presenta una scarsa collaborazione durante la seduta odontoiatrica;

una particolare attenzione si impone in caso di assenza o di ridotto sviluppo delle ghiandole sudoripare al fine di evitare fenomeni di ipertermia che potrebbero essere provocati dall'agitazione e da crisi di pianto intenso durante le sedute odontoiatriche. È quindi necessario mettere in atto tutta una serie di misure precauzionali quali l'utilizzo di abiti molto leggeri, ambiente condizionato, impacchi di acqua fredda, contenzione dolce da parte di un genitore e sospensione del trattamento in caso di intense reazioni di pianto (36, 39, 42, 43).

Il trattamento di pazienti pediatriche con EDs richiede una buona conoscenza da parte del clinico riguardo alla crescita e lo sviluppo dei mascellari, alle tecniche di fabbricazione delle protesi e alle tecniche di conservativa per rimodellare i denti conoidi eventualmente presenti in arcata. Richiede, inoltre, la capacità di motivare paziente e genitori all'uso delle protesi e alla necessità di un continuo follow-up (43).

Di fondamentale importanza è la conoscenza delle modalità di comportamento e di approccio con il paziente pediatrico. Secondo alcuni autori in bambini con scarso livello di collaborazione sarebbe utile la sedazione in caso di sedute lunghe e complesse. Altri, sono contrari a questa tecnica, sostenendo che il confezionamento di una protesi corretta debba implicare la collaborazione da parte del piccolo paziente durante le fasi richieste, per cui propongono un approccio di tipo "tell-show-do" (43).

Per ottenere la collaborazione e la fiducia del paziente possono essere necessarie diverse sedute di avvicinamento, introduttive alla terapia, durante le quali vengono applicate, oltre alla tecnica tell-show-do, anche quelle della desensibilizzazione e del rinforzo positivo. I genitori possono facilitare oppure impedire il successo di questa fase; nei casi in cui siano di ostacolo e peggiorino la compliance del bambino, devono essere sostituiti da altre figure tutoriali (36, 39, 43).

Quando viene proposta la riabilitazione odontoiatrica, è molto importante che i genitori siano informati e comprendano le singole fasi della riabilitazione, i risultati attesi, in particolare per quanto riguarda l'aspetto estetico e il miglioramento delle funzioni masticatoria e di fonazione, e le possibili difficoltà che il bambino può incontrare sia nel corso della riabilitazione che nell'accettazione delle protesi. Appena l'età lo consente, il paziente deve sempre essere coinvolto ed avere un ruolo attivo nelle decisioni. All termine della riabilitazione, in particolare se protesica, è necessario programmare richiami periodici ad intervalli regolari per introdurre modifiche in base alla crescita scheletrica, effettuare le necessarie modifiche, monitorare l'igiene orale, ispezionare le mucose (44) e, in caso di presenza di elementi dentali effettuare applicazioni topiche professionali di gel fluorato. Problemi di frequente riscontro sono la perdita di ritenzione della protesi e le modificazioni occlusali, causate dall'eruzione dentale, o della crescita delle basi ossee. L'iter riabilitativo è, di conseguenza, molto lungo e comprende numerose soluzioni terapeutiche provvisorie prima di arrivare a quella definitiva (45).

A seconda della severità del quadro (numero di elementi in agenesia, morfologia e dimensione dei denti, quantità di osso disponibile) ed in base all'età, il trattamento dei pazienti con Displasia Ectodermica si può avvalere di diverse tecniche: protesi parziale rimovibile o fissa, protesi totale a supporto mucoso in caso di edentulismo totale, protesi supportata da impianti. Nuove tecniche e materiali adesivi, come le resine composite, rappresentano oggi scelte molto valide per restaurare gli elementi conoidi allo scopo di ottenere un risultato estetico favorevole (42).

PATTERN CRANIO-FACCIALE

Una conoscenza delle basi di accrescimento del massiccio facciale è essenziale per la pianificazione di un piano di trattamento odontoiatrico.

Crescita mandibolare

In letteratura è stato dimostrato che la crescita mandibolare è di tipo rotazionale in senso anti-orario di circa 6 gradi, attribuito all'accrescimento del condilo e del ramo mandibolare. L'assenza di germi dentali in eruzione determina in una riduzione significativa del processo alveolare (44). Una normale funzione del sistema stomatognatico (masticazione, deglutizione e fonazione) è un fattore essenziale nel mantenimento e della formazione di osso a livello dei mascellari superiore e inferiore come citato nella teoria della matrice funzionale di Moss (45). Il rimodellamento della mandibola avviene tramite l'apposizione di nuovo osso a livello del condilo, della parte posteriore del ramo e della faccia inferiore della sinfisi, mentre il processo di riassorbimento avviene a livello dell'angolo e della superficie e anteriore linguale del ramo (44-46).

Durante il processo di accrescimento mandibolare, gli elementi dentari compensano la rotazione anti-oraria erompendo e inclinandosi e, di conseguenza, mantenendo un piano mandibolare nei valori descritti nella popolazione sana. Questo processo non avviene nei soggetti affetti da Displasia Ectodermica per le agenesie multiple caratteristiche di questa condizione. La scarsa crescita verticale della mandibola, causata dalle agenesie, è un altro fattore da tenere in considerazione nella riabilitazione di soggetti affetti da EDs.

Crescita del mascellare superiore

I cambiamenti nella dimensione e posizione del mascellare superiore rispetto alla base cranica sono suddivisi in due tipi: una fase con fattore di crescita sagittale (antero-

posteriore) e una fase di crescita orizzontale sul piano trasversale. L'avanzamento sagittale è dovuto alla crescita in avanti e in basso della base cranica e delle suture del terzo medio del viso (45). L'espansione trasversale, invece, è dovuta all'eruzione di elementi dentari, che determinano la crescita del processo alveolare. Inoltre, si assiste al riassorbimento osseo della superficie superiore del palato (pavimento nasale) e dell'apposizione di nuovo osso sulla superficie inferiore che determina un allargamento delle cavità nasali. Questa aumenta la crescita verticale del palato. La crescita sagittale della mascella è dovuta all'apposizione di osso a livello delle tuberosità. Sul piano orizzontale, è il processo di apposizione di nuovo osso a livello della sutura palatina mediana che ne determina la crescita (44-46).

E' quindi, indispensabile da parte dell'odontoiatra tenere in considerazione queste conoscenze durante le diverse fasi di terapia nei soggetti affetti da EDs. Questo per agevolare ed evitare di ostacolare i processi di accrescimento con dispositivi protesici e/o ortodontici.

TERAPIA ORTODONTICA

Il trattamento ortodontico non è frequente nei pazienti con displasia, sia per la presenza di un numero ridotto di elementi dentali, sia per il rischio aumentato di sviluppare lesioni cariose in pazienti ad alto rischio a causa della ridotta salivazione e delle anomalie dello smalto. Talvolta, la chirurgia ortognatica può essere proposta a pazienti che presentano una grave alterazione dei rapporti intermascellari. In particolare, è stato ipotizzato che l'osteotomia tipo "Le Fort 1", che ristabilisce una normale relazione tra le arcate, possa stimolare la crescita del mascellare. Si tratta, tuttavia, di un intervento indicato in pazienti adulti e non in fase di crescita (47-50).

Gli obiettivi del trattamento ortodontico nei pazienti affetti da Displasia Ectodermica sono: ottenere una corretta posizione degli elementi presenti per future riabilitazioni protesiche o

implantari; allineare gli elementi dentali con la chiusura dei diastemi; ristabilire corretti rapporti verticali spesso alterati a causa dell'oligodonzia; correggere discrepanze sagittali, quali la III classe scheletrica, mediante la trazione con maschera di Delaire (che permette di ottenere un rapporto sagittale più armonico), in combinazione quando indicato di espansione rapida del palato. L'utilizzo di apparecchi ortodontici funzionali (es. apparecchio funzionale di Frankel-III) permette di influenzare positivamente lo sviluppo craniofacciale, riducendo le anomalie scheletriche prima del termine della crescita. Per le protesi rimovibili utilizzate nei giovani pazienti, è ipotizzata, inoltre, una funzione simile ai dispositivi ortodontici funzionali con effetti positivi sulla crescita craniofacciale nel paziente in età evolutiva (50-56).

TERAPIA PROTESICA

Nei casi di oligodonzia la riabilitazione protesica avviene dai primi anni di vita con l'obiettivo di migliorare l'estetica, la funzione masticatoria e la fonazione. Protesi rimovibili sono più frequentemente utilizzate: protesi rimovibili totali, parziali o overdentures (49, 50, 57, 58).

Lo scarso sviluppo delle creste alveolari edentule può compromettere la ritenzione e la stabilità delle protesi totali e, in presenza di elementi dentali sfruttabili per l'ancoraggio della protesi, l'overdenture rappresenta l'opzione terapeutica di prima scelta in questi pazienti.

Un fattore importante, necessario per l'adattamento del bambino alla nuova condizione del cavo orale e per la soddisfazione dei genitori, è l'utilizzo di elementi dentali protesici compatibili con l'età del paziente. Ciò è reso possibile grazie all'utilizzo di denti del commercio fabbricati appositamente per pazienti pediatrici, con forma e dimensioni analoghe ai denti decidui di bambini di età, sesso e corporatura analoga a quella del paziente e mediante opportune modificazioni eseguite, sia sui denti naturali presenti in arcata, sia su quelli artificiali, così da ottenere un'estetica appropriata all'età (51, 52, 57, 58).

Con il passare degli anni, vengono costruite nuove protesi in cui verranno montati progressivamente i denti permanenti al posto dei decidui, simulando così la fisiologica permuta. Fondamentali sono i richiami periodici dei pazienti per consentire modificazioni e sostituzioni delle protesi, in relazione ai continui cambiamenti morfologici del bambino legati a crescita e sviluppo. Il continuo rimaneggiamento delle basi ossee, infatti, rende necessario ribasature periodiche delle protesi. E' inoltre necessario un monitoraggio dell'occlusione, che va incontro a continue modifiche a causa della crescita delle basi ossee o dell'eruzione di elementi dentali, che possono creare precontatti (49, 50, 57, 58).

Con l'inserimento delle protesi l'adattamento del paziente alla nuova condizione può determinare, nei giorni immediatamente successivi alla consegna, difficoltà nella masticazione, nell'articolazione di alcuni fonemi e la perdita della protesi stessa, a causa della sua instabilità; per questi motivi può essere consigliata, nelle fasi iniziali, l'assunzione di una dieta soffice e l'utilizzo di paste adesive. Un ulteriore inconveniente può essere dato dal fatto che la lingua non ha esperienza dei limiti dettati dalle arcate dentarie e deve pertanto essere abituata alla nuova posizione più retrusa, mediante un apposito accorgimento che consiste nel costruire una rilevatezza a livello della papilla interincisiva che ne condiziona la postura.

La protesi fissa è raramente utilizzata come trattamento esclusivo in caso di Displasia Ectodermica, poiché molti individui affetti presentano un numero minimo di denti in arcata. E' frequente l'utilizzo di mantenitori di spazio con bande e archi saldati portanti gli elementi protesici con l'obiettivo di mantenere gli spazi dei denti in agenesia. L'utilizzo di tali dispositivi consente la sostituzione degli elementi dentari in giovane età precedenti a quella indicata per l'inserimento di impianti protesici nelle arcate. Poiché le dimensioni e la superficie radicolare dei denti naturali nei soggetti EDs sono significativamente ridotte, è

consigliata un'attenta valutazione del carico oclusale che viene trasmesso da questi elementi dental protesici attraverso le bande sugli elementi naturali.

CAPITOLO III

MATERIALI E METODI

1. Reclutamento dei pazienti

Questo studio si basa sull'analisi di una popolazione di soggetti, in età evolutiva, affetti da EDs, alla quale è stato affiancato un gruppo di controllo composto da pazienti sani della stessa età; entrambi i gruppi composti da soggetti afferenti per cure odontoiatriche presso il Servizio di Assistenza odontoiatrica per Disabili in Età Evolutiva del Dipartimento di Scienze Biomediche e NeuroMotorie (DIBINEM) dell'Università di Bologna. Tra i pazienti affetti da Displasia Ectodermica che afferiscono presso il Servizio, sono stati selezionati quelli con un livello di collaborazione tale da consentire l'esecuzione della teleradiografia del cranio.

a. Gruppo sperimentale

Il gruppo sperimentale è composto da 30 pazienti di sesso maschile affetti da EDs, di età compresa tra i 7.9 e i 13 anni. Questi pazienti sono riabilitati mediante dispositivi protesici mobili, parziali o totali in combinazione o meno alla terapia ortopedico-ortodontica, a seconda della tipologia del quadro clinico. Le varie terapie effettuate in questi soggetti hanno lo scopo di alleviare le disabilità funzionali, estetiche e psicologiche che la patologia comporta, come conseguenza dell'agenesia dentale e/o di anomalie di accrescimento del distretto craniofacciale.

b. Gruppo di controllo

Il gruppo è composto da 32 pazienti maschi sani, in terapia presso la medesima struttura (Servizio di Assistenza odontoiatrica per Disabili in Età Evolutiva del Dipartimento di Scienze Biomediche e NeuroMotorie -DIBINEM- dell'Università di Bologna), di età compresa tra i 7.5 e i 13.6 anni, che presentano una fisiologica eruzione degli elementi dentali ed una relazione molare e scheletrica di classe I.

Tutti i pazienti, senza la presenza di alcun tipo di protesi rimovibile, sono stati sottoposti ad una teleradiografia del cranio in proiezione latero-laterale (TLL) seguita da analisi cefalometrica. La rimozione delle protesi durante questa procedura è finalizzata a non introdurre cambiamenti nelle strutture ossee valutate cefalometricamente.

2. Obiettivo dello studio

La valutazione, attraverso il confronto con un gruppo di controllo composto da pazienti sani, di età analoga e con una relazione dentale e scheletrica di classe I, le caratteristiche craniofacciali di pazienti affetti da Displasia Ectodermica in età evolutiva.

3. Protocollo utilizzato nello studio

- Selezione dei pazienti che compongono il gruppo sperimentale ed il gruppo controllo.
- Ottenimento del consenso informato dai tutori legali all'esecuzione della radiografia del cranio in proiezione latero-laterale.
- Esecuzione della radiografia del cranio in proiezione latero-laterale (TLL).
- Realizzazione del tracciato cefalometrico mediante software "Nemoceph".
- Analisi statistica.
- Elaborazione dei dati statistici allo scopo di valutare le caratteristiche cranio-facciali di pazienti affetti da Displasia Ectodermica.

a. Esecuzione della teleradiografia

La teleradiografia è un esame radiologico necessario per la corretta esecuzione di un trattamento ortodontico. I dati ricavati dalla teleradiografia devono essere integrati con i dati ricavati dall'analisi clinica del paziente e dallo studio delle impronte delle arcate. La teleradiografia in proiezione latero-laterale (TLL) è la più usata nella diagnosi cefalometrica

poiché evidenza, sul piano sagittale, le dimensioni in senso antero-posteriore ed in senso verticale della testa del paziente.

Il teleradiografo è un'apparecchiatura a raggi X costituita da tre parti: il generatore e tubo radiografico, il braccio radiografico, il craniostato. Il generatore di raggi X ed il tubo radiografico presentano le seguenti caratteristiche: -tensione regolabile da 60 a 90 kV, - corrente fissa a 15 mA, -tempo di esposizione variabile da 0,12 a 2 secondi. La parte denominata braccio, è costituita da un dispositivo metallico atto a mantenere uniforme la distanza fuoco-film radiografico (1,5 metri). Il craniostato è un dispositivo atto a fissare la testa del paziente nella posizione esatta per l'esecuzione della teleradiografia, con il piano di Francoforte parallelo al pavimento. E' fornito di due olive auricolari da collocare nel meato acustico esterno cutaneo del paziente per facilitare l'orientamento della testa e un appoggio frontale in corrispondenza della sutura fronto-nasale per fissare la posizione ottenuta. Il craniostato viene regolato in modo che il raggio incidente sia perpendicolare alla superficie laterale del cranio.

Il capo del paziente deve trovarsi nella posizione naturale perché soltanto in questo modo l'aspetto riprodotto nella radiografia corrisponde alla realtà, consentendo una più ponderata lettura del tracciato. Un altro fondamentale requisito è che tutte le radiografie vengano eseguite con una scala millimetrica così che i piccoli errori causati dall'ingrandimento dell'immagine possano essere compensati con l'utilizzo del fattore di ingrandimento, mentre le misurazioni angolari non vengono, invece, distorte.

Tutte le teleradiografie sono state eseguite presso il Servizio di Radiologia della Clinica Odontoiatrica (DIBINEM- dell'Università di Bologna).

Per l'esecuzione della lastra è stato utilizzato un panoramico digitale di ultima generazione (Planmeca DMAX 3). Tale apparecchiatura è dotata di braccio cefalometrico digitale ed è

particolarmente indicata per i pazienti più giovani per la velocità di scansione e la riduzione della dose di esposizione, consente una regolazione digitale dell'esposizione. Le proiezioni del cranio in latero-laterale ottenute possiedono un filtro speciale per i tessuti molli che ne permette l'adattamento a qualsiasi profilo facciale.

Le radiografie per i pazienti del gruppo sperimentale sono state ottenute in assenza di protesi rimovibili.

b. Realizzazione del tracciato cefalometrico

In ambito ortodontico e protesico l'analisi cefalometrica è necessaria ai fini della formulazione della diagnosi e della stesura del piano di trattamento.

Le teleradiografie sono state stampate, scannerizzate e poi acquisite mediante il software Nemoceph NX 2005 (NemoCeph for Windows, Nemotec[®]). Questo software permette non solo la gestione digitale e l'archiviazione della documentazione, ma anche il reperimento, sul radiogramma, di tutte le strutture necessarie per la realizzazione di qualsiasi tracciato cefalometrico (in latero-laterale o antero-posteriore), nonché l'esecuzione della visualizzazione degli obiettivi del trattamento (VTO), del "morphing" e l'analisi degli spazi sui modelli di studio.

Per rendere più facilmente confrontabili i risultati della nostra ricerca con quelli di altri studi, il tracciato cefalometrico è stato eseguito attraverso l'inserimento di 14 punti anatomici (Tabella 1 e Figura 1) utilizzati in diverse analisi cefalometriche, a partire dai quali il programma traccia un totale di 23 linee ed angoli descritti in Tabella 2.

abbreviazione	nome	definizione
N	Nasion	Il punto più anteriore della sutura fronto-nasale sul piano sagittale
A	Punto A (subspinale)	Il punto più rientrante, sul piano sagittale, della regione anteriore del mascellare superiore, tra la spina nasale anteriore ed il processo alveolare
B	Punto B (supramentale)	Il punto più retruso, sul piano sagittale, del contorno osseo della sinfisi mandibolare tra i processi alveolari e Pogonion
Or	Orbitale	Il punto situato in corrispondenza della congiunzione del margine orbitale esterno con il pavimento dell'orbita oculare, sul piano sagittale
S	Sella turcica	Il punto di incontro, sul piano sagittale, del diametro massimo orizzontale con il diametro massimo verticale della sella turcica
Ba	Basion	Il punto medio del margine anteriore del forame magno
Ar	Articolare	Il punto di intersezione del margine posteriore del processo condilare della mandibola con il bordo inferiore della parte basale dell'osso occipitale
PNS	Spina nasale posteriore	Punto di incontro, sul piano sagittale, del palato duro con il margine anteriore della fessura pterigo-mascellare e con il velopendolo
ANS	Spina nasale anteriore	Il punto più estremo in avanti della spina nasale anteriore ossea sul piano sagittale
Me	Menton	Il punto più inferiore della sinfisi mentoniera sul piano sagittale

Gn	Gnathion	Il punto più anteroinferiore sulla sinfisi mentoniera, costruito intersecando una linea perpendicolare alla linea che congiunge Me e Pg
Pg	Pogonion	Il punto più anteriore della sinfisi mentoniera sul piano sagittale
Go	Gonion	Punto di intersezione costruito tra il piano mandibolare ed il piano del ramo
Po	Porion	Il punto più alto del condotto uditivo esterno osseo

Tabella 1: I punti di reperi anatomici utilizzati per l'analisi cefalometrica.

abbreviazione	Valore medio	definizione
SNA	$82^{\circ} \pm 2^{\circ}$	angolo formato dall'incontro tra il piano S-N ed il piano N-A. Evidenzia, sul piano sagittale, in senso antero-posteriore, la posizione del mascellare superiore rispetto alla base cranica.
SNB	$78^{\circ} \pm 2^{\circ}$	angolo definito dalle rette S-N (Sella-Nasion) e N-B (Nasion-Soprasspinale). Evidenzia in senso antero-posteriore la posizione del mascellare inferiore rispetto alla base cranica.
ANB	$2^{\circ} \pm 2^{\circ}$	È la differenza fra gli angoli SNA e SNB e indica in senso antero-posteriore, la discrepanza fra

		mascellare e mandibola rispetto alla base cranica.
S-ANS	-----	valore lineare ricavato misurando la distanza che intercorre tra il punto S ed il punto ANS. Valuta la posizione del massellare superiore rispetto alla base cranica: massellare protruso o retruso.
S-Ba	-----	Piano turcico basale. Piano passante per i punti S e Ba, perpendicolare al piano sagittale.
S-N	68 ±3 mm.	piano ricavato misurando la distanza tra il punto cefalometrico S ed il punto cefalometrico N, perpendicolare al piano sagittale. Evidenzia sul piano sagittale in senso antero-posteriore, la lunghezza della base cranica. Jarabak afferma che a 11 anni la distanza S-N e la distanza Go-Me dovrebbe essere equivalenti. Dopo tale età, la lunghezza di Go-Me tende ad aumentare di 1 mm all'anno rispetto alla lunghezza di S-N. Ciò avviene fino all'esaurimento della crescita che è normalmente stabilita a

16 anni per le femmine e a 18 anni per i maschi.

S-Pg	-----	valore lineare ricavato misurando la distanza che intercorre tra il punto S ed il punto Pg. Valuta la posizione (o la direzione di crescita) della mandibola rispetto al cranio: mandibola protrusa o retrusa.
Ba-S-N	$129^{\circ} \pm 5^{\circ}$	angolo formato dall'incontro tra il piano S-N ed il piano S-Ba. Evidenza, sul piano sagittale in senso antero-posteriore, la posizione della cavità glenoidea e del condilo rispetto alla base cranica.
Ar-Go-Me	$130^{\circ} \pm 5^{\circ}$	angolo goniaco. Angolo formato dall'incrocio tra il corpo mandibolare ed il ramo mandibolare. La sua ampiezza indica la tendenza di crescita in senso orario o antiorario della mandibola.
N-S-Gn	$67^{\circ} \pm 1^{\circ}$	angolo formato dall'incontro tra il piano S-N ed il piano S-Gn. Evidenza, sul piano sagittale, la direzione di crescita della mandibola. Il valore è direttamente influenzato dallo sviluppo verticale e antero-

		posteriore della mandibola.
S-N-Pg	$80^{\circ} \pm 3.5^{\circ}$	angolo formato dall'incontro tra il piano S-N (base cranica) ed il piano N-Pg. Valuta la posizione antero-posteriore della mandibola rispetto alla base cranica.
ANS-N-S	$80^{\circ} \pm 3.5^{\circ}$	angolo formato dall'incrocio tra il piano S-N (base cranica) ed il piano N-ANS. Evidenzia il profilo facciale. Se il valore dell'angolo è ampio l'osso mascellare è protruso; se il valore è piccolo l'osso mascellare è retruso.
ANS-PNS	-----	valore lineare ricavato misurando la distanza che intercorre tra la spina nasale anteriore e la spina nasale posteriore (valuta l'estensione del mascellare).
Go-Pg	68 mm a 8 anni, con aumento annuo di 2 mm nei maschi e 1,4 mm nelle femmine.	piano mandibolare tangente al bordo inferiore della mandibola passante per Pg. Indica la lunghezza del corpo mandibolare.
Go-Ar	44 ± 5 mm	lunghezza del ramo mandibolare. Piano del ramo

		tangente al bordo posteriore della mandibola passante per Ar.
Ba-N	-----	piano craniale. Divide l'endocranio dall'esocranio che si sviluppa perpendicolarmente al piano stesso lungo l'asse facciale e rappresenta un piano di riferimento della posizione mandibolare.
S-N/Go-Gn	$32^{\circ} \pm 5^{\circ}$	Angolo formato dall'incontro tra il piano S-N (base cranica) ed il piano mandibolare Go-Gn. Evidenzia, sul piano sagittale in senso verticale, il tipo di crescita facciale del soggetto.
ANS-PNS/Me-Go	$26^{\circ} \pm 1^{\circ}$	angolo formato dai piani basali mascellare e mandibolare ed è anche chiamato "angolo maxillo-mandibolare". Evidenzia, sul piano sagittale, in senso verticale, il tipo di divergenza del distretto maxillo-mandibolare. Il valore dell'angolo è direttamente influenzato dallo sviluppo verticale del mascellare superiore e della mandibola, dall'altezza dei processi alveolari e dei denti.

FH/S-Me (Y-Axis)	59.4°	Angolo formato dall'intersezione tra il piano di Francoforte e la retta (S-Me). Valuta il profilo facciale. Più l'angolo è ampio più il terzo inferiore del volto appare retruso, più l'angolo è piccolo, più il terzo inferiore del volto appare protruso.
N-S/ANS-PNS	10° ±3°	angolo formato dall'incontro tra il piano S-N ed il piano ANS-PNS. Evidenzia, sul piano sagittale in senso verticale, il tipo di divergenza del distretto formato dalla base cranica e parte del mascellare superiore.
N-ANS	-----	valore lineare ricavato misurando la distanza che intercorre tra il punto N ed il punto ANS. Evidenzia, sul piano sagittale in senso verticale, la dimensione scheletrica superiore della faccia.
N-Me	-----	valore lineare ricavato misurando la distanza che intercorre tra il punto N ed il punto Me. Evidenzia, sul piano sagittale in senso verticale, la dimensione scheletrica totale della faccia.

ANS-Me

valore lineare ricavato misurando la distanza che intercorre tra il punto ANS ed il punto Me. Evidenzia, sul piano sagittale in senso verticale, la dimensione scheletrica inferiore della faccia.

Tabella 2: Angoli e linee cefalometriche misurati nello studio. I valori medi di alcune misurazioni sono riportati.

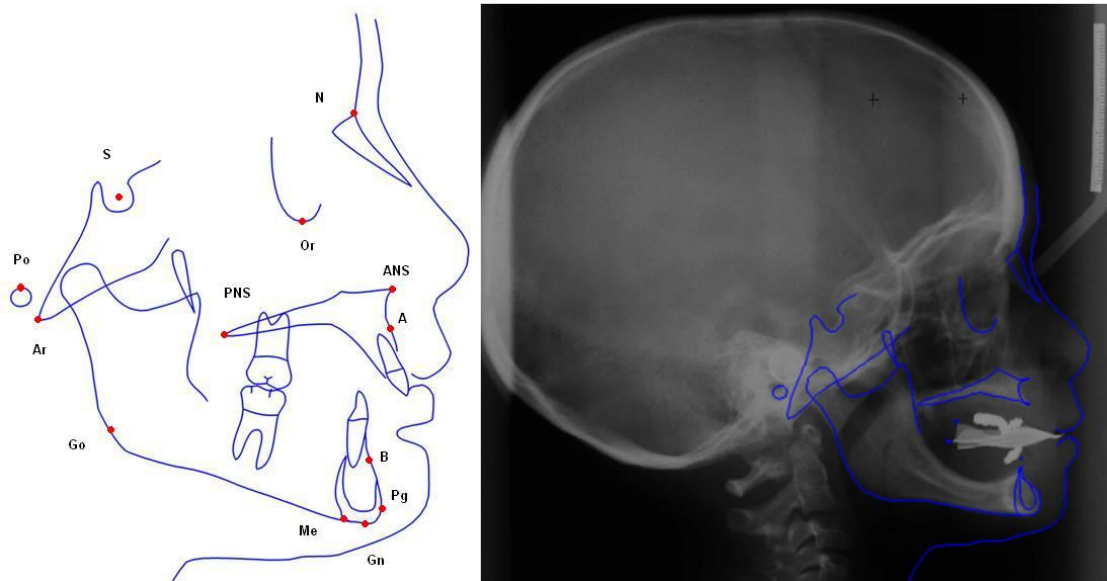


Figura 1: Punti di repere utilizzati nel tracciato cefalometrico in questo studio.

c. Analisi statistica

I dati di media e deviazione standard del gruppo sperimentale e del gruppo di controllo sono stati analizzati con il test *T di Student*, per valutare se la differenza di medie tra le due popolazioni è statisticamente significativa.

i. Calcolo di media e deviazione standard

Sono state calcolate media e deviazione standard di tutti i valori cefalometrici ottenuti attraverso la nostra analisi.

MEDIA = indicatore della tendenza centrale delle misure.

DEVIAZIONE STANDARD = indicatore di dispersione che valuta l'allontanamento medio delle singole misure dalla loro tendenza centrale.

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

ii. Interpretazione del test T di Student:

- Livello di significatività: $\alpha = 0,05$ determina un intervallo di confidenza del 95%. Il livello di significatività corrisponde alla probabilità di compiere un errore di prima specie.
- Calcolo dei gradi di libertà mediante la formula $g.d.l. = N1 + N2 - 2$. $N1$ corrisponde al numero di soggetti che compongono il gruppo sperimentale, $N2$ corrisponde al numero di soggetti che compongono il gruppo di controllo; in questo studio, quindi, i gradi di libertà sono 49 ($19 + 32 - 2 = 49$). Rispetto al numero di gradi di libertà, si determina la regione di accettazione dell'ipotesi nulla.

- Il calcolo del valore del valore di T mediante la formula:

$$t = \frac{\bar{x} - m}{\sigma / \sqrt{v}}$$

Nel nostro caso $T(\text{g.d.l.}; \alpha) = T(49; 0,05) = \pm 2,010$.

- Se il valore di T calcolato è compreso nella regione di accettazione (tra -2,010 e +2,010), si accetta per vera l'ipotesi nulla, quindi il test è non significativo; se, invece, il T calcolato è esterno alla regione di accettazione (inferiore a -2,010 oppure superiore a +2,010), si rifiuta l'ipotesi nulla, quindi il test è significativo.

4. Ipotesi dello studio

L'ipotesi nulla sottoposta a verifica è che la differenza tra le medie del campione sperimentale (soggetti affetti da Displasia Ectodermica) e le medie del gruppo di controllo (individui sani), sia di natura accidentale (cioè sia una conseguenza del campionamento) e non attribuibile alla patologia. Solamente nei casi in cui il test è significativo, la differenza tra le medie dei singoli caratteri nei due gruppi è direttamente imputabile alla patologia; al contrario, se il risultato del test è non significativo, la differenza tra le medie non è imputabile alla patologia ma è di carattere accidentale.

CAPITOLO IV

RISULTATI

I dati descrittivi dei pazienti del gruppo studio e del gruppo controllo sono riportati nella Tabella 3.

I risultati del T-test di Student sono elencati in Tabella 4.

I valori di medie e deviazioni standard sono stati oggetto di analisi statistica condotta utilizzando il test T di Student. Tutti i valori di T calcolato comportano il rifiuto dell'ipotesi nulla (test significativo).

La differenza nei valori degli angoli SNA e SNB risulta statisticamente significativa ($P < 0.001$). L'angolo ANB rivela una forte tendenza alla terza classe scheletrica nel gruppo affetto da displasia ectodermica ed una biretrusione dei mascellari superiore ed inferiore. I parametri relativi alle lunghezze delle basi ossee del mascellare superiore ed inferiore (ANS-PNS, Go-Pg e Go-Ar) ($P < 0.001$) indicano un iposviluppo della mascella e della mandibola in associazione ad una marcata biretrusione. I valori lineari che rappresentano la dimensione della base cranica (S-ANS, S-Ba, S-N e S-Pg) sono tutti statisticamente inferiori nel gruppo affetto da displasia ectodermica rispetto al gruppo controllo.

Per quanto riguarda i valori e proporzioni verticali del volto, tutte le dimensioni verticali nei soggetti affetti da displasia ectodermica risultano diminuiti rispetto al gruppo controllo; ad eccezione dell'angolo di divergenza tra il piano palatale ed il piano mandibolare (ANS-PNS/Me-Go) e l'angolo (N-S/ANS-PNS), che non risultano statisticamente differenti tra gruppo studio e gruppo controllo.

Variabile	Valore medio \pm DS	
	EDs	Controlli
SNA °	75.9 \pm 4.1	83.9 \pm 3.8
SNB °	78.2 \pm 3.9	82.1 \pm 2.4
ANB °	-3.7 \pm 5.1	1.8 \pm 2.7
S-ANS (mm)	68.5 \pm 6.8	79.8 \pm 4.7
S-Ba (mm)	35.3 \pm 4.0	38.6 \pm 3.9
S-N (mm)	61.5 \pm 5.0	67.5 \pm 3.8
S-Pg (mm)	95.0 \pm 11.7	109.1 \pm 7
Ba-S-N °	133.2 \pm 6.2	127.1 \pm 3.9
Ar-Go-Me °	131.8 \pm 6.9	128.8 \pm 4.8
N-S-Gn °	62.5 \pm 4.7	100.0 \pm 4.4
S-N-Pg °	80.2 \pm 5.6	79.5 \pm 3.1
ANS-N-S °	80.9 \pm 4.5	87.0 \pm 4.1
ANS-PNS (mm)	39.8 \pm 4.7	44.8 \pm 3.3
Go-Pg (mm)	59.9 \pm 9.7	68.9 \pm 5.5
Go-Ar (mm)	36.7 \pm 5.4	39.4 \pm 3.8
Ba-N (mm)	89.3 \pm 6.6	95.8 \pm 5.8
SN/Go-Gn °	28.8 \pm 6.3	31.6 \pm 2.8
ANS-PNS/Me-Go °	25.2 \pm 4.6	26.5 \pm 4.4
FH/S-Me °	58.4 \pm 6.0	61.7 \pm 3.7

N-S/ANS-PNS °	5.7 ±4.9	7.0 ±3.4
N-ANS (mm)	41.4 ± 4.9	46.3 ±4.3
N-Me (mm)	88.1 ±8.4	103.6 ±6.4
ANS-Me (mm)	47.3 ± 6.00	58.9 ±3.9

Tabella 3: Analisi Descrittiva dei gruppi studio e controllo (valori medi e deviazioni standard).

Variabile	Differenza	t	d.f.	St. Error	P-value
SNA °	- 8.00	7.97	60	1.00	< 0.001
SNB °	- 3.90	4.77	60	0.82	< 0.001
ANB °	- 5.50	5.35	60	1.03	< 0.001
S-ANS mm	- 11.30	7.65	60	1.48	< 0.001
S-Ba mm	- 3.30	3.28	60	1.00	< 0.000
S-N mm	- 6.00	5.34	60	1.12	< 0.001
S-Pg mm	- 14.10	5.80	60	2.43	< 0.001
Ba-S-N °	6.10	4.66	60	1.31	< 0.001
Ar-Go-Me °	3.00	1.99	60	1.50	0.050
N-S-Gn °	- 37.5	32.45	60	1.16	< 0.001
S-N-Pg °	0.70	0.61	60	1.14	0.54
ANS-N-S °	- 6.1	5.58	60	1.10	< 0.001
ANS-PNS mm	- 5.00	4.87	60	1.03	< 0.001
Go-Pg mm	- 9.00	4.53	60	1.98	< 0.001
Go-Ar mm	- 2.70	2.29	60	1.18	0.026
Ba-N mm	- 6.50	4.13	60	1.57	< 0.000

SN/Go-Gn °	-2.80	2.28	60	1.23	0.026
ANS-PNS/Me-Go °	- 1.30	1.14	60	1.43	0.26
FH/S-Me °	- 3.30	2.62	60	1.26	0.01
N-S/ANS-PNS °	- 1.30	1.22	60	1.07	0.23
N-ANS mm	- 4.90	4.19	60	1.17	< 0.001
N-Me mm	- 15.50	8.20	60	1.89	< 0.001
ANS-Me mm	- 11.60	9.08	60	1.28	< 0.001

Tabella 4: T-test di Student della differenza tra i valori medi del gruppo campione e controllo.

CAPITOLO V

DISCUSSIONE

Le Displasie Ectodermiche sono un gruppo eterogeneo di condizioni cliniche che derivano da differenti meccanismi molecolari e presentano una notevole variabilità di espressione.

Il fenotipo facciale caratteristico è quello caratterizzato da: capelli radi, sottili, fragili, ciglia e sopracciglia quasi completamente assenti, iperpigmentazione perioculare, labbra protruse e riduzione di altezza del terzo inferiore del viso, con retrusione e appiattimento del profilo (56).

I valori ottenuti dall'analisi dei tracciati cefalometrici del gruppo sperimentale mostrano la severa retrusione dei mascellari superiore e inferiore associata ad ipoplasia e riduzione verticale del terzo medio del volto. Questo è evidenziato dalla riduzione degli angoli SNA e SNB, i quali evidenziano la posizione scheletrica del mascellare superiore rispetto alla base cranica in senso antero-posteriore. Indicativa di ipoplasia del terzo medio è anche la riduzione significativa della distanza tra il punto S ed il punto ANS e dell'angolo ANS-N-S. Questi risultati sono in accordo con quanto riscontrato in numerosi studi precedenti e determinano il caratteristico profilo appiattito del terzo medio del volto (52-55). Gli stessi risultati sono confermati in uno studio di analisi morfometrica delle strutture craniofacciali in 23 soggetti con EDs legata al cromosoma X (56).

Il piano bispinale (ANS-PNS), indicativo della lunghezza del corpo mascellare, è diminuito in maniera statisticamente rilevante, a conferma di come lo sviluppo mascellare sia frenato da fattori genetici e, in particolar modo, condizionato dall'agenesia dentale (53).

Per quanto riguarda l'inclinazione del mascellare superiore, valutata rispetto alla base cranica (S-N/ANS-PNS) e rispetto al piano mandibolare (ANS-PNS/Me-Go), questi valori si discostano in maniera ridotta dal gruppo controllo (P value 0.26 e P value 0.23) e si possono quindi considerare normali. Il valore di S-N/ANS-PNS è diminuito ma entro il range di normalità, in accordo con la riduzione moderata di altezza del terzo superiore del volto. Il

pattern di crescita nel gruppo campione è, quindi, normodivergente, questo dato è in contrapposizione con alcuni dati presentati in letteratura riguardanti pazienti in età evolutiva affetti da DE e non sottoposti a terapia protesica delle agenesie (52). Questa discordanza potrebbe essere attribuita al fatto che il nostro gruppo campione è composto da soggetti riabilitati protesicamente e che questa terapia sia stata un fattore che ha influenzato in modo positivo il pattern di crescita (57-61).

Un dato rilevante e inaspettato, che abbiamo riscontrato dall'analisi dei risultati statistici, è la mancata tendenza alla terza classe scheletrica nei pazienti affetti da EDs. I pazienti affetti da Displasia Ectodermica presentano un valore aumentato dell'angolo N-S-Pg e della distanza S-Pg (la posizione antero-posteriore della mandibola rispetto alla base cranica) tale per cui un valore aumentato indica protrusione mandibolare, mentre un valore diminuito indica retrusione (52, 62). Nel nostro studio il valore di S-Pg è diminuito (-14.1; P value \leq 0.001) mentre S-N-Pg non riporta una differenza di medie statisticamente significativa (P value 0.54) e si può, pertanto, considerare simile alla media della popolazione sana. L'angolo ANB che dimostra valori di terza classe scheletrica nel gruppo sperimentale (P value \leq 0.001), questo dato è però da interpretare con molta cautela perché, oltre al fatto che i criteri di inclusione del gruppo controllo di I classe scheletrica, rappresenta semplicemente la differenza tra i due mascellari superiore ed inferiore senza considerare la le loro posizioni rispetto alla base cranica e rispetto al punto Nasion.

L'angolo goniaco (Ar-Go-Me) che indica la tendenza di crescita in senso orario o antiorario della mandibola mostra un grado di apertura normale, solo leggermente aumentato rispetto ai controlli ma in misura significativa. La letteratura, in concordanza con i nostri risultati, indica una maggiore chiusura dell'angolo mandibolare con accentuata rotazione antero-superiore e conseguente tendenza alla protrusione nei soggetti con EDs. Questa

caratteristica contribuisce a determinare il caratteristico aspetto vecchieggiante dei bambini affetti da Displasia Ectodermica (27,28).

L'angolo formato dall'incrocio tra la base cranica ed il piano mandibolare (S-N/Go-Gn) presenta un valore diminuito rispetto ai controlli, ciò significa che la mandibola ha tendenza all'inclinazione anteriore della mandibola e che, quindi, la divergenza facciale risulta ipodivergente. Questo dato è indicativo di un pattern di crescita sagittale di III classe conforme ai valori dell'angolo ANB. Considerando che tutti i soggetti analizzati in questo studio sono in età evolutiva e sono riabilitati mediante dispositivi protesici da una età molto precoce, possiamo supporre che la presenza di manufatti protesici possa influenzare positivamente la direzione di crescita della mandibola. Pertanto, creare un'occlusione stabile in età precoce favorirebbe un corretto rapporto intermascellare in particolarmente in senso verticale, poiché determina una post-rotazione della mandibola; ciò consente una normale posizione del mento nello spazio, con riduzione della concavità facciale e miglioramento dell'estetica. L'effetto di tali terapie sui rapporti sagittali dei mascellari è tuttora ambito di ricerca nella letteratura.

La lunghezza del ramo mandibolare (Ar-Go), che valuta l'altezza facciale del terzo inferiore e posteriore del volto, è nettamente diminuita rispetto ai valori standard (P value 0.03), così come la lunghezza del corpo mandibolare (Go-Pg) (P value \leq 0.001), che risulta, in media, solamente di 59,9 mm, molto inferiore rispetto al valore medio standard di 68 mm a 8 anni. La lunghezza mandibolare diminuita, associata ad un'ampiezza normale dell'angolo N-S-Pg, ribadisce la mancata tendenza alla terza classe dei pazienti analizzati. Questa riduzione del 12% della lunghezza mandibolare, può essere dovuta alle dimensioni del nostro campione, ma potrebbe essere anche legata al quadro patologico (52)

Inoltre è significativa la riduzione dell'angolo formato tra il piano di Francoforte (Po-Or) ed il piano S-Me, che viene solitamente definito "angolo del profilo". Più tale angolo è ampio, più il profilo del viso risulta retrognatico; caratteristica della malattia analizzata è, invece, la presenza di un profilo prognatico, per cui l'angolo FH-S/Me dovrebbe essere diminuito. Questo risultato, associato alla ridotta lunghezza del corpo mandibolare, conferma la presenza di un profilo nel complesso piuttosto armonico (63).

L'altezza facciale anteriore totale (calcolata dalla distanza tra N e Me) è significativamente diminuita ($P \text{ value} \leq 0.001$), così come l'altezza del terzo superiore (N-ANS) anche se, quest'ultima, in misura meno accentuata rispetto al terzo inferiore (definito dalle distanze tra ANS e Me).

Per quanto riguarda, infatti, la dimensione verticale del terzo inferiore del viso, abbiamo trovato di nuovo accordo con quanto normalmente riportato in letteratura (26, 27): questa misura risulta nettamente ridotta nei pazienti con Displasia Ectodermica, a dimostrazione di come l'oligo-anodonzia, impedendo la formazione del processo alveolare, determini creste alveolari atrofiche e conseguente perdita di dimensione verticale. Anche il valore indicativo del pattern di crescita verticale, definito dall'angolo formato dall'incrocio tra la base cranica (S-N) ed il piano S-Gn, è significativamente diminuito, a conferma della ridotta tendenza di crescita verticale. L'agenesia dentale, caratteristica dei soggetti con EDs, si accompagna spesso ad atrofia ossea che, in genere, risparmia solamente le poche aree in cui i denti sono presenti. La gravità delle agenesie dentali in termini di ipo-, oligo- ed anodonzia, è associata in modo significativo alle principali misure lineari ed angolari ed è, quindi, direttamente correlata alle caratteristiche craniofacciali. L'analisi dei valori ottenuti per i singoli pazienti mostra, infatti, che i casi caratterizzati da oligodonzia o anodonzia presentano una più accentuata retrusione e ipoplasia mascellare (SNA, SNB, S/ANS, ANS-N-S) ed una maggiore

riduzione della dimensione verticale del viso (N-Me, N-ANS, ANS-Me), in particolare del terzo inferiore, se paragonati ai pazienti con ipodonzia. La nostra osservazione è in accordo con quanto evidenziato da diversi lavori scientifici presenti in letteratura (52-55).

Nel nostro campione non è stato possibile portare a termine, per la ridotta numerosità del campione, una correlazione tra il numero di agenesie e il pattern craniofacciale. Inoltre, gli effetti delle agenesie dentali sulle strutture scheletriche facciali è già stato ampiamente dimostrato in molteplici studi (52-55).

La base cranica (S-N) ha un valore nettamente ridotto rispetto ai controlli. Anche il piano craniale (Ba-N), che divide l'endocranio dall'esocranio, è diminuito, in contrasto con quanto riscontrato in letteratura dove, invece, tale valore risulta simile nei gruppi Displasia Ectodermica e controlli (52).

In questo studio, per lo scarso controllo su alcune variabili; quale l'età, la tecnica utilizzata per la riabilitazione protesica e il tempo di utilizzo delle protesi già presenti in bocca al singolo paziente; non ci consente di arrivare a conclusioni riguardo gli effetti scheletrici di tipo funzionale della terapia protesica. Sarebbe interessante utilizzare, in un campione più ampio, lo stesso protocollo di riabilitazione protesica ed eseguire radiografie prima e durante la terapia per valutare gli effetti scheletrici sulla crescita craniofacciale delle protesi su tessuti molli e profilo, caratteristicamente vecchieggiante.

CONCLUSIONI

- Nei soggetti affetti da EDs, è fondamentale un iter diagnostico e terapeutico fin dai primi anni di vita ed è spesso l'odontoiatra a scoprire questa patologia per la presenza di agenesie dentarie multiple. Dal punto di vista clinico, è consigliata l'esecuzione di una valutazione cefalometrica nei pazienti prima della riabilitazione protesica con l'obiettivo di aumentare la dimensione verticale delle protesi e di, eventualmente, correggere ortodonticamente il piano occlusale degli elementi dentari naturali del paziente.
- L'analisi delle teleradiografie in proiezione latero-laterale prima di qualsiasi tipo di terapia odontoiatrica, e soprattutto protesica, è fondamentale per la valutazione dei parametri scheletrici sagittali e verticali, che debbono essere tenuti in conto durante la riabilitazione protesica in questi soggetti.
- I valori cefalometrici sagittali e verticali sono tutti ridotti nei soggetti affetti da Displasia Ectodermica rispetto ai controlli. Questo è attribuibile al fenotipo di questa patologia ma anche alle agenesie dentarie multiple che portano ad un iposviluppo di tutte le strutture ossee e di una antero-rotazione mandibolare.
- Lo studio e l'analisi di teleradiografie in proiezione latero-laterale di controllo nel medio-lungo termine potrebbe essere importante per valutare la crescita craniofacciale, il rapporto tra strutture scheletriche e tessuti molli, con una riabilitazione protesica mirata al singolo soggetto e finalizzata a contrastare le caratteristiche fenotipiche facciali tipiche della patologia.

CAPITOLO VI

BIBLIOGRAFIA

1. Baskan Z, Yavuz I, Ulku R, Kaya S, Yavuz Y, Basaran G, Adiguzel O, Ozer T. Evaluation of ectodermal dysplasia. *Kaohsiung J Med Sci.* 2006; 22:171-176.
2. Pinheiro M, Freire Maia N. Ectodermal Dysplasias: a clinical classification and a causal review. *Am J Med Genet.* 1994; 53:153-162.
3. Priolo M, Silengo M, Lerone M, Ravazzolo R. Ectodermal dysplasias: not only "skin deep". *Clin Genet.* 2000; 58:415-431.
4. Geza T, William S, Samir A. Ectodermal Dysplasias. *Quintessence Int.* 2003; 34:482-483.
5. Clarke A. Hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Med Genet.* 1987; 24:659-663.
6. Vierucci S, Baccetti T, Tollaro I. Dental and craniofacial findings in hypohidrotic ectodermal dysplasia during the primary dentition phase. *J Clin Pediatr Dent.* 1994; 18:291-297.
7. Darwin C. *The Variations of Animals and Plants Under Domestications.* Ed. 2 London, John Murray. 1875; p. 319.
8. Buyse M. *Birth Defects Encyclopedia.* 1990; vol. I. Malden, MA: Blackwell.
9. Priolo M, Lagana C. Ectodermal dysplasias: A new clinical-genetic classification. *J Med Genet.* 2001; 38:579-585.
10. Lamartine J. Towards a new classification of ectodermal dysplasias. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28:351-355.
11. Itin PH, Fistarol SK. Ectodermal Dysplasias. *Am J Med Genet part C.* 2004; 131:45-51.
12. Ruhin B, Martinot V, Lafforgue P, Catteau B, Manouvrier-Hanu S, Ferri J. Pure ectodermal dysplasia: retrospective study of 16 cases and literature review. *Cleft Palate Craniofac J.* 2001; 38:504-18.
13. Giannetti L, Rapelli G, Consolo U. Anomalie dentarie nelle displasie ectodermiche. *Minerva Stomatol.* 2003; 52:181-185.

14. Akhyani M, Kiavash K. Ectodermal Dysplasia with alopecia, onychodysplasia, hypohidrosis, keratoderma, abnormal teeth and deafness. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007; 73:409-11.
15. Freire-Maia N, Pinheiro M. *Ectodermal Dysplasias: a clinical and genetic study.* New York: Alan R Liss. 1984.
16. Clarke A, Phillips DI, Brown R, Harper PS. Clinical aspects of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Arch Dis Child.* 1987; 62:989-996.
17. Parant M, Cayron R, Ragot CM, Boubilil. Anodontia as part of an ectodermal dysplasia with anhidrosis and hypotrichosis. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1969; 70:461-470.
18. Crawford P, Aldren M, Clarke A. Clinical and radiographic dental findings in X linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Med Genet.* 1991; 28:181-185.
19. Crump IA, Danks DM. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: a study of sweat pores in the X-linked form and a family with probable autosomal recessive inheritance. *J Pediatr.* 1971; 78:466-473.
20. Segurado Rodriguez MA, Ortiz De frutos FJ, Cornejo Navarro P et al. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: a cause of fever of unknown origin. *An Esp pediatr.* 2002; 56:253-257
21. Bal C, Bal BT, Tufekçioğlu D. Treatment considerations for a patient with hypohidrotic ectodermal dysplasia: a case report. *J Contemp Dent Pract.* 2008; 9:128-134.
22. Masse JF, Pérusse R. Ectodermal Dysplasia. *Arch Dis Child.* 1994; 71:1-2.
23. Ryan FS, Mason C, Harper JI. Ectodermal dysplasia-an unusual dental presentation. *J Clin Pediatr Dent.* 2005; 30:55-58.
24. Tarjan I, Gabris K, Rozsa N. Early prosthetic treatment of patients with ectodermal dysplasia: a clinical report. *J Prosthet Dent.* 2005; 93:419-424.

25. Sarnas KV, Rune B. The facial profile in advanced hypodontia: a mixed longitudinal study of 141 children. *Eur J Orthod.* 1983; 5:133-143.
26. Dibbets JM. Mandibular rotation and enlargement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1990; 98:29-32.
27. Imirzalioglu P, Uckan S, Haydar SG. Surgical and prosthodontic treatment alternatives for children and adolescent with ectodermal dysplasia: a clinical report. *J Prosthet Dent.* 2002; 88:569-572.
28. Vierucci S, Baccetti T, Tollaro I. Dental and craniofacial findings in hypohidrotic ectodermal dysplasias during the primary dentition phase. *J Clin Pediatr Dent* 1994; 18:291-297.
29. Bergendal B, Norderyd J, Bagesund M, Holst A. Signs and symptoms from ectodermal organs in young Swedish individuals with oligodontia. *Int J Paediatr Dent* 2006; 16:320-326.
30. Cawood JL, Howell RA. Reconstructive preprosthetic surgery, I. Anatomical considerations. *Int J Oral Implantol* 1991; 20:75-82.
31. Tsai PF, Chiou HR, Tseng CC. Oligodontia-a case report. *QuintessenceInt.* 1998; 29(3):191-3.
32. Larmour CJ, Mossey PA, Thind BS et al. Hypodontia- a retrospective review of prevalence and etiology. Part I. *Quintessence Int* 2005; 36:263-70.
33. Clarke A. Hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Med Genet* 1987; 24:659-63.
34. Yavuz I, Baskan Z, Ulku R, Dulgergil TC et al. Ectodermal Dysplasia: Retrospective Study of Fifteen Cases. *Arch Med Res* 2006; 37:403-409.
35. Lexner MO, Bardow A, Hertz JM, Nielsen LA, Kreiborg S. Anomalies of tooth formation in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Int J Paediatr Dent* 2007; 17:10-18.

36. Suri S, Carmichael RP, Tompson BD. Simultaneous functional and fixed appliance therapy for growth modification and dental alignment prior to prosthetic habilitation in hypohidrotic ectodermal dysplasia: a clinical report J Prosthet Dent. 2004;92(5):428-33.
37. Prager T, Finke C, Miethke RR. Dental findings in patients with Ectodermal Dysplasia. J Orofac Orthop 2006; 67:347-355.
38. Mena CA. Taurodontism. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1971; 32:812-823.
39. Lo Muzio L, Bucci P, Carile F, Riccitiello F, Scotti C, Coccia E, Rappelli G. Prosthetic Rehabilitation of a Child Affected from Anhydrotic Ectodermal Dysplasia: A Case Report. J Contemp Dent Pract. 2005;3:120-126.
40. Solomon LM, Cook B, Klipfel W. The ectodermal dysplasias. Dermatol Clin. 1987; 5:231-7.
41. Nowak, Dental treatment for patients with ectodermal dysplasias. Brth defects. 1988; 24;243-252.
42. Sarvan I., N. S. N. E. Hypohidrotic ectodermal dysplasia: an unusual presentation and management in a 11-year-old Xhosa Boy. SADJ; 2000; 55:34-37.
43. Lo Muzio L. Prosthetic rehabilitation of a child affected from anhidrotic ectdermal dysplasia: a case report. J. Contemp Dent Pract. 2005; 3:120-126.
44. Björk A, Skieller V. Facial development and tooth eruption. An implant study at the age of puberty. Am J Orthod. 1972;62:339-83.
45. Moss ML. The functional matrix hypothesis revisited. The role of mechanotransduction. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1997;112:8-11.
46. Krarup S, Darvann TA, Larsen P, Marsh JL, Kreiborg S. Three-dimensional analysis of mandibular growth and tooth eruption. J Anat. 2005; 207:669-82.

47. Björk A, Skieller V. Growth of the maxilla in three dimensions as revealed radiographically by the implant method. *Br J Orthod.* 1977; 4:53-64.
48. Graber TM, Vanarsdall RL, Vig KWL. *Orthodontics: current principles and techniques.* pp. 493-542.
49. Pigno MA, Blackman RB, Cronin RJ Jr, Cavazos E. Prosthodontic management of ectodermal dysplasia: a review of the literature. *J Prosthet Dent.* 1996; 76:541-545.
50. Alcan T, Basa S, Kargül B. Growth analysis of a patient with ectodermal dysplasia treated with endosseous implants: 6-year follow-up. *J Oral Rehabil.* 2006; 33:175-182.
51. Sforza C, Dellavia C, Goffredi M, Ferrario VF. Soft tissue facial angles in individuals with ectodermal dysplasia: A three-dimensional noninvasive study. *Cleft Palate Craniofac J.* 2006; 43:339-349.
52. Johnson EL, Roberts MW, Guckes AD, Bailey LJ, Phillips CL, Wright JT. Analysis of craniofacial development in children with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet.* 2002; 1:112:327-334.
53. Bondarets N, Jones RM, McDonald F. Analysis of facial growth in subjects with syndromic ectodermal dysplasia: a longitudinal analysis. *Orthod Craniofac Res.* 2002; 5:71-84.
54. Lexner MO, Bardow A, Bjorn-Jorgensen J, Hertz JM, Almer L, Kreiborg S. Anthropometric and cephalometric measurements in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Orthod Craniofac Res.* 2007; 10:203-215.
55. Gündüz Arslan S1, Devocioğlu Kama J, Ozer T, Yavuz I. Craniofacial and upper airway cephalometrics in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Dentomaxillofac Radiol.* 2007; 36:478-483.
56. Goodwin AF, Larson JR, Jones KB, Liberton DK, Landan M, Wang Z, Boekelheide A,

- Langham M, Mushegyan V, Oberoi S, Brao R, Wen T, Johnson R, Huttner K, Grange DK, Spritz RA, Hallgrímsson B, Jheon AH, Klein OD. Craniofacial morphometric analysis of individuals with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Mol Genet Genomic Med.* 2014; 2:422-429.
57. Derbanne MA, Sitbon MC, Landru MM, Naveau A. Case report: Early prosthetic treatment in children with ectodermal dysplasia. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2010; 11:301-305.
58. Vilanova LS, Sánchez-Ayala A, Ribeiro GR, Campos CH, Farias-Neto A. Conventional Complete Denture in Patients with Ectodermal Dysplasia. *Case Rep Dent.* 2015; 714963. doi: 10.1155/2015/714963. Epub 2015 Sep 6.
59. Bhalla G, Agrawal KK, Singh K, Singh BP, Goel P. A Preliminary Study to Analyze the Cranio-facial Growth of an Ectodermal Dysplasia Patient After Prosthetic Rehabilitation. *J Indian Prosthodont Soc.* 2013; 13:43-438.
60. Bhalla G, Agrawal KK, Chand P, Singh K, Singh BP, Goel P, Alvi HA. Effect of complete dentures on craniofacial growth of an ectodermal dysplasia patient: a clinical report. *J Prosthodont.* 2013; 22:495-500.
61. Dellavia C, Catti F, Sforza C, Tommasi DG, Ferrario VF. Craniofacial growth in ectodermal dysplasia. An 8 year longitudinal evaluation of Italian subjects. *Angle Orthod.* 2010; 80:733-739.
62. De Nardi S. *Atlante di Analisi Cefalometrica.* Edizioni Martina. Bologna.
63. Ozer T., Kama J.D., Ozer S.Y. A practical method for determining pubertal growth spurt. *Am J Orthod dentofacial Orthop.* 2006; 130:131.