

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE  
MEDICHE GENERALI E DELLA SALUTE**

Ciclo XXVII

**SSD: MED / 28 SC:06/F1**

**MANIFESTAZIONI NEL CAVO ORALE  
DELLA NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 1**

**Presentata da: DOTT. FATJON SKENDO**

Coordinatore Dottorato

Relatore

Ch.mo Prof. Nicola Rizzo

Ch.ma Prof. Gabriela Piana

**Esame finale anno 2016**

# INDICE

<b>Riassunto.....</b>	<b>3</b>
 <b>CAPITOLO I</b>	
INTRODUZIONE.....	4
MANIFESTAZIONI ORALI NELLA NF1 .....	11
 <b>CAPITOLO II</b>	
SCOPO DELLO STUDIO.....	22
 <b>CAPITOLO III</b>	
MATERIALI E METODI.....	25
STUDIO DELLA PATOLOGIA CARIOSI.....	25
ANALISI DELLE ORTOPANTOMOGRAFIE.....	26
 <b>CAPITOLO IV</b>	
RISULTATI.....	31
STUDIO DEL DMTR/dmft.....	31
ANALISI DELLE ORTOPANTOMOGRAFIE.....	33
 <b>CAPITOLO V</b>	
DISCUSSIONE.....	36
NEUROFIBROMATOSI E PATOLOGIA CARIOSI.....	36
NEUROFIBROMATOSI E ALTERAZIONI MANDIBOLARI...37	
<i>ANDAMENTO DEGLI INDICI DI DEFORMAZIONE DURANTE LA CRESCITA.....</i>	<i>39</i>
 <b>CAPITOLO VI</b>	
CONCLUSIONI.....	44
 <b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	
	<b>46</b>

### ***Riassunto***

La neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è una malattia genetica rara con manifestazioni sistemiche in vari organi e con manifestazioni anche a livello del cavo orale

### ***Obiettivo***

L'obiettivo di questo studio è valutare la patologia cariosa e le alterazioni ossee delle mandibole nei pazienti affetti da NF1.

### ***Materiali e Metodi***

62 pazienti affetti da NF1, 32 maschi e 30 femmine di età compresa tra 2.9 e 25.7 anni, sono stati esaminati per indagare la prevalenza di carie utilizzando l'indice dmft/DMFT e i risultati sono stati confrontati con quelli ricavati in un gruppo di controllo di 50 pazienti sani simili per genere ed età. Lo studio delle alterazioni ossee caratteristiche della malattia sono state effettuate sulle ortopantomografie delle arcate dentarie di 42 pazienti con NF1, 25 maschi e 17 femmine di età compresa tra 5.9 e 18.9 anni, utilizzando specifici indici, introdotti in questo studio, per la misurazione di deformità e di asimmetrie mandibolari e i risultati sono stati confrontati con quelli ricavati dall'analisi delle ortopantomografie di 32 pazienti con anamnesi medica negativa simili per genere ed età. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il test t.

### ***Risultati***

Per quanto riguarda la carie, i risultati dell'analisi statistica dimostrano, anche se la prevalenza è risultata maggiore nel gruppo di studio, l'assenza di relazione tra NF1 e patologia cariosa per la dentatura sia decidua che permanente. Per quanto riguarda le alterazioni ossee i risultati dell'analisi statistica dimostrano una prevalenza di deformazioni ed asimmetrie significativamente maggiore nelle mandibole di pazienti affetti da NF1 rispetto al gruppo controllo.

### ***Conclusione***

Anche se l'ipotesi di una relazione tra NF1 e la patologia cariosa viene confutata, la grande prevalenza di carie nei soggetti affetti da NF1 indica la necessità di inserire questi pazienti in un programma di promozione della salute orale mirato ed intensivo. Lo studio delle ortopantomografie evidenzia una elevata prevalenza di asimmetrie e deformazioni nelle mandibole dei pazienti affetti da NF1. Indagando queste alterazioni, definite patognomiche della NF1 dalla letteratura, sulle ortopantomografie utilizzando gli indici specifici proposti in questo studio per misurare asimmetrie e deformazioni, si possono ottenere risultati riproducibili e confrontabili.

## **CAPITOLO I**

### **INTRODUZIONE**

La Neurofibromatosi 1 (NF1) o malattia di Von Recklinghausen (il medico che la descrisse per la prima volta nel 1882), è una malattia genetica rara, con un'incidenza di 1 su 4.000-5.000 nati vivi per anno, in assenza di predilezione razziale, etnica, geografica e di genere (40). Gli indici di morbilità e di mortalità sono più elevati rispetto alla restante popolazione; le cause di morte più frequenti sono le patologie cardiovascolari (41).

Il fenotipo è caratterizzato da macchie cutanee iperpigmentate, da proliferazioni cellulari sulla superficie dell'iride (amartomi, noduli di Lisch), da tumori cutanei benigni derivanti dalle guaine nervose periferiche (neurofibromi), che possono causare gravi deformità e alterazioni funzionali. Circa il 5% degli individui affetti da

NF1 è affetto da tumori delle ghiandole surrenali, del sistema nervoso centrale, dei nervi periferici). (45,42).

La NF1 è causata dalla mutazione del gene NF1, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 17 nella regione 17q11.2, il cui prodotto, la neurofibromina, è un soppressore tumorale ad espressione ubiquitaria ampiamente presente nel sistema nervoso (43).

In circa il 50% dei casi è ereditata da un genitore affetto con modalità di tipo autosomico dominante; nei restanti casi la mutazione compare ex novo in figli di genitori sani (44).

La diagnosi clinica di NF1 si formula in base alla presenza di almeno 2 dei 7 criteri diagnostici proposti dalla National Institutes of Health Consensus Development Conference nel 1988(45):

1-sei o più macchie cutanee caffelatte di diametro >5 mm in epoca pre-puberale e >15 mm in epoca post-puberale;

2- due o più neurofibromi cutanei e/o sottocutanei o un neurofibroma plessiforme;

3-lentiggini alle ascelle e/o all'inguine;

4-due o più noduli di Lisch;

5-lesione scheletrica caratteristica (displasia dell'ala dello sfenoide, assottigliamento delle ossa lunghe con o senza pseudoartrosi);

6-glioma del nervo ottico;

7-un parente di primo grado (genitore, figlio, fratello) affetto da NF1.

Quando l'anamnesi familiare è negativa, solitamente la diagnosi è formulata intorno ai 3 anni in base a criteri clinici. Nel 95% degli individui affetti i test genetici permettono di confermare la diagnosi di NF1. Nei casi familiari è possibile la diagnosi prenatale su villocentesi o amniocentesi mediante ricostruzione dell'aplotipo o mediante ricerca diretta della mutazione (se identificata in uno o più dei familiari) (46).

I pazienti affetti da NF1, nonostante una estrema variabilità fenotipica anche nella stessa famiglia, presentano molte caratteristiche comuni.

Le **macchie cutanee caffelatte**, che nella maggior parte dei casi sono la prima manifestazione della NF1, possono essere presenti alla nascita ma frequentemente si manifestano entro i 2 anni. Il numero è variabile, fino ad alcune decine, le dimensioni sono comprese tra 1 e 3 cm, la localizzazione più frequente è nel tronco e negli arti, rara nel volto. Non si trasformano in tumori maligni (47).

I **neurofibromi** sono tumori formati da fibroblasti, cellule perineurali, cellule di Schwann, e mastociti. Il numero è di solito scarso, la localizzazione molto variabile, anche nell'ambito della stessa famiglia.

Sono classificati in 4 gruppi: cutanei (focali o diffusi), sottocutanei, plessiformi (nodulari o diffusi), spinali (48).

I *neurofibromi cutanei* si manifestano nella terza infanzia o nella prima adolescenza; solo in alcuni pazienti sono causa

di dolori e/o di deficit neurologici; non si trasformano in tumori maligni (49, 48, 50).

I *neurofibromi sottocutanei* sono frequentemente causa di dolore e/o di deficit neurologici (50).

I *neurofibromi plessiformi*, spesso presenti alla nascita, sono visibili clinicamente nel 30% dei casi; sono caratterizzati da una abbondante vascolarizzazione e da fasci nervosi multipli; possono essere responsabili di deficit neurologici; in circa il 10% dei casi si trasformano in tumori maligni (48,49,51).

I *neurofibromi spinali* sono localizzati a livello delle radici dei nervi spinali; espandendosi attraverso un forame intervertebrale producono formazioni intra- ed extraspinali (tumori "a clessidra"); la componente intraspinale, comprimendo il midollo, può causare deficit neurologici (48).

Le **lentiggini** alle ascelle e/o all'inguine (segno di Crowe), sono presenti in più del 60% dei casi, spesso si



manifestano tra i 3 e i 5 anni; le dimensioni sono piccole, < ai 3mm di diametro; possono essere presenti anche su palpebre, collo e seno (47).

I **noduli di Lisch**, amartomi melanocitici dell'iride, patognomonic della NF1, si manifestano tra i 5 e i 10 anni; non causano problemi alla vista (47).

Le **lesioni scheletriche** caratteristiche sono la displasia dell'ala dello sfenoide e l'assottigliamento delle ossa lunghe con o senza pseudoartrosi. Sono descritti inoltre nel 50% dei casi ridotta densità ossea, nel 30% bassa statura e nel 10% scoliosi idiopatica o distrofica (50).

Il **glioma del nervo ottico**, il tumore intracranico più frequente, si sviluppa a livello del chiasma ottico o in posizione postchiasmale; si manifesta prima dei 6 anni; in circa il 30% dei casi è responsabile di esoftalmo, di difetti visivi e di pubertà precoce per invasione dell'ipotalamo (48).

Un *deficit cognitivo* è frequentemente associato alla NF1; è caratterizzato da quoziente intellettivo medio-basso, iperattività, deficit di attenzione, disordini dello spettro dell'autismo, comportamenti anomali e può essere responsabile di problemi nell'inserimento sociale. Possono essere presenti deficit di coordinazione motoria, visospaziale e visomotoria e disordini del linguaggio (48,50).

Sono di frequente riscontro malattie cardiovascolari: cardiopatie congenite (la più frequente è la stenosi della arteria polmonare) e vasculopatie, spesso localizzate al sistema arterioso (stenosi, aneurismi, malformazioni artero-venose), la più frequente, la stenosi dell'arteria renale, causa ipertensione (48).

Macrocefalia e ipertelorismo relativo è descritta in circa il 50 % dei casi.

## **MANIFESTAZIONI ORALI NELLA NF1**

Nella NF1 anche a livello del distretto cefalico sono descritte lesioni caratteristiche localizzate nelle ossa mascellari (neurofibromi solitari, ipoplasia, assenza di strutture ossee) e nei tessuti molli (fibromi e neurofibromi della mucosa orale e della lingua) (52).

Dall'analisi della letteratura la prevalenza di queste lesioni risulta estremamente variabile: 22% (53), 72% (13), 92% (14).

Questa variabilità può essere causata dall'eterogeneità dei campioni esaminati ma soprattutto alle diverse metodiche diagnostiche utilizzate e/o alla mancata diagnosi per assenza di valutazione radiografica o per difetti di imaging (52, 35; 54).

I **neurofibromi ossei** si evidenziano radiograficamente come lesioni radiotrasparenti con margini o scarsamente o

ben definiti (35). Attualmente per definire la localizzazione e le dimensioni delle lesioni sono utilizzate la Risonanza Magnetica e la Tomografia Assiale Computerizzata, che presentano migliore qualità diagnostica (35).

In pazienti con neurofibromi ossei localizzati a livello delle ossa mascellari sono descritti *12 segni clinici e radiografici patognomonic* (55):

- deformazione dell'orecchio esterno (dislocato inferiormente) sul lato affetto;
- minimo gonfiore della guancia o della mucosa intraorale;
- ridotta traslazione del condilo sul lato affetto;
- deviazione della mandibola verso il lato affetto;
- denti affollati a livello del mascellare superiore sul lato affetto;
- denti affollati a livello della mandibola sul lato affetto;
- ipoplasia del mascellare superiore e dello zigomo sul lato affetto;

- deformazione dell'incisura coronoide (dislocata inferiormente);
- pseudoallungamento del processo condilare/coronoide;
- ipoplasia deformante del ramo ascendente con difetti perforanti;
- angolo goniaco piatto o mancante;
- deformazione o ipoplasia del corpo della mandibola.

I **neurofibromi dei tessuti molli** intraorali sono localizzati più frequentemente a livello della lingua e della mucosa orale; sono descritte localizzazioni anche a livello di labbra, gengiva e pavimento della bocca; raramente sono interessati palato e guance (56, 57).

I neurofibromi della lingua causano macroglossia e allargamento delle papille fungiformi; sono asintomatici e la diagnosi viene effettuata quando il paziente lamenta il disagio di una massa che aumenta (52).

Quando sono localizzati a livello della base della lingua la sintomatologia è caratterizzata da odinofagia, disfagia, cambiamento della voce, dolore alle orecchie e, clinicamente, è visibile una massa a livello del collo (58).

I neurofibromi orali si presentano come masse dure, sottomuose, a crescita lenta; le dimensioni sono molto variabili: da pochi millimetri (piccoli noduli) ad alcuni centimetri (grandi masse peduncolate).

Sono descritte proliferazioni neoplastiche di cellule perineurali e di Schwann a livello della gengiva responsabili di iperplasia gengivale, causa di dislocazioni, affollamenti e inclusioni dentali e di elevati indici di placca (59; 60).

I neurofibromi a livello parodontale possono manifestarsi clinicamente sotto forma di ascesso parodontale asintomatico (61) o essere diagnosticati radiograficamente come una lesione radiotrasparente uniloculare circoscritta a livello radicolare (62).

Sono riportati in letteratura due casi di neurofibromi localizzati a livello del tessuto pulpare (63, 64).

In uno studio retrospettivo condotto mediante questionari è stata descritta nei pazienti affetti da NF1 **eruzione anticipata** dei denti decidui ma questa associazione non è stata confermata da altri studi. (20)

**L'iperplasia gengivale** è molto frequente nei pazienti con NF1, in particolare nei bambini.

Si presenta come un rigonfiamento diffuso della gengiva aderente, che assume un aspetto fibroso in assenza di segni di infiammazione (3,4,5).

Possono essere concomitanti con assenza, inclusione o malposizione di elementi dentali (6).

Possono essere associati alti livelli di placca, sanguinamento gengivale e perdita di attacco parodontale, probabilmente causati da pratiche di igiene orale non corrette.(6-9)

E' descritto un caso di iperplasia gengivale diffusa unilaterale con localizzazione sia mandibolare che mascellare in cui la gengiva ipertrofica, fibrosa, non dolente, non sede di infiammazione, era responsabile di dislocazioni dentali con formazione di diastemi e deviazione della linea mediana (Bekisz O et al., 2000).

In rari casi i pazienti con NF1 possono presentare **gengive con pigmentazioni** di melanina, simmetriche e persistenti, che possono manifestarsi in qualsiasi età e razza(10).

Possono provocare un disagio psicologico sono stati proposti trattamenti chirurgici e non chirurgici (terapia a laser). (10-12)

Le **anomalie dentali** più comuni riportate nella NF1 comprendono *denti inclusi, denti sovranumerari* , *malposizionamenti dentali* , *agenesie, eccesso di crescita del processo alveolare*. (13-16)



In uno studio di Visnapuu et al è stata descritta *displasia del cemento periapicale* in denti mandibolari vitali, in cui la prevalenza era esclusivamente femminile con nessun maschio interessato. (17)

In uno studio longitudinale con follow-up a lungo termine Friedrich et al hanno riportato l'associazione tra presenza di neurofibromi plessiformi e agenesia dei secondi molari, diastemi tra i denti e asimmetrie delle strutture scheletriche nella parte interessata dal neuro fibroma. (15,18)

In uno studio caso controllo condotto su 50 bambini con NF1 e 50 bambini sani sono state descritte anomalie dentali come taurodontismo, agenesie e ipoplasie dello smalto ma con una prevalenza che non dimostrava una differenza significativa tra bambini con NF1 e quelli sani. (19)

**Lesioni ossee a livello di maxilla , mandibola e articolazione temporo-mandibolare (ATM)**

Le lesioni dello scheletro non solo sono patognomoniche della NF1 ma fanno parte dei criteri diagnostici importanti. (31-33)

Oltre alle ossa lunghe, le lesioni ossee nella NF1 possono manifestarsi nello scheletro facciale, includendo displasie dell'ala dello sfenoide, displasie orbitali, deformazioni mascellari e mandibolari e più raramente deformazioni dell'articolazione temporo-mandibolare. (33)

Di queste le deformazioni mandibolari presentano la frequenza più alta, probabilmente per la somiglianza della mandibola con le ossa lunghe.(19)

Va ricordato che lesioni ossee non sono descritte in tutti i pazienti con NF1.

Oltre che a fattori genetici le deformazioni scheletriche possono essere dovute anche a fattori locali come la presenza di tumori.

In uno studio clinico di 48 pazienti affetti da NF1, Friedrich et al hanno infatti riportato in 26 pazienti l'associazione di

deformazioni delle ossa mascellari con neurofibromi plessiformi di origine dalle branche del nervo trigemino. (15).

Altri studi hanno descritto altre lesioni delle ossa come lesioni intraosse, canali alveolari e fori mentonieri molto ampi, deformazioni del ramo mandibolare, angolo mandibolare ridotto, allungamento del processo coronoide, ipoplasia del condilo e dei processi zigomatici, neurofibromi del disco articolare. (19,34-38)

In uno studio recente (2012) Visnapuu et al hanno riportato la presenza di anomalie radiologiche nel 25 % dei pazienti con NF1, evidenziando che la presenza di forami mentonieri ampi era la più frequente. (16)

Lorson et al hanno suggerito di includere le deformazioni mandibolari tra i segni patognomonic della NF1. (33)

Accanto a quelle mandibolari, sono numerose le deformazioni ossee a livello del distretto cefalico nei

pazienti con NF1, che possono essere diagnosticate con le tecnologie radiografiche di recente acquisizione.

E' quindi consigliabile un follow-up radiologico a lungo termine dei pazienti con NF1.

Per quanto riguarda la **patologia cariosa**, la sua associazione con la NF1 è molto discussa.

Da uno studio retrospettivo di Tucker et al condotto mediante l'invio di questionari riguardanti la carie dentale a famiglie che avevano almeno un paziente con NF1, è emerso che la carie dentale era più frequente nei figli con NF1 rispetto ai figli senza NF1. (21)

Tsang et al hanno indagato la prevalenza di carie in bambini canadesi con e senza NF1 e hanno evidenziato l'assenza di differenze significative nella prevalenza di carie tra pazienti con NF1 e senza NF1. (22)

Visnapuu et al hanno indagato la prevalenza di carie in 110 pazienti finlandesi con NF1 e hanno evidenziato che in età inferiore ai 35 anni, i pazienti con NF1 presentavano

percentuali più basse di carie rispetto ai soggetti senza NF1 (23) .

La differenza di risultati tra le popolazioni in Canada e Finlandia può essere attribuita ai programmi di promozione della salute orale intensivi dedicati e rivolti alle persone con particolari necessità in Finlandia.

Per quanto riguarda le **patologie ortopedico-ortodontiche**, i dati presenti in letteratura relativi alla prevalenza di malocclusioni nei pazienti affetti da NF1 sono scarsi; nessuno rileva differenze significative rispetto alla restante popolazione eccetto che per la relazione molare, essendo descritta nei pazienti affetti da NF1 una prevalenza di malocclusioni dentali di III classe più elevata rispetto ad un gruppo controllo di soggetti sani (19).

## **CAPITOLO II**

### **SCOPO DELLO STUDIO**

L'obiettivo del presente studio è valutare le prevalenze di patologia cariosa e di manifestazioni orali in una popolazione di soggetti affetti da NF 1, confrontandole con quelle di un gruppo di soggetti sani simili per età e sesso.

Nel capitolo precedente sono stati riportati in forma descrittiva i dati relativi alle patologie orali e le lesioni ossee patognomiche nei soggetti con NF1. Le percentuali riportate variano nei diversi studi, specialmente quelle riguardanti le alterazioni ossee patognomiche; inoltre non è ancora chiaro se esista una

relazione tra patologia cariosa e NF1. Partendo da tali considerazioni si è indagata la patologia cariosa e la presenza di deformazioni e asimmetrie in soggetti affetti da NF1, mettendo a confronto i dati con quelli rilevati in soggetti sani.

Per lo studio delle basi ossee del massiccio facciale sono state utilizzate le ortopantomografie delle arcate dentarie, un esame di frequente utilizzo per indagini diagnostiche in campo odontoiatrico. Facendo delle misurazioni su queste radiografie, si è pensato di introdurre indici specifici riguardanti le basi ossee che possano descrivere e misurare deformità e asimmetrie tipiche della NF1.

Per quanto riguarda la patologia cariosa è stato utilizzato l'indice dmft/DMFT, comunemente utilizzato per indagarne la prevalenza. E' un indice epidemiologico da rilevare utilizzando i criteri consigliati dall'OMS, che misura la esperienza di carie presente e passata. E' la somma dei denti ( $t/T$  = teeth), cariati ( $d/D$ =decayed), estratti per carie

(m/M=missing) e otturati (f/F=filled). Il "dmft" è l'indice utilizzato per i denti decidui, il "DMFT" per i denti permanenti.

Il presente studio ha coinvolto pazienti in età evolutiva affetti da NF1 afferenti per prima visita e terapie odontoiatriche al Servizio di Assistenza Odontoiatrica per Disabili in età evolutiva della Clinica Odontoiatrica del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie dell'Università di Bologna inviati in consulenza dall'Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile del Policlinico S. Orsola-Malpighi.

Per realizzare un gruppo di controllo omogeneo per età e sesso sono stati reclutati soggetti con anamnesi medica negativa afferenti per visita di controllo a Reparti della Clinica Odontoiatrica del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie dell'Università di Bologna.



## **CAPITOLO III**

### **MATERIALI E METODI**

#### **STUDIO DELLA PATOLOGIA CARIOSA**

Il gruppo studio è composto da 62 soggetti (32 maschi e 30 femmine ) affetti da NF1 di età compresa tra 2,9 e 25,7 anni. I gruppo controllo è composto da 50 soggetti sani (27 maschi e 23 femmine) di età compresa tra 7 e 18 anni.

Per tutti i soggetti inseriti nello studio è stata raccolta l'anamnesi medica e odontoiatrica, includendo dati relativi ad abitudini alimentari e di igiene orale domiciliare.

E' stata effettuata una visita odontoiatrica composta da un esame extra-orale e intraorale, raccogliendo i dati riguardanti la patologia cariosa utilizzando l'indice dmft/DMFT.

#### **ANALISI DELLE ORTOPANTOMOGRAFIE**

Sono state analizzate le ortopantomografie (OPT) di 42 pazienti (25 maschi e 17 femmine) affetti da NF1 che al momento dell'esecuzione dell'indagine radiografica avevano una età compresa tra 5,9 e 18,9 anni e le ortopantomografie di 32 pazienti (18 maschi e 14 femmine) sani che al momento dell'esecuzione dell'indagine radiografica avevano una età compresa tra 5,4 e 18,1 anni.

Le radiografie sono state eseguite presso il Reparto di Radiologia della Clinica Odontoiatrica del Dipartimento di Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie

dell'Università di Bologna per individuare e monitorare le manifestazioni patognomiche della malattia nei pazienti affetti da NF1 e per motivi di diagnosi odontoiatrica di routine nei soggetti sani. Sono state analizzate solo ortopantomografie di pazienti non sottoposti a terapie ortodontiche perché le forze osteoinduttive e correttive di un apparecchio ortodontico-ortopedico possono interferire con le deformazioni e/o le asimmetrie delle basi ossee che lo studio ha lo scopo di indagare.

Si è focalizzata l'attenzione sulle deformazioni e sulle asimmetrie della mandibola per 2 motivi:

- 1- tutti gli studi evidenziano che la mandibola, l'unica struttura del massiccio facciale simile alle ossa lunghe, è la base ossea del distretto cefalico più interessata dalle deformazioni e/o dalle lesioni patognomiche della NF1;
- 2- la mandibola tra le strutture ossee incluse nell'ortopantomografia è quella meno sottoposta a deformazioni, ingrandimenti e sovrapposizioni con altre

strutture, che sono sempre presenti, anche con l'utilizzo delle apparecchiature radiologiche più moderne.

Si sono indagate 4 parti della mandibola: il ramo, il corpo, il canale alveolare e il condilo, le strutture più colpite dalle lesioni specifiche della NF1.

### **Ramo**

Nell'OPT di ogni soggetto è stata valutata la differenza di larghezza dei due emirami della mandibola ( $|R2-R1|$ ).

Questo valore è stato rapportato alla media aritmetica

$(\frac{R2+R1}{2})$  dei due valori.

Per rendere la misurazione riproducibile, le misurazioni delle larghezze sono state effettuate lungo il piano occlusale definito dalla linea dei molari inferiori. (FIG. 1)

La formula è:  $\mathbf{R} = \frac{|R2-R1|}{(R2+R1)} \times 2 \times 100$



Fig 1. Metodologia delle misurazioni di ramo e corpo mandibolare

### **Corpo**

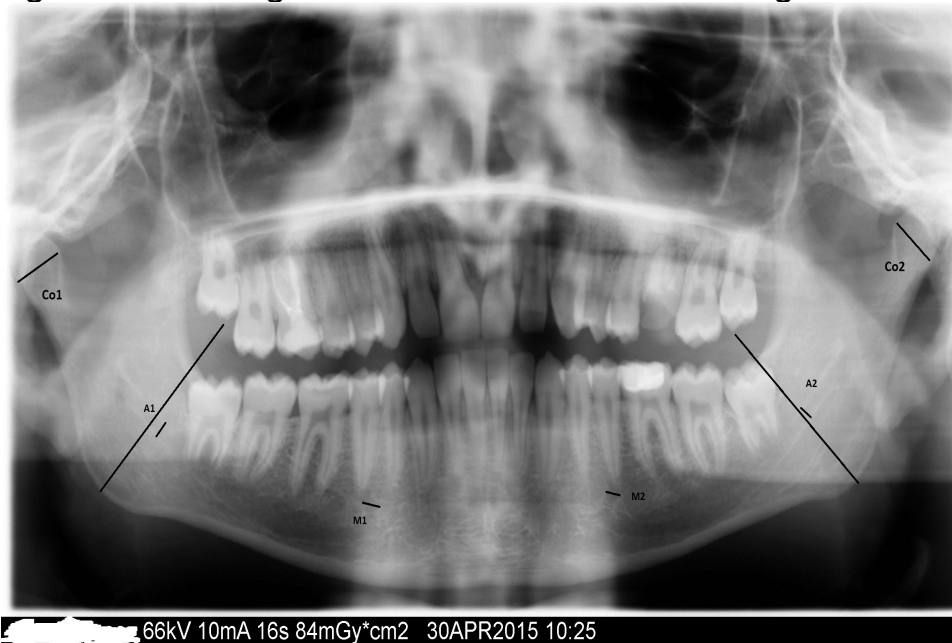
Nell'OPT di ogni soggetto è stata valutata la differenza dello spessore del corpo delle due emimandibole. Per rendere la misurazione riproducibile, essendo la media d'età superiore a sei anni (10,22 nel gruppo di studio e 11 nel gruppo di controllo), si è utilizzato come punto di riferimento la radice distale del primo molare permanente (già eroto a questa età).(Fig 1)

La formula é:  $C = \frac{|C2-C1|}{(C2+C1)} \times 2 \times 100$

### **Canale alveolare.**

Nell'OPT di ogni soggetto è stata valutata la differenza della larghezza dei due emicanali alveolari, misurate lungo la bisettrice dell'angolo mandibolare. (Fig. 2).

Fig 2. Metodologia delle misurazioni della larghezza del



canale alveolare e condilo mandibolare

La formula è:  $\mathbf{A} = \frac{|A2 - A1|}{(A2 + A1)} \times 2 \times 100$

### **Condilo**

Nell'OPT di ogni soggetto è stata valutata la differenza della misura dei due condili.

La formula è:  $Co = \frac{|Co2 - Co1|}{(Co2 + Co1)} \times 2 \times 100$

## **CAPITOLO IV**

### **RISULTATI**

L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il programma " Statistiche per discipline biomediche" versione 6.0 di Stanton A. Glantz; copyright 2006 McGraw-Hill.

### **STUDIO DEL DMFT/dmft**

I dati del gruppo di studio e del gruppo di controllo sono stati raccolti e analizzati ottenendo i valori di seguito riportati.

*Gruppo di studio (NF1)*

numero dei soggetti = 62

età media = 11,33 con D.S = 4,596

indice di patologia cariosa dei denti decidui (dmft)

dmft medio = 1,919 con D.S = 3,195

rispettivamente d = 0,838; m = 0,161; f = 0,919

indice di patologia cariosa dei denti permanenti (DMFT)

DMFT medio = 1,968 con D.S = 3,249

rispettivamente D=0,516; M=0,112; F=1,338

*Gruppo di controllo*

numero di soggetti = 50

età media = 11,8 con D.S = 2,4

indice di patologia cariosa dei denti decidui

dmft medio = 1,2 con D.S = 0,6

rispettivamente d = 0,8 ; m = 0 ; f = 0,4

indice di patologia cariosa dei denti permanenti

DMFT medio = 1,3 con D.S = 1,4

rispettivamente D= 0,3 ; M = 0 ; F = 1

Sono state confrontate le età medie delle due popolazioni

utilizzando il test t, ottenendo un valore P = 0,514 che



evidenzia una grande somiglianza tra le due popolazioni, che risultano statisticamente confrontabili.

Sono stati confrontati i dati relativi al dmft nei due gruppi utilizzando il test t. Pur risultando il dmft più elevato nel gruppo NF1, il valore ottenuto è  $P = 0,12$  indica una differenza rilevante ma non statisticamente significativa, essendo il valore soglia minimo accettato è  $P = 0,05$ .

Sono stati confrontati i dati relativi al DMFT nei due gruppi utilizzando il test t. Pur risultando il DMFT più elevato nel gruppo NF1, il valore ottenuto è  $P = 0,178$  che indica una differenza non statisticamente significativa, essendo il valore soglia minimo accettato è  $P = 0,05$ .

## **ANALISI DELLE ORTOPANTOMOGRAFIE**

I dati del gruppo di studio e del gruppo di controllo sono stati raccolti e analizzati ottenendo i seguenti valori.

*Gruppo di studio (NF1)*

numero di soggetti = 42

età media = 10,22 con D.S = 3,794 anni

R medio = 6,544 con D.S = 4,524

C medio = 7,739 con D.S = 5,551

A medio = 25,27 con D.S = 19,87

Co medio = 10,44 con D.S = 9,134

### *Gruppo di controllo*

numero di soggetti = 32

età media = 11 con D.S = 3,782

R medio = 4,75 con D.S = 3,66

C medio = 4,425 con D.S = 2,469

A medio = 8,373 con D.S = 12,07

Co medio = 6,448 con D.S = 5,651

Sono state confrontate le età medie delle due popolazioni utilizzando il test t, ottenendo un valore  $P = 0,384$  che evidenzia una grande somiglianza tra le due popolazioni, che risultano quindi statisticamente confrontabili.

Si sono confrontati i valori R, C, A e Co delle due popolazioni utilizzando il test t ottenendo rispettivamente i

seguenti valori :  $P(R) = 0,071$ ;  $P(C) = 0,002$ ;  $P(A) = 0,000$   
e  $P(Co) = 0,033$ .

Essendo il valore accettato per una differenza statisticamente significativa  $P = 0,05$ , le differenze tra i valori relativi a deformazioni e asimmetrie del condilo (Co), a larghezza del canale alveolare (A) e a lunghezza del corpo mandibolare (C), più elevati nel gruppo di studio, risultano differenti in modo statisticamente significativo tra i due gruppi, mentre le differenze tra i valori relativi alla larghezza del ramo mandibolari (R), pur essendo più elevati nel gruppo di studio, non risultano differenti in modo statisticamente significativo tra i due gruppi.

## **CAPITOLO V**

### **DISCUSSIONE**

#### **NEUROFIBROMATOSI E LA PATOLOGIA CARIOSA**

Confrontando mediante analisi statistica gli indici dmft/DMFT dei due gruppi emerge che le differenze non sono statisticamente significative sia per la patologia cariosa dei denti decidui ( $P_{dmft} = 0,120$ ) che per la patologia cariosa dei denti permanenti ( $P_{DMFT} = 0,178$ ).

Si può quindi affermare che nel nostro contesto i soggetti in età evolutiva affetti da NF1 non sono più a rischio di carie sia della dentatura decidua che permanente rispetto a soggetti della stessa età sani, confutando l'ipotesi di una relazione tra NF1 e la carie.

Tuttavia nel gruppo studio i valori medi di dmft/DMFT sono risultati elevati (DMFT = 1,97 e dmft = 1,92), considerando che gli obiettivi dell'OMS relativamente alla diminuzione della prevalenza della carie, sono quelli di avere bambini di 12 anni con un DMFT < 1.(39)

In particolare, nel gruppo studio sono elevati i valori di carie non trattate (d = 0,84 e D = 0,52), evidenziano la necessità di sottoporre i soggetti affetti da NF1 a programmi intensivi di prevenzione e terapie odontoiatriche mirati e intensivi.

Nel gruppo studio il 24% dei soggetti (15 su 62) è risultato essere caries-free (dmft/DMFT =0); questo valore è molto basso considerando che l'OMS pone come obiettivo quello di avere 65 % dei bambini caries-free a 12 anni.

(39)

In particolare, due pazienti (di quattro e sei anni) figli di immigrati sono risultati avere un dmft pari a 10,

confermando come questa situazione rappresenti un indicatore di rischio di carie.

### **NEUROFIBROMATOSI E ALTERAZIONI MANDIBOLARI**

Confrontando gli indici di deformazione mandibolare misurati nei due gruppi si sono ottenute differenze statisticamente significative per gli indici di deformazione e asimmetria del corpo (  $P(c) = 0,002$  ), di larghezza del canale alveolare (  $P(A) = 0,000$  ) e di ampiezza del condilo (  $P(Co) = 0,033$  ). Confrontando gli indici di deformazione e asimmetria del ramo mandibolare non si è ottenuta una differenza significativa (  $P(R) = 0,071$  ).

Questi risultati sono in linea con i dati della letteratura, secondo cui l'allargamento del canale alveolare e le

deformazioni e le asimmetrie del condilo sono le manifestazioni più comuni nella NF1. (13 ,14)

Le misurazioni a livello del corpo, del condilo e del canale alveolare dimostrano la presenza di asimmetrie e di deformazioni significativamente più alta nei pazienti con NF1 rispetto ai pazienti sani.

Le misurazioni a livello del ramo dimostrano la presenza di asimmetrie e di deformazioni più alta nei pazienti con NF1, ma non in modo statisticamente significativo rispetto ai pazienti sani.

#### *Andamento degli indici di deformazione durante la crescita*

In 7 pazienti affetti da NF1 sottoposti a 2 o più ortopantomografie si è valutato come si modificavano la deformazione della mandibola e i relativi indici nel tempo per individuare come la crescita influisca sulla

deformazione della mandibola, se tenda a diminuirla o ad esacerbarla.

Nella tabella seguente vengono riportati i dati relativi a questi 7 pazienti.

Nome	Età OPT	R	C	Co
V.E.	7.2	8.95	11.32	11.7
	8.5	11.4	14.81	25
	10.6	11.42	14.28	28.57
M.M.	12.3	24	16.9	13.3
	15.5	4.87	13.33	0
	17.3	0	12.65	0
C.E	9.1	7.7	10.52	18.1
	14.1	7.09	3.5	8.0
M.F.	6.2	6.45	7.22	18.18
	7.2	6.89	4.08	8.0
	8.5	2.73	0	7.4
G.A.	8.9	2.4	6.25	0
	11.4	0	5.4	0
	13.4	0	5.63	0
L.A.	6.0	15.87	12.65	10
	14.8	1.22	3.27	7.4
I.M.	9.7	3.38	0	10.52
	10.7	5.88	6.89	0

Tab. 1

Analizzando i valori degli indici delle pazienti V.E e I.M. si può notare che queste pazienti crescendo (rispettivamente



da 7 a 12 anni e da 9,7 a 10,7) e avvicinandosi al picco di crescita (circa a 13 anni per le ragazze) tendono ad aumentare gli indici, aumentando le deformazioni e le asimmetrie della mandibola.

Una possibile ipotesi è che i fattori genetici alterati della NF1 e che regolano anche lo sviluppo delle basi ossee abbiano un impatto e una attività elevati prima e durante il picco di crescita .

Questa ipotesi è supportata anche dai valori degli indici del paziente M.M che, dai 15 ai 17 anni (allontanandosi dal picco di crescita), diminuiscono, diminuendo le asimmetrie e migliorando le deformazioni.

Questa ipotesi trova ulteriore conferma i valori degli indici delle pazienti C.E e L.A prima e dopo il picco di crescita (C.E a 9 anni e 14 anni e L.A a 6 e 15 anni). I valori degli indici di queste pazienti sono molto minori dopo il picco di crescita rispetto ai valori prima del picco di crescita.

Secondo questa ipotesi le alterazioni si manifesterebbero al loro massimo durante la crescita e una volta superato il picco di crescita le alterazioni, pur sempre presenti, diminuirebbero e la simmetria e la regolarità delle strutture mandibolari tenderebbero a migliorare.

Questa ipotesi tuttavia non trova conferma dai valori degli indici dei pazienti G.A e M.F, in controtendenza con quelli degli altri pazienti: in questi due pazienti avvicinandosi il picco di crescita i valori diminuiscono o restano stabili.

Si evidenzia come si tratti solo di una ipotesi azzardata: essendo il campione estremamente scarso (composto da 7 pazienti e da 18 ortopantomografie) necessita di essere aumentato per supportare conclusioni validate dalla statistica.

Comunque queste osservazioni possono rappresentare uno spunto valido per future indagini utilizzando gli indici proposti.



## **CAPITOLO VI**

### **CONCLUSIONI**

Lo studio evidenzia l'assenza di una relazione tra NF1 e patologia cariosa nella popolazione esaminata, residente in una regione del Nord dell'Italia, confermando quanto emerso in uno studio condotto in Finlandia e in uno studio condotto in Italia.

Ciononostante i valori relativamente elevati di prevalenza della carie riscontrati nei pazienti affetti da NF1 suggerisce la necessità di interventi mirati a diminuire l'incidenza della carie.

Lo studio delle ortopantomografie evidenzia una elevata prevalenza di asimmetrie e deformazioni nelle mandibole dei pazienti affetti da Nf1.

Queste alterazioni, definite patognomiche della NF1 dalla letteratura, possono essere indagate utilizzando gli indici specifici per misurare asimmetrie e deformazioni

proposti in questo studio sull'ortopantomografia che, anche se ritenuta un esame di routine di vecchia data, si è dimostrata molto utile. In particolare, nei pazienti con NF1 in età evolutiva sarebbe interessante valutare l'andamento nel tempo degli indici per individuare come varino le lesioni patognomiche della mandibola, se tendano a migliorare o a peggiorare durante il periodo di crescita.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) Martino Ruggieri, Romano Tenconi. Le Neurofibromatosi. Libro di testo 2007. Pubblicato dalla associazione Linfa
- 2) Fawad Javed, Sundar Ramalingam, Hameeda Bashir Ahmed, Bhumija Gupta, Chalini Sundar, Talat Qadri, Khalid Al-Hezaimi, Georgios E. Romanos. Oral manifestations in patients with neurofibromatosis type-1: A comprehensive literature review . Critical Reviews in Oncology/Hematology 91 (2014) 123–129
- 3) Shetty B, Umesh Y, Kranti K, Seshan H. Periodontal manifestations of von Recklinghausen neuro fibromatosis. J Indian Soc Periodontol 2013;17:253–6.
- 4) Mahajan A, Dixit J, Bhardwaj A. Gingival enlargement in neurofibromatosis type 1: a case report and literature review. J Contemporary Dent Pract 2010;11:57–63.
- 5) Bekisz O, Darimont F, Rompen EH. Diffuse but unilateral gingival enlargement associated with von Recklinghausen

neurofibromatosis: a case report. *J Clin Periodontol* 2000;27:361–5.

6) Doufexi A, Mina M, Ioannidou E. Gingival overgrowth in children: epidemiology, pathogenesis, and complications. A literature review. *J Periodontol* 2005;76:3–10.

7) Clementi M, Barbujani G, Turolla L, Tenconi R. Neurofibromatosis- 1: a maximum likelihood estimation of mutation rate. *Hum Genet* 1990;84:116–8.

8) Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. *Brain J Neurol* 1988;111(Pt 6):1355–81.

9) Stokes RW. Neurofibromatosis: review of the literature. *J Am Osteopathic Assoc* 1986;86:49–52. [44] Almas K, Sadig W. Surgical treat

10) Almas K, Sadig W. Surgical treatment of melanin-pigmented gingiva; an esthetic approach. *Indian J Dent Res* 2002;13:70–3.

- 11) Yeh CJ. Cryosurgical treatment of melanin-pigmented gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:660–3.
- 12) Ozbayrak S, Dumlu A, Ercalik-Yalcinkaya S. Treatment of melanin-pigmented gingiva and oral mucosa by CO2 laser. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:14–5.
- 13) Shapiro SD, Abramovitch K, Van Dis ML, et al. Neurofibromatosis: oral and radiographic manifestations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;58:493–8.
- 14) D'Ambrosio JA, Langlais RP, Young RS. Jaw and skull changes in neurofibromatosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66: 391–6.
- 15) Friedrich RE, Giese M, Schmelzle R, Mautner VF, Scheuer HA. Jaw malformations plus displacement and numerical aberrations of teeth in neurofibromatosis type 1: a descriptive analysis of 48 patients based on panoramic



radiographs and oral findings. J Craniomaxillofac Surg 2003;31:1–9.

16) Visnapuu V, Peltonen S, Tammissalo T, Peltonen J, Happonen RP. Radiographic findings in the jaws of patients with neurofibromatosis type 1. J Oral Maxillofac Surg 2012;70:1351–7.

17) Visnapuu V, Peltonen S, Ellila T, et al. Periapical cemental dysplasia is common in women with NF1. Eur J Med Genet 2007;50:274–80.

18) Friedrich RE, Giese M, Stelljes C, Froeder C, Scheuer HA. Size of tooth crowns and position of teeth concerning the extension of facial plexiform neurofibroma in patients with neurofibromatosis type 1. Anticancer Res 2012;32:2207–14.

19) Bardellini E, Amadori F, Flocchini P, Conti G, Piana G, Majorana A. Oral findings in 50 children with neurofibromatosis type 1. A case control study. Eur J Paediatr Dent 2011;12:256–60.

- 20) Lammert M, Friedrich RE, Friedman JM, Mautner VF, Tucker T. Early primary tooth eruption in neurofibromatosis 1 individuals. *Eur J Oral Sci* 2007;115:425–6.
- 21) Tucker T, Birch P, Savoy DM, Friedman JM. Increased dental caries in people with neurofibromatosis 1. *Clin Genet* 2007;72:524–7.
- 22) Tsang ES, Birch P, Friedman JM, Johnston D, Tucker T, Armstrong L. Prevalence of dental caries in children with neurofibromatosis 1. *Clin Oral Investig* 2010;14:479–80, author reply 80.
- 23) Visnapuu V, Pienihakkinen K, Peltonen S, Happonen RP, Peltonen J. Neurofibromatosis 1 and dental caries. *Clin Oral Investig* 2011;15:119–21.
- 24) Maruyama M, Fushiki H, Watanabe Y. Solitary neurofibroma of the floor of the mouth: a case report. *Case Rep Otolaryngol* 2011;2011:967896

- 25) Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2002. p. 457–61.
- 26) Kumar CA, Jagat Reddy RC, Gupta S, Laller S. Oral hamartomas with von Recklinghausen disease. Ann Saudi Med 2011;31:428–30.
- 27) Evans DG, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. J Med Genet 2002;39:311–4.
- 28) Muraki Y, Tateishi A, Tominaga K, Fukuda J, Haneji T, Iwata Y. Malignant peripheral nerve sheath tumour in the maxilla associated with von Recklinghausen's disease. Oral Dis 1999;5:250–2.
- 29) Sham ME, Ghorpade, Shetty A, Hari S, Vinay. Malignant peripheral nerve cell tumour. J Maxillofac Oral Surg 2010;9:68–71.

- 30) Neville BW, Hann J, Narang R, Garen P. Oral neurofibrosarcoma associated with neurofibromatosis type I. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:456–61.
- 31) Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278:51–7.
- 32) Muller H, Slootweg PJ. Maxillofacial deformities in neurofibromatosis. *J Maxillofac Surg* 1981;9:89–95.
- 33) Lorson EL, DeLong PE, Osbon DB, Dolan KD. Neurofibromatosis with central neurofibroma of the mandible: review of the literature and report of case. *J Oral Surg* 1977;35:733–8.
- 34) Koblin I, Reil B. Changes in the facial skeleton in cases of neurofibromatosis. *J Maxillofac Surg* 1975;3:23–7.
- 35) Kaplan I, Calderon S, Kaffe I. Radiological findings in jaws and skull of neurofibromatosis type 1 patients. *Dentomaxillofac Radiol* 1994;23:216–20.

- 36) Krishnamoorthy B, Singh P, Gundareddy SN, Sharma ML, Dhillon M. Notching in the posterior border of the ramus of mandible in a patient with neurofibromatosis type I – a case report. *J Clin Diagn Res* 2013;7:2390–1.
- 37) Avcu N, Kansu O, Uysal S, Kansu H. Cranio-orbital-temporal neurofibromatosis with cerebral hemiatrophy presenting as an intraoral mass: a case report. *J Calif Dent Assoc* 2009;37:119–21.
- 38) Van Damme PA, Freihofer HPM, De Wilde PCM. Neurofibroma in the articular disc of the temporomandibular joint: a case report. *J CranioMaxillofac Surg* 1996;24:310–3.
- 39) Hobdell MH<sup>1</sup>, Myburgh NG, Kelman M, Hausen H. Setting global goals for oral health for the year 2010. *Int Dent J*. Oct;50(5):245-9.
- 40) Friedman JM, Riccardi VM. Clinical and epidemiological features. In: *Neurofibromatosis: Phenotype, Natural*

History, and Pathogenesis. 3<sup>rd</sup> ed., Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press. 1999:29-86

41) Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet.* 2001;68:1110-8

42) Von Recklinghausen FD. *Über die multiplen fibrome der haut und ihre Beziehung zu den multiplen neuomen.* Berlin: A Hirschwald. 1882

43) Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type I locus. *Cell.* 1990;62:187-92

44) Stephens K, Kayes L, Riccardi VM, Rising M, Sybert VP, Pagon RA: Preferential mutation of the neurofibromatosis type 1 gene in paternally derived chromosomes. *Hum Genet.* 1992;88:279-82

45) National Institutes of Health Consensus Development Conference: Neurofibromatosis Conference statement. *Arch Neurol.* 1988;45:575-8

- 46) Messiaen LM, Callens T, Mortier G, Beysen D, Vandenbroucke I, Van Roy N, Speleman F, Paepe AD. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat.* 2000;15:541-55
- 47) Korf BR. Clinical features and pathobiology of neurofibromatosis 1. *J Child Neurol.* 2002;17:573-7
- 48) Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics.* 2009;123:124-33
- 49) Friedrich RE, Giese M, Stelljes C, Froeder C, Scheuer HA. Size of tooth crowns and position of teeth concerning the extension of facial plexiform neurofibroma in patients with neurofibromatosis type 1. *Anticancer Res.* 2012;32:2207-14
- 50) Ferner RE. Neurofibromatosis 1. *Eur J of Hum Genet.* 2007;15:131-8

- 51) Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007;44:81-8
- 52) Sigillo R, Rivera H, Nikitakis NG, Sauk JJ: Neurofibromatosis type 1: a clinicopathological study of the orofacial manifestations in 6 pediatric patients. *Pediatr. Dent.* 2002;24:575-80
- 53) Adkins JC, Ravitch MM. The operative management of von Recklinghausen's neurofibromatosis in children, with special reference to lesions of the head and neck. *Surgery.* 1977;82:342-8
- 54) Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Levin S. *Syndromes of the head and neck.* 3<sup>rd</sup> ed., Oxford: Oxford University Press. 1990;392-9
- 55) Lee L, Yan YH, Pharoah MJ. Radiographic features of the mandible in neurofibromatosis: a report of 10 cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;81:361-7



- 56) Bongiorno MR, Pistone G, Aricò M. Manifestations of the tongue in Neurofibromatosis type 1. *Oral Dis.* 2006;12:125-9
- 57) Tripi TR, Bonaccorso A. Recklinghausen neurofibromatosis. Report of a case. *Minerva Stomatol.* 1998;47:617-22
- 58) Keutel C, Vees B, Krimmel M, Cornelius CP, Schwenzer N. Oral, facial and cranial manifestations of von Recklinghausen neurofibromatosis (NF). *Mund Kiefer Gesichtschir.* 1997;1:268-71
- 59) Doufexi A, Mina M, Ioannidou E. Gingival overgrowth in children: epidemiology, pathogenesis, and complications. A literature review. *J Periodontol.* 2005;76:3-10
- 60) Clementi M, Barbujani G, Turolla L, Tenconi R. Neurofibromatosis-1: A maximum likelihood estimation of mutation rate. *Hum Genet.* 1990;84:116-8

- 61) Cunha KS, Barboza EP, Dias EP, Oliveira FM. Neurofibromatosis type I with periodontal manifestation. A case report and literature review. Br Dent J. 2004;196:457-60
- 62) Powell CA, Stanley CM, Bannister SR, McDonnell HT, Moritz AJ, Deas DE. Palatal Neurofibroma associated with localized periodontitis. J Periodontol. 2006;77:310-5
- 63) Fani MM, Shahidi SH, Zamiri B, Daneshbod KH. Neurofibroma of dental pulp. Case report. Indian J Radiol Imaging. 2005;15:47-8
- 64) Curtin JP, McCarthy SW. Perineural fibrous thickening within the dental pulp in type 1 neurofibromatosis: a case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997;84:400-3

