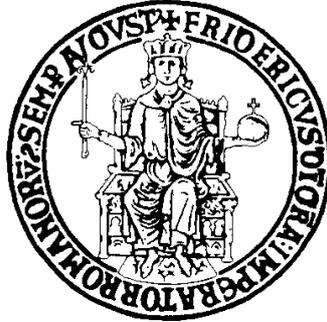


**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI
"FEDERICO II"**



**DOTTORATO DI RICERCA IN
MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE**
Curriculum in Scienze Odontostomatologiche

29° CICLO
Coordinatore: Prof. Gianni Marone

Tesi di Dottorato

**Valutazione delle anomalie dentarie in soggetti con differenti tipi di
schisi orofacciali**

TUTOR
Ch.mo
Prof. Roberto Martina

CANDIDATO
Dott. Roberto Uomo

Abstract

Background and aim: Subjects with nonsyndromic cleft lip and/or palate (CLP) present high frequency of hypodontia, both inside and outside the cleft region, which may represent a complicating factor for the dental management. Our aim was to evaluate the prevalence of tooth agenesis in a large sample of cleft subjects and to evaluate the relation with gender, cleft type and sidedness.

Materials and methods: Tooth agenesis was identified from serial panoramic radiographs of 293 subjects (123 female, 170 male) with unilateral (66%), bilateral CLP (17%) and isolated cleft palate (17%). Association between tooth agenesis and the different variables was assessed by chi-square test and Poisson regression model ($P < 0.05$). Odds Ratio (OR) was calculated for the different cleft types.

Results: A hypodontia prevalence of 50,17% (excluding third molars) was found for the overall cleft group. A considerably higher incidence of missing teeth was found in the maxilla compared with the mandible. The highest rates of agenesis were observed in the anterior region on the cleft sides. Upper lateral incisor and upper and lower second premolars were missing most frequently. Bilateral CLP showed a statistically significant difference in the prevalence of agenesis ($P < 0,001$) and a higher risk of simultaneous agenesis of both maxillary incisors (OR=47).

Conclusions: There is a high prevalence of tooth agenesis associated with orofacial clefts. Missing maxillary lateral incisors and second premolars were found more frequently, and occurred mainly in the cleft area.

Introduzione

Le labiopalatoschisi (LPS) rappresentano la principale deformità craniofacciale congenita con una incidenza di circa 1:1000 nati vivi (1).

I pazienti nati con LPS possono risultare affetti da una combinazione di anomalie facciali, disordini del linguaggio e della deglutizione, e numerose anomalie occlusali e di crescita.

Le LPS hanno, inoltre, effetti significativi anche sulla sfera psicologica e socioeconomica del paziente e della sua famiglia, quali disturbi psicosociali e riduzione della qualità della vita (2-3). Nelle LPS è stato anche osservato un aumentato tasso di mortalità che annovera svariate cause, tra cui il costo elevato delle cure ed il suicidio (4).

Dal punto di vista embriologico, lo sviluppo del labbro e del palato si realizza tra la 4a e la 12a settimana di vita intrauterina per la migrazione di cellule provenienti dalla cresta neurale nel primo arco faringeo. Tramite una complessa sequenza di eventi coordinati di migrazione cellulare, crescita, differenziazione cellulare e apoptosi, si verifica la fusione dei processi originati dai placoidi nasali insieme al processo mascellare che porta alla formazione del labbro superiore e del palato primario. Successivamente, in seguito all'ispessimento e allungamento dei processi palatini, si verifica la loro fusione mediale al di sopra della lingua, dove il tessuto mesenchimale si differenzia in elementi ossei e muscolari, dando origine al palato duro e molle rispettivamente (5).

Per quanto oltre 400 sindromi che coinvolgono il distretto cranio-facciale riportino tra le manifestazioni cliniche differenti quadri di LPS, più del 80% dei pazienti con LPS è affetto da forme isolate che rappresentano quindi le più diffuse e studiate (6). Dati epidemiologici e sperimentali suggeriscono che i fattori di rischio ambientali (fumo, alcool e malnutrizione in gravidanza, infezioni virali, agenti farmacologici teratogeni) giocano un ruolo fondamentale nel loro sviluppo andando ad alterare il complesso meccanismo embriologico (7).

Le LPS sono frequentemente classificate in base al fenotipo, che può avere differenti quadri clinici che

variano da forme minori a schisi complete e possono includere le schisi del processo alveolare e del palato (Fig. 1).

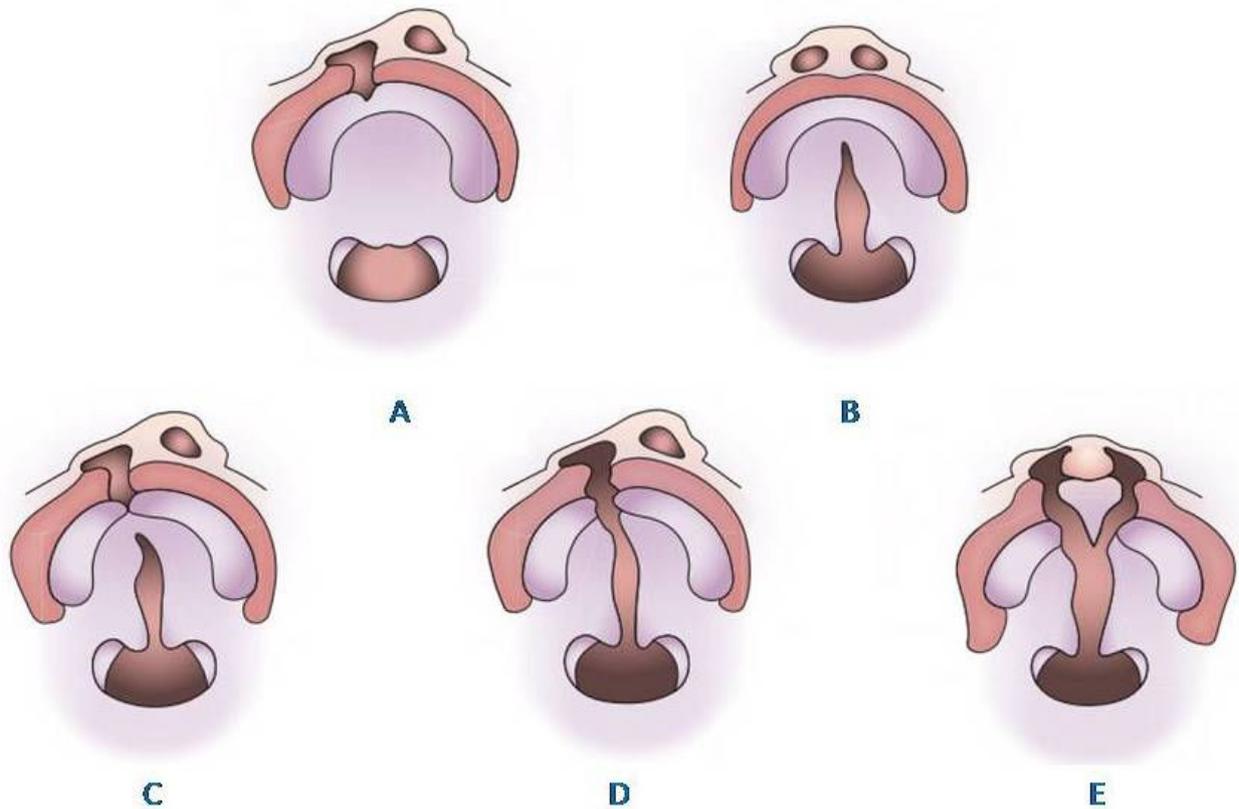


Figura 1. Schisi orofacciali non sindromiche (A) Cheilognatoschisi (schisi del labbro e dell'alveolo). (B) Palatoschisi. (C) Labiopalatoschisi unilaterale non completa. (D) Labiopalatoschisi unilaterale completa. (E) Labiopalatoschisi bilaterale completa. Da Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. Lancet. 2009;374:1773-85.

La labiopalatoschisi monolaterale (Fig. 2) è associata alle tipiche deformità causate dalle forze asimmetriche che si esercitano sulla praemaxilla durante la crescita facciale. In genere, si osserva la

rotazione e la distorsione del vermiglio con perdita dell'arco di cupido e dei riferimenti del filtro dal lato della schisi. Le fibre del muscolo orbicolare sono orientate in maniera asimmetrica lungo i margini della schisi (8). Le deformità nasali includono tipicamente uno spostamento omolaterale della cartilagine alare in direzione laterale, inferiore e posteriore. La punta del naso è appiattita e ruotata verso il lato non affetto.



Figura 2. Paziente con labiopalatoschisi monolaterale destra completa.

Nelle forme di LPS bilaterale (Fig. 3), la praemaxilla cresce in maniera indipendente rispetto alle porzioni posteriori del mascellare di ciascun lato e può essere dislocata in una posizione molto anteriore specie delle forme complete (9). In questi casi la colummella presenta un'altezza ridotta ed il muscolo orbicolare si interrompe in corrispondenza della schisi con le sue fibre che penetrano verso l'alto in corrispondenza della porzione laterale dell'ala del naso di ciascun lato (10).



Figura 3. Paziente con labiopalatoschisi bilaterale completa.

A differenza delle LPS, le palatoschisi (PS) sono caratterizzate da un disorientamento dei muscoli posteriori del palato che porta a difficoltà nell'alimentazione, insufficienza velo-faringea e problemi nella fonazione. Lo spettro può spaziare dalla presenza di una schisi sottomucosa ad una schisi completa del palato primario e secondario (11).



Figura 4. Paziente con palatoschisi isolata.

Il percorso terapeutico multidisciplinare dei pazienti con LPS è complesso e tortuoso: esso parte dai primi mesi di vita con interventi di chirurgia plastica primaria, indagini genetiche e valutazioni otorinolaringoiatriche, per passare poi all'infanzia e all'adolescenza e spesso anche ai primi anni della vita adulta dove il team multidisciplinare si arricchisce di figure che spaziano dall'ambito odontoiatrico e maxillo-facciale, a quello logopedico e psicologico (12).

La correzione delle LPS è complicata dal coinvolgimento di diverse strutture anatomiche, che può avvenire con diversi gradi di severità; lo scopo dell'intervento terapeutico rimane tuttavia lo stesso: correggere la deformità estetica e funzionale.

I protocolli di trattamento per la gestione delle LPS possono differire sensibilmente tra i diversi paesi e all'interno dello stesso paese. L'assenza di evidenza scientifica nel trattamento è stata messa in luce da uno studio condotto in Europa che ha paragonato i protocolli di trattamento di un solo tipo di LPS, la labiopalatoschisi monolaterale completa (13). Nei 201 centri che si occupavano di chirurgia primaria per questo difetto, è stato osservato che i differenti protocolli utilizzati erano 194: questa variabilità di trattamento sottolineava la scarsità di trials clinici randomizzati sul trattamento delle LPS.

Nei pazienti con LPS, la severità e complessità dei difetti prevedono un complesso programma di cura a lungo termine che richiede la minima invasività terapeutica ed un ottimale rapporto costo-benefici. La più completa e coordinata assistenza sanitaria ai pazienti con LPS si realizza attraverso la collaborazione di un team di trattamento specializzato che includa assistenza medica, odontoiatrica, psicologica, logopedica, genetica, audiologica, e sociale (14).

I pazienti nati con LPS sono spesso trattati dall'ortodontista dalla nascita fino all'età adulta (15). La più precoce forma di trattamento può comprendere l'utilizzo di otturatori palatali nelle procedure di ortopedia prechirurgica infantile (16).

La crescita cranio-facciale nei pazienti con LPS presenta differenti alterazioni in conseguenza delle deformità delle strutture anatomiche e degli interventi chirurgici effettuati con lo scopo di correggerle (17). È stato osservato che nei soggetti non operati permane un potenziale di crescita del mascellare che appare invece alterato nei diametri trasversali e postero-anteriore nei soggetti che hanno subito interventi di correzione chirurgica (18). Per questi motivi, molti bambini affetti da LPS necessitano di un trattamento ortodontico durante la fase di dentizione mista precoce o tardiva (espansione palatale, trazione postero-anteriore, preparazione per innesto di osso autologo), arrivando in alcuni casi a

necessitare di un trattamento di ortodonzia prechirurgica o preprotetica, intrapreso intorno al periodo del completamento della maturazione scheletrica e facciale, in preparazione della correzione chirurgica e protesica (19).

È riportato, inoltre, che soggetti con schisi orofacciale presentano una maggiore incidenza di anomalie dentali congenite, che comprendono agenesie, denti soprannumerari, anomalie morfologiche di forma della corona e della radice (20).

Queste anomalie possono interessare sia la dentatura decidua che quella permanente, seppur sembrano riguardare con maggiore frequenza quest'ultima (20). L'arcata mascellare è coinvolta con maggiore frequenza di quella mandibolare, e, nelle schisi monolaterali, le alterazioni sono più frequenti sullo stesso lato della schisi (21).

E' stato riportato che l'entità delle anomalie nella dentizione sembra essere correlato alla gravità ed estensione della schisi (22).

L'assenza congenita degli elementi dentari, o ipodonzia, è significativamente maggiore nei soggetti con LPS: Bohn ha riportato una prevalenza di agenesie del 45.5% nella regione della schisi (22).

Altri autori hanno riportato che anche all'esterno della regione della schisi ed in arcata mandibolare l'incidenza delle agenesie è maggiore rispetto ai soggetti non LPS (23).

Gli elementi dentari che più frequentemente risultano mancanti sono gli incisivi laterali (24, 25) nella regione della schisi ed i secondi premolari al di fuori della regione della schisi (26).

Lo scopo del presente studio retrospettivo è di valutare la presenza di agenesie degli elementi dentari permanenti in pazienti con LPS, e di valutarne l'incidenza in relazioni a differenti fattori: sesso, regione di appartenenza e tipo di schisi.

Materiali e metodi

Campione

Lo studio ha valutato i records radiografici di 293 pazienti con LPS monolaterale, bilaterale e palatoschisi isolata dall'archivio dell'Unità Operativa di odontostomatologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù a Roma. Le caratteristiche del campione sono riportate nella tabella 1.

I criteri di inclusione adottati sono stati i seguenti:

- Tipologia di schisi non sindromica, la cui diagnosi era stata confermata dai dati clinici e anamnestici
- Assenza di ritardi o altre malformazioni congenite
- Razza caucasica
- Storia clinica completa (per escludere la possibilità di estrazioni dentarie anche precoci)
- Presenza di almeno due radiografie panoramiche disponibili e di buona qualità effettuate ad età differenti comprese tra l'età di 8 e 17 anni

Metodo

Le agenesie dentarie sono state determinate dall'analisi delle radiografie panoramiche valutando gli elementi della serie permanente ad eccezione del terzo molare.

Tutti gli elementi permanenti del lato della schisi compresi tra il canino e l'incisivo centrale sono stati considerati incisivi laterali superiori, come riportato precedentemente (27-29).

Le radiografie ed i dati clinici sono stati valutati, in maniera indipendente, da due operatori, con una esperienza di minimo 10 anni in ambito odontoiatrico, ed eventuali discordanze di pareri sono state risolte dopo confronto.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata con SAS 9.3 (SAS Institute, Cary NC, USA). Le variabili categoriche sono rappresentate come frequenze e percentuali rispetto alla totalità del campione. Le associazioni tra il numero di agenzie, le tipologie di schisi e il sesso sono state valutate attraverso il test del chi quadrato e l'analisi di regressione di Poisson. Inoltre, è stato calcolato l'Odds Ratio per le varie tipologie di schisi. La significatività statistica è stata fissata con un valore $P < 0.05$.

Risultati

Le caratteristiche del campione sono descritte nella tabella 1. Esso era formato da 293 soggetti, 170 (58%) maschi e 123 (42%) femmine, di cui, 52 (18%) presentavano una LPS bilaterale, 116 (40%) una LPS monolaterale sinistra, 73 (24%) una LPS destra e 52 (18%) una palatoschisi isolata. Considerando l'intero campione di soggetti analizzati, 147 (50%) presentavano almeno un'agenesia all'arcata superiore o inferiore, ma solo 18 (6%) avevano agenesie all'arcata inferiore (Tabella 1).

Tipologia di schisi	M	F	Soggetti con agenesie superiori	Soggetti con agenesie inferiori	Totale soggetti con agenesie	Totale
Labiopalatoschisi bilaterale	34 (11,60%)	18 (6,15%)	35 (11,94%)	6 (2,05%)	37 (11,63%)	52 (17,75%)
Labiopalatoschisi sinistra	75 (25,60%)	41 (13,99%)	66 (22,53%)	4 (1,36%)	67 (22,87%)	116 (39,59%)
Labiopalatoschisi destra	45 (15,36%)	28 (9,56%)	35 (11,95%)	2 (0,68%)	35 (11,94%)	73 (24,91%)
Palatoschisi	16 (5,46%)	36 (12,29%)	3 (1,02%)	6 (2,05%)	8 (2,73%)	52 (17,75%)
Totale	170 (58,02%)	123 (41,98%)	139 (47,44%)	18 (6,14%)	147 (50,17%)	293 (100%)

Tabella 1: Descrizione del campione per tipologia di schisi, sesso e frequenza di agenesie (superiori, inferiori e totali).

Il numero massimo di agenesie superiori presenti in un soggetto erano 5, mentre 92 soggetti (31%) presentavano agenesia di un solo elemento dentario superiore (Tabella 2).

Numero di agenesie	0	1	2	3	4	5	Totale
Labiopalatoschisi bilaterale	17 (5,80%)	6 (2,05%)	21 (7,17%)	2 (0,68%)	5 (1,71%)	1 (0,34%)	52 (17,75%)
Labiopalatoschisi sinistra	50 (17,06%)	56 (19,11%)	9 (3,07%)	0 (0,00%)	1 (0,34%)	0 (0,00%)	116 (39,59%)
Labiopalatoschisi destra	38 (12,97%)	28 (9,56%)	4 (1,37%)	2 (0,68%)	1 (0,34%)	0 (0,00%)	73 (24,91%)
Palatoschisi	49 (16,72%)	2 (0,68%)	1 (0,34%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	52 (17,75%)
Totale	154 (52,56%)	92 (31,40%)	35 (11,95%)	4 (1,37%)	7 (2,39%)	1 (0,34%)	293 (100%)

Tabella 2: Frequenza del numero di agenesie degli elementi dentari superiori nelle diverse tipologie di schisi.

L'elemento più frequentemente agenetico all'arcata superiore era l'incisivo laterale (165; 70%) seguito poi dal secondo premolare superiore (21; 9%), mentre all'arcata inferiore l'elemento più frequentemente agenetico era il secondo premolare inferiore (26; 11%) (Tabella 3).

Tipologia di schisi	Inc. centrali sup	Inc. laterali sup	Canini superiori	Primi premolari sup	Secondi premolari sup	Incisivi Inferiori	Secondi premolari inferiori	Totale
Labiopalatoschisi bilaterale	7 (2,98%)	58 (24,68%)	0 (0,00%)	1 (0,42%)	12 (5,11%)	2 (0,85%)	7 (2,98%)	87 (37,02%)
Labiopalatoschisi sinistra	5 (2,12%)	67 (28,51%)	0 (0,00%)	1 (0,42%)	5 (2,13%)	0 (0,00%)	6 (2,55%)	84 (35,74%)
Labiopalatoschisi destra	3 (1,28%)	36 (15,32%)	1 (0,42%)	2 (0,85%)	4 (1,70%)	1 (0,42%)	3 (1,27%)	50 (21,28%)
Palatoschisi	0 (0,00%)	4 (1,70%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	10 (4,25%)	14 (5,96%)
Totale	15 (6,38%)	165 (70,21%)	1 (0,42%)	4 (1,70%)	21 (8,94%)	3 (1,27%)	26 (11,06%)	235 (100%)

Tabella 3: Frequenze del tipo di elemento dentario agenetico nelle differenti tipologie di schisi.

Nel caso degli incisivi laterali, dei 293 soggetti 131 (44,7%) presentavano l'agenesia di almeno uno dei due elementi e ben 34 (11,6%) avevano l'agenesia di entrambi i laterali. Tra questi, 25 soggetti presentavano una labiopalatoschisi bilaterale. Inoltre, tra i 116 soggetti con LPS sinistra, 61 avevano l'agenesia del incisivo laterale di sinistra e allo stesso modo tra i 73 soggetti con LPS destra 32 mostravano l'agenesia dell'incisivo laterale di destra (Tabella 4).

Tipologia di schisi (N)	Soggetti con agenesia del 12	Soggetti con agenesia del 22	Soggetti con agenesia di 12 e 22	Soggetti con almeno un inc. laterale agenetico
Labiopalatoschisi bilaterale (52)	32 (10,92%)	26 (8,87%)	25 (8,53%)	33 (11,26%)
Labiopalatoschisi sinistra (116)	6 (2,05%)	61 (20,82%)	4 (1,37%)	63 (21,50%)
Labiopalatoschisi destra (73)	32 (10,92%)	4 (1,37%)	4 (1,37%)	32 (10,92%)
Palatoschisi (52)	2 (0,68%)	2 (0,68%)	1 (0,34%)	3 (1,02%)
Totale (293)	72 (24,57%)	93 (31,74%)	34 (11,60%)	131 (44,71%)

Tabella 4: Frequenza dei soggetti con agenesia di uno o entrambi i laterali divisi per tipologia di schisi.

Il test del chi quadrato riportava un'associazione statisticamente significativa tra tipologia di schisi e numero totali di agenesie ($P < 0,001$), numero totale di agenesie superiori ($P < 0,001$) ma non per il numero di agenesie inferiori ($P = 0,142$). Inoltre, nessuno delle tre variabili presentava un'associazione con il sesso del soggetto (numero totali di agenesie ($P = 0,990$), numero totale di agenesie superiori ($P < 0,966$) numero di agenesie inferiori ($P = 0,962$). L'analisi della regressione di Poisson, rispetto al numero di agenesie totali e al numero di agenesie superiori, mostrava come la tipologia di schisi maggiormente associata fosse la LPS bilaterale (Tabella 5 e 6).

Tipologia di schisi	Agenesie totali			Agenesie superiori		
	B	Intervallo di confidenza (95%)	P	B	Intervallo di confidenza (95%)	P
Labiopalatoschisi bilaterale	1.8884	1.3173-2.4595	<0.0001	3.0447	2.0357-4.0537	<0.0001
Labiopalatoschisi sinistra	1.0385	0.4659-1.6111	0.0004	2.2283	1.1327-3.1830	<0.0001
Labiopalatoschisi destra	0.9784	0.3804-1.5764	0.0013	2.1578	1.2192-3.2374	<0.0001
Palatoschisi	0	0	-	0	0	-

Tabella 5: Coefficiente B, intervallo di confidenza e valore P dell'analisi di regressione di Poisson per ciascuna tipologia di schisi confrontata con la palatoschisi isolata

Tipologia di schisi	Agenesie totali			Agenesie superiori		
	B	Intervallo di confidenza (95%)	P	B	Intervallo di confidenza (95%)	P
Labiopalatoschisi bilaterale	0	0	-	0	0	-
Labiopalatoschisi sinistra	-0,8495	-1.1485-0.5506	0.0004	-0.8163	-1.2497-0.5223	<0.0001
Labiopalatoschisi destra	-0.9080	-1.2552-0.5607	0.0013	-0.8860	-1.1291-0.5034	<0.0001

Tabella 6: Coefficiente B, intervallo di confidenza e valore P dell'analisi di regressione di Poisson per tipologia di schisi confrontate con la labiopalatoschisi bilaterale

Infine, il calcolo dell'Odds Ratio ha mostrato un incremento del rischio di avere un'agenesia superiore sul lato destro di 47 volte e di 23 volte rispettivamente per la LPS bilaterale e la LPS destra nei confronti della palatoschisi; ed allo stesso modo c'era un incremento di 31 volte e di 30 volte per le LPS bilaterali e le LPS di sinistra di presentare un'agenesia superiore del lato sinistro rispetto alla palatoschisi. Inoltre, le labiopalatoschisi bilaterali presentavano un rischio 47 volte maggiore rispetto

alle palatoschisi di avere la contemporanea agenesia dei due incisivi laterali superiori (Tabella 7). Inoltre, le LPS monolaterali hanno un minore rischio rispetto alla LPS bilaterale di presentare l'agenesia di entrambi i laterali superiori (Tabella 8).

Tipologia di schisi	Agenesie superiori lato sinistro		Agenesie superiori lato destro		Agenesia di entrambi gli inc. laterali sup	
Labiopalatoschisi bilaterale	31.522	6.925-143.491	47.222	10.282-216.874	47.222	6.064-367.732
Labiopalatoschisi sinistra	30.769	7.146-132.484	1.606	0.322-8.006	1.821	0.321-27.249
Labiopalatoschisi destra	1.838	0.343-9.863	23.026	5.210-101.769	2.957	0.321-27.249
Palatoschisi	0	0	0	0	0	0

Tabella 7: Odds ratio e intervallo di confidenza tipologia di schisi confrontate con la palatoschisi

Tipologia di schisi	Agenesia superiori lato sinistro		Agenesie superiori lato destro		Agenesia di entrambi gli inc. laterali sup	
Labiopalatoschisi bilaterale	0	0	0	0	0	0
Labiopalatoschisi sinistra	0.976	0.505-1.885	0.034	0.013-0.088	0,039	0,012-0,120
Labiopalatoschisi destra	0.058	0.020-0.168	0.488	0.234-1.015	0,063	0,02-0,197

Tabella 8: Odds ratio e intervallo di confidenza tipologia di schisi confrontate con la labiopalatoschisi bilaterale

Discussione

Lo scopo del presente lavoro era di valutare la presenza di agenesie degli elementi dentari permanenti in pazienti con LPS, e di valutarne l'incidenza in relazione al sesso, al tipo di schisi, alla regione di appartenenza.

Per ciascun soggetto, sono state valutate almeno due radiografie effettuate in momenti differenti in un periodo di età compresa tra gli 8 ed i 17 anni e, in aggiunta, è stata verificata la storia clinica dei pazienti per escludere la possibilità di estrazioni in età precoce e/o ritardo di sviluppo degli elementi dentari permanenti. In particolare per i secondi premolari è stata riportata la possibilità di una mineralizzazione ritardata nella popolazione normale (30) che nei soggetti con LPS, in cui è riportato un ritardo di 0.7 anni rispetto ai soggetti controllo non LPS (31). Il range di età definito dai nostri criteri di inclusione e l'utilizzo di almeno due panoramiche effettuate in momenti successivi avviava a queste possibili variabili.

Il presente studio ha riportato una prevalenza di agenesie del 50,17% nei soggetti con labiopalatoschisi monolaterale, bilaterale e palatoschisi, ad esclusione dei terzi molari. Questa frequenza è sensibilmente maggiore rispetto alle percentuali del 1.6-9.6% riportate per la popolazione senza schisi (32). Il dato del nostro studio è pressoché sovrapponibile a quanto riportato dallo studio di Bohn che riferiva una prevalenza del 45,5% (22). Lo studio di Shapira (23), invece, che ha valutato un campione numericamente simile, ha riportato invece una prevalenza del 77%. Questo dato significativamente maggiore sembrava essere dovuta ad un diverso campionamento che prevedeva un gruppo proveniente da quattro differenti centri di trattamento per LPS con notevoli differenze razziali ed etniche.

All'interno del campione analizzato nel presente studio, non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra le agenesie nei soggetti di sesso differente, per quanto si è osservata una lieve prevalenza per i soggetti di sesso maschile. Questo risultato è in accordo con quanto riportato in letteratura (22, 33).

L'agenesia dell'incisivo laterale superiore permanente, osservata nel 70,21% del nostro campione, era significativamente maggiore del 2,2% dei soggetti che non presentano schisi (34) e del 56,9% di un precedente studio condotto su soggetti con LPS (28).

Tale frequenza può essere spiegata dalla prossimità della schisi alla regione dell'incisivo laterale superiore che può colpire e danneggiare la regione di sviluppo dell'incisivo laterale (35). È stato anche suggerito che la causa dell'agenesia degli incisivi laterali superiori possa essere un deficit del mesenchima nella regione della schisi (22).

La frequenza del 19% di agenesia dei secondi premolari nei pazienti con schisi del nostro studio è in linea con quanto riportato da Shapira (18%, 21) e Mikulewicz (19,3%, 26).

Nel totale dei 293 soggetti, sono stati individuati 235 denti agenetici (Tabella 3). La grande maggioranza dei denti mancanti erano localizzati al mascellare superiore: un'associazione statisticamente significativa è stata trovata tra la tipologia di schisi ed il numero di agenesie superiori ($P < 0,001$), oltre che totale, ma non per il numero di agenesie inferiori ($P = 0,142$) (Tabella 5-6).

Nel caso di schisi monolaterali, più frequenti nel nostro campione sul lato sinistro, risultava evidente che il lato della schisi presentava un numero considerevolmente maggiore di agenesie degli incisivi laterali (Tabella 1).

Questo dato è simile a quello riportato da altri autori che hanno riportato una concordanza tra il lato della schisi e l'assenza dell'incisivo laterale superiore (36-38).

Per le LPS bilaterali, è stata riportata una frequenza di agenesie degli incisivi laterali maggiore del 30% e per i secondi premolari inferiori intorno al 9-10 % (39). Nel nostro studio la prevalenza nei casi di LPS bilaterale era di 24,68% e di 2,98% rispettivamente per gli incisivi laterali ed i secondi premolari inferiori. La minore incidenza può essere motivata con un minor numero di soggetti con LPS bilaterale che compone il nostro campione rispetto a quello dello studio di Bartzela che ha analizzato un campione di 240 casi di LPS bilaterali (39).

L'analisi della regressione di Poisson, rispetto al numero di agenesie totali e al numero di agenesie superiori, mostrava come la tipologia di schisi maggiormente associata fosse la LPS bilaterale (Tabella 5 e 6).

Inoltre, il calcolo dell'Odds Ratio ha mostrato un aumentato rischio di agenesie per la labiopalatoschisi bilaterale ed, in particolare, un rischio 47 volte maggiore rispetto alle palatoschisi di avere la contemporanea agenesia dei due incisivi laterali superiori (Tabella 7) che è riportato essere il pattern di agenesia più frequente nelle forme di schisi bilaterale (39).

È interessante notare come le LPS monolaterali hanno una associazione simile alla LPS bilaterale per quanto riguarda le agenesie omolaterali alla schisi mentre si presentano come fattore protettivo riguardo alle agenesie controlaterali. Inoltre, le LPS monolaterali hanno un minore rischio rispetto alla LPS bilaterale di presentare l'agenesia di entrambi i laterali superiori (Tabella 8).

I limiti del nostro studio sono da ricercare nel disegno retrospettivo della ricerca, che, da un lato ha permesso di raccogliere un campione ampio di 293 soggetti, ma, dall'altro non permette una valutazione prospettica che, unita alla presenza di un gruppo controllo, avrebbe permesso l'individuazione di possibili fattori di rischio.

L'aumentata incidenza di agenesie nei soggetti con schisi sembrerebbe essere il risultato non solo di fattori genetici diretti, ma anche l'effetto degli stessi fattori eziologici responsabili della schisi: questo significa che la formazione della schisi e l'ipodonzia potrebbero presentare una eziologia comune (40).

La presenza di agenesie determina dirette conseguenze cliniche sul trattamento ortodontico di questi pazienti a causa delle complicazioni dentali associate alla schisi che non sembrano limitate alle caratteristiche dentarie.

Uno studio recente ha evidenziato come gli individui con LPS e agenesie presentino un maggior deficit di crescita mascellare sia nella dimensione verticale che sagittale ed alterazioni dei rapporti intermascellari dento-alveolari (41).

L'assenza congenita degli elementi dentari permanenti ha delle dirette implicazioni cliniche e la considerazione della dimensione e del numero degli elementi dentari rimanenti dovrebbe essere tenuta in conto dal clinico nel pianificare e gestire il trattamento. Nei soggetti con LPS l'aumentata incidenza degli elementi dentari mancanti rappresenta una difficoltà aggiuntiva nel programmare il piano di trattamento. Di conseguenza, è importante determinare in età precoce la presenza o assenza di specifici elementi dentari permanenti e stilare il piano di trattamento tenendo conto, oltre che delle caratteristiche profilometriche, occlusali e cefalometriche, anche della presenza o assenza di specifici elementi dentari permanenti.

Conclusioni

La prevalenza di agenesie del campione analizzato, che comprendeva pazienti con LPS monolaterale, bilaterale e palatoschisi isolata, era significativamente maggiore rispetto ai soggetti senza schisi. L'ipodonzia era più frequente all'arcata mascellare che in quella mandibolare e non dimostrava una correlazione in relazione al sesso.

Il tipo di schisi risultava correlato al numero di agenesie che aumentava all'aumentare della sua gravità ed estensione. I soggetti con LPS bilaterale presentavano maggiore frequenza di agenesie multiple rispetto ai soggetti con LPS monolaterale. L'elemento dentario maggiormente agenetico risultava essere l'incisivo laterale superiore, seguito dai secondi premolari. All'arcata mandibolare, invece, l'elemento più frequentemente agenetico era il secondo premolare. Il quadrante in cui si presentava la schisi, nelle forme monolaterali, risultava più frequentemente interessato dalle agenesie rispetto al lato non affetto.

Bibliografia

1. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nat Rev Genet.* 2011;12:167-78.
2. Wehby GL, Cassell CH. The impact of orofacial clefts on quality of life and healthcare use and costs. *Oral Dis.* 2010;16:3-10.
3. Marcusson A, Akerlind I, Paulin G. Quality of life in adults with repaired complete cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2001;38:379-85.
4. Christensen K, Juel K, Herskind AM, Murray JC. Long term follow up study of survival associated with cleft lip and palate at birth. *BMJ.* 2004 ;12;328:1405.
5. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet.* 2009;374:1773-85.
6. Jones MC. Etiology of facial clefts: prospective evaluation of 428 patients. *Cleft Palate J.*1988; 25:16–20.
7. Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet.* 2002; 61:248–56.
8. Fara M. The musculature of cleft lip and palate. In: McCarthy JG, editor. *Plastic Surgery.* (Vol. 4). Philadelphia, PA: WB Saunders (1990). p. 2598–626.
9. Millard DR, editor. Bilateral cleft anatomy. In: *Cleft Craft: The Evolution of Its Surgery.* Boston, MA: Little Brown (1980) p. 19–40.
10. Neiswanger K, Weinberg SM, Rogers CR, Brandon CA, Cooper ME, Bardi KM, et al. Orbicularis oris muscle defects as an expanded phenotypic feature in nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *Am J Med Genet A.* 2007; 143A:1143–9.
11. Levi B, Brugman S, Wong VW, Grova M, Longaker MT, Wan DC. Palatogenesis: engineering, pathways and pathologies. *Organogenesis.* 2011;7:242-54.

12. Hartzell LD, Kilpatrick LA. Diagnosis And management of a patients with clefts: a comprehensive and unterdisciplinary approach. *Otolaryngol Clin North Am.* 2014; 47:821-52.
13. Shaw WC, Semb G, Nelson P, Brattström V, Mølsted K, Prahl-Andersen B, Gundlach KK. The Eurocleft project 1996-2000: overview. *J Craniomaxillofac Surg.* 2001;29:131-40.
14. Wellens W, Vander Poorten V. Keys to a successful cleft lip and palate team. *B-ENT.* 2006;2 Suppl 4:3-10.
15. Santiago PE, Grayson BH. Role of the Craniofacial Orthodontist on Craniofacial and Cleft Lip and Palate Team. *Semin Orthod* 2009;15:225-43.
16. Aminpour S, Tollefson TT. Recent advances in presurgical molding in cleft lip and palate. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;16:339-46.
17. Shetye PR. Facial growth of adults with unoperated clefts. *Clin Plast Surg.* 2004 Apr;31(2):361-71.
18. Bishara SE, Krause CJ, Olin WH, Weston D, Ness JV, Felling C. Facial and dental relationships of individuals with unoperated clefts of the lip and/or palate. *Cleft Palate J.* 1976;13:238-52.
19. Kuijpers-Jagtman AM. The orthodontist, an essential partner in CLP treatment. *B-ENT.* 2006;2 Suppl 4:57-62.
20. Tannure PN, Oliveira CA, Maia LC, Vieira AR, Granjeiro JM, Costa M de C. Prevalence of dental anomalies in nonsyndromic individuals with cleft lip and palate: a systematic review and meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J.* 2012;49:194-200.
21. Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM. Congenitally missing second premolars in cleft lip and cleft palate children. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1999 Apr;115(4):396-400.
22. Bohn A. Dental anomalies in harelip and cleft palate. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:SUPPL38:1-109.
23. Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM. Hypodontia in children with various types of clefts. *Angle Orthod.* 2000 Feb;70(1):16-21.

24. Rullo R, Festa VM, Rullo R, Addabbo F, Chiodini P, Vitale M, Perillo L. Prevalence of dental anomalies in children with cleft lip and unilateral and bilateral cleft lip and palate. *Eur J Paediatr Dent.* 2015 Sep;16(3):229-32.
25. Jamilian A, Lucchese A, Darnahal A, Kamali Z, Perillo L. Cleft sidedness and congenitally missing teeth in patients with cleft lip and palate patients. *Prog Orthod.* 2016;17:14.
26. Mikulewicz M, Ogiński T, Gedrange T, Berniczei-Royko A, Prussak E. Prevalence of second premolar hypodontia in the Polish cleft lip and palate population. *Med Sci Monit.* 2014 Mar 3;20:355-60.
27. Ribeiro LL, das Neves LT, Costa B, Gomide MR. Dental development of permanent lateral incisor in complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2002 Mar;39(2):193-6.
28. Suzuki A, Takahama Y. Maxillary lateral incisor of subjects with cleft lip and/or palate: Part 1. *Cleft Palate Craniofac J.* 1992 Jul;29(4):376-9.
29. Dentino KM, Peck S, Garib DG. Is missing maxillary lateral incisor in complete cleft lip and palate a product of genetics or local environment? *Angle Orthod.* 2012 Nov;82(6):959-63.
30. Cunat JJ, Collord J. Late-developing premolars: report of two cases. *J Am Dent Assoc.* 1973 Jul;87(1):183-5.
31. Ranta R. A review of tooth formation in children with cleft lip/palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1986 Jul;90(1):11-8.
32. Graber LW. Congenital absence of teeth: a review with emphasis on inheritance patterns. *J Am Dent Assoc.* 1978 Feb;96(2):266-75.
33. Lourenço Ribeiro L, Teixeira Das Neves L, Costa B, Ribeiro Gomide M. Dental anomalies of the permanent lateral incisors and prevalence of hypodontia outside the cleft area in complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J.* 2003 Mar;40(2):172-5.

34. Symons AL, Stritzel F, Stamation J. Anomalies associated with hypodontia of the permanent lateral incisor and second premolar. *J Clin Pediatr Dent.* 1993 Winter;17(2):109-11.
35. Ross RB, Johnston MC. *Cleft lip and palate.* Baltimore: Williams and Wilkins Co; 1972. P.82.
36. Kim NY, Baek SH. Cleft sidedness and congenitally missing or malformed permanent maxillary lateral incisors in Korean patients with unilateral cleft lip and alveolus or unilateral cleft lip and palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;130(6):752-8.
37. Fraser FC. The genetics of cleft lip and cleft palate. *Am J Hum Genet.* 1970; 22(3):336-52.
38. Wilson ME. A ten-year survey of cleft lip and cleft palate in the South West Region. *Br J Plast Surg.* 1972;25(3):224-8.
39. Bartzela TN, Carels CE, Bronkhorst EM, Rønning E, Rizell S, Kuijpers-Jagtman AM. Tooth agenesis patterns in bilateral cleft lip and palate. *Eur J Oral Sci.* 2010 Feb;118(1):47-52.
40. Ranta R, Stegars T, Rintala AE. Correlation of hypodontia in children with isolated cleft palate. *Cleft palate.* 1983;20:163-5.
41. Antonarakis GS, Fisher DM. Permanent tooth agenesis and maxillary hypoplasia in patients with unilateral cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg.* 2015 Nov;136(5):648e-56e.