



UNIVERSITÀ DI PISA

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Direttore Prof. Mario Petrini

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica
Direttore Prof. Paolo Miccoli

Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia
Direttore Prof. Giulio Guido

CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN
MEDICINA E CHIRURGIA

CHEILOGNATOPALATOSCHISI SINDROMICA: ANALISI
DELLA CASISTICA NEL PERCORSO LABIOPALATOSCHISI
DI PISA DAL 2009 AL 2015

RELATORE
Dr. Gian Luca Gatti

CANDIDATO
Valerio Genovese

ANNO ACCADEMICO 2014-2015

Sommario

1.	LA CHEILOGNATOPALATOSCHISI.....	4
1.1	GENERALITÀ	4
1.2	CLASSIFICAZIONE.....	4
1.3	EMBRIOLOGIA.....	7
1.4	EPIDEMIOLOGIA	10
1.5	EZIOLOGIA	11
	Fattori genetici.....	11
	Fattori ambientali.....	12
	Interazioni genetica-ambiente	13
1.6	FORME SINDROMICHE	14
	Sindrome di Van der Woude	16
	Schisi associate a displasia ectodermica	16
	Sequenza di Pierre Robin	17
	Sindrome di Goldenhar.....	18
	Sindrome CHARGE	18
	Sindrome VACTERL	19
	Anomalie cromosomiche.....	20
2.	ANATOMIA	21
2.1	ANATOMIA NORMALE	21
2.2	ANATOMIA PATOLOGICA	23
	Anomalie scheletriche	23
	Alterazioni muscolari	24
3.	DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA LABIOPALATOSCHISI	27
3.1	PERCORSO LABIOPALATOSCHISI DI PISA	27

3.2	PROTOCOLLO PISANO.....	28
3.3	TRATTAMENTO DELLE CGPS.....	32
	Sinechia labiale preliminare (lip adhesion) secondo Randall-Graham modificata.....	32
	Cheiloplastica monolaterale secondo Tennison modificata Massei e periostioplastica primaria secondo Massei.....	35
	Cheilorinoplastica bilaterale secondo Mulliken e periostioplastica secondo Massei.....	40
	Palatoplastica secondo Veau-Wardill-Kilner.....	45
	Palatoplastica secondo Bardach modificata.....	46
3.4	INTERVENTI SECONDARI.....	48
	Innesto osseo nella schisi mascellare.....	48
	Correzione delle deformità nasali secondarie.....	48
	Correzione delle deformità labiali secondarie.....	48
	Chiusura delle fistole oronasali.....	49
	Correzione dell'incompetenza velo-faringea (IVF).....	49
4.	CASI SINDROMICI NEL PERCORSO LABIOPALATOSCHISI DI PISA.....	51
4.1	PAZIENTI.....	51
4.2	INTERVENTI.....	54
	Lip adhesion.....	54
	Cheiloplastica e periostioplastica.....	56
	Palatoplastica.....	57
	Trattamento delle anomalie associate.....	58
4.3	DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	62
5.	BIBLIOGRAFIA.....	67

1. LA CHEILOGNATOPALATOSCHISI

1.1 GENERALITÀ

Le schisi orofacciali sono le malformazioni craniofacciali congenite più comuni. Questi disturbi sono causati da un'alterata fusione di una o più strutture orofacciali durante la vita intrauterina¹. Tali schisi quindi separano delle strutture che non si sono unite, ma che sono presenti e questo è un concetto importante per i futuri interventi di riparazione che non consisteranno in innesti, ma nel ricercare sui margini della schisi quelle strutture che non si sono unite e riportarle nella giusta posizione. Rappresentano delle condizioni con un notevole impatto dal punto di vista delle spese sanitarie a breve e lungo termine e dal punto di vista sociale. I pazienti con schisi orofacciali possono avere problemi riguardanti l'alimentazione, la fonazione, l'udito e l'integrazione sociale. Per questo motivo si tratta di pazienti che richiedono l'intervento di un team multidisciplinare².

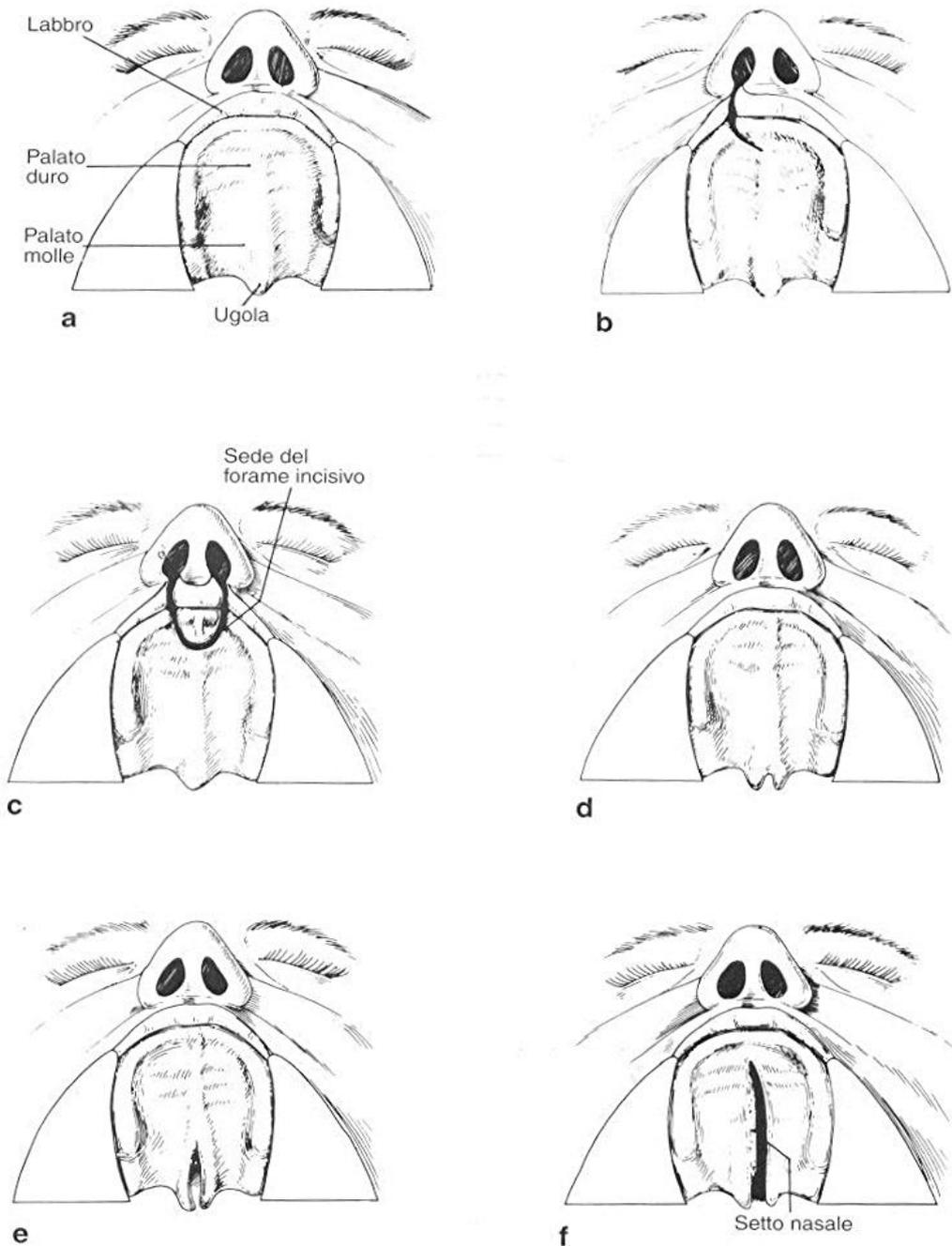
1.2 CLASSIFICAZIONE

Esistono numerosi modi di classificare le schisi del labbro e del palato. Dal punto di vista pratico una delle più utili è la classificazione clinica^{3,4}:

- *Cheiloschisi incompleta*: interessa solo parzialmente l'altezza del labbro, in qualsiasi misura, senza compromettere il pavimento della narice.
- *Cheiloschisi completa*: è compromesso anche il pavimento della narice e l'ala nasale è fortemente deformata.
- *Cheilognatoschisi (CGS)*: la schisi interessa anche l'osso mascellare.
- *Cheilognatopalatoschisi (CGPS) completa*: la fessura si estende per la totalità del labbro, del palato duro e del palato molle.

Tutte queste forme possono essere unilaterali o bilaterali e possono associarsi in vari modi. Ci sono inoltre schisi che sono solo mediane come: la *veloschisi* quando il difetto è solo a carico del palato molle; *ugola bifida* quando il difetto è limitato solo all'ugola. Altri due casi particolari sono: la *cheiloschisi cicatriziale* quando il labbro non è schisato, ma presenta una linea verticale di aspetto cicatriziale o un lieve solco che ha l'aspetto di un esito di un intervento

chirurgico; *la schisi sottomucosa* quando il palato è apparentemente integro, ma i fasci muscolari sottostanti non si sono saldati sulla linea mediana (le fibre dei muscoli elevatori del palato assumono quindi una direzione anteriore e vanno ad inserirsi alle spine nasali posteriori ed al bordo posteriore delle lamine palatine).



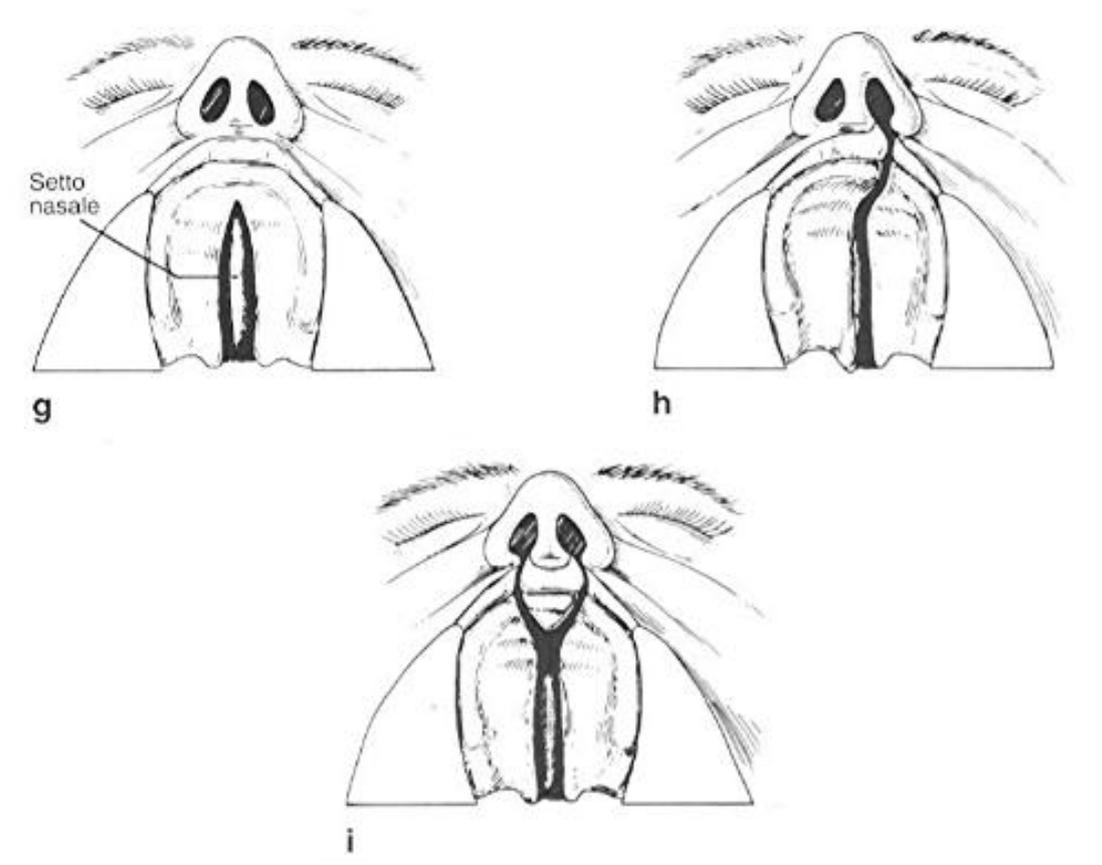


Figura 1: a) aspetto normale del palato; b) schisi monolaterale del palato primario associata a schisi semplice del labbro (cheilognatoschisi semplice); c) schisi bilaterale del palato primario associata a schisi doppia del labbro (cheilognatopalatoschisi bilaterale); d) ugola bifida; e) schisi del palato molle (veloschisi); f) schisi monolaterale sinistra del palato secondario (palatoschisi), il setto è unito alla lamina palatina destra; g) schisi bilaterale del palato secondario, si noti la presenza del setto nasale posto centralmente alla schisi; h) schisi monolaterale del palato primario e secondario associata a schisi semplice del labbro (cheilognatopalatoschisi); i) schisi bilaterale del palato primario e secondario associata a labioschisi bilaterale.

Le schisi possono essere classificate anatomicamente anche in: schisi del labbro con o senza schisi del palato (*cleft lip with or without cleft palate CL/P*) e schisi del palato isolata (*cleft palate isolated CPI*). Questa distinzione è supportata da motivi embriologici infatti le CL/P implicano un'anomalia a carico del palato primitivo, mentre le CPI implicano un'anomalia a carico del palato secondario⁵⁻⁷. Sebbene questa suddivisione sia la più utilizzata, dati recenti suggeriscono che potrebbero esserci basi genetiche differenti per le schisi del labbro con schisi del palato e le schisi del solo labbro^{8,9}.



Figura 2: (a) schisi del labbro; (b) schisi del labbro con schisi del palato; (c) schisi del palato isolata. ¹⁰

Infine un'altra classificazione distingue le schisi orofacciali in forme sindromiche e forme isolate (o non sindromiche) in base alla presenza o meno di altre anomalie fisiche congenite e di sviluppo. Numerosi studi indicano che circa il 70% dei casi di CL/P e circa il 50% dei casi di CPI si presentano in assenza di altre anomalie e quindi in forme isolate. I casi restanti possono associarsi con una delle oltre 400 sindromi descritte¹¹⁻¹³.

1.3 EMBRIOLOGIA

Lo sviluppo della faccia inizia durante la quarta settimana di gestazione con la migrazione delle cellule della cresta neurale che si combinano con il mesoderma degli archi faringei¹⁴. Alla fine della quarta settimana, il centro topografico della faccia è costituito dallo stomodeo (bocca primitiva) che è delimitato da 5 processi distinti: caudalmente ci sono i 2 processi mandibolari che derivano dalla porzione ventrale del primo arco faringeo; lateralmente ci sono i 2 processi mascellari che derivano dalla porzione dorsale del primo arco faringeo; cranialmente c'è il processo frontonasale formato dalla proliferazione del mesenchima posto ventralmente alle vescicole encefaliche. La formazione di una struttura facciale simmetrica e senza soluzioni di continuità dipende dalla crescita coordinata di questi processi ¹⁵.

Ai due lati del processo frontonasale si formano degli ispessimenti dell'ectoderma superficiale che prendono il nome di placodi nasali; questi poi nel corso della quinta settimana si invaginano e danno luogo alle fosse nasali che sono circondate ciascuna da due processi nasali (mediale e laterale)¹⁶. Durante le due settimane successive i processi mascellari si accrescono spingendo i processi

nasali mediali verso la linea mediana e successivamente avviene la fusione di ciascun processo mascellare con il processo nasale mediale omolaterale e dei due processi nasali mediali. La fusione dei due processi nasali mediali prende il nome di segmento intermascellare che darà luogo al filtro del labbro superiore, alla componente mascellare che porta i 4 denti incisivi superiori e al palato primitivo^{17,18}. Invece i processi mascellari danno luogo alle porzioni laterali del labbro superiore. I processi nasali laterali, che non partecipano alla formazione del labbro superiore, formeranno le ali del naso e dal solco che separa ciascun processo nasale laterale dal processo mascellare omolaterale avrà origine il dotto nasolacrimale.

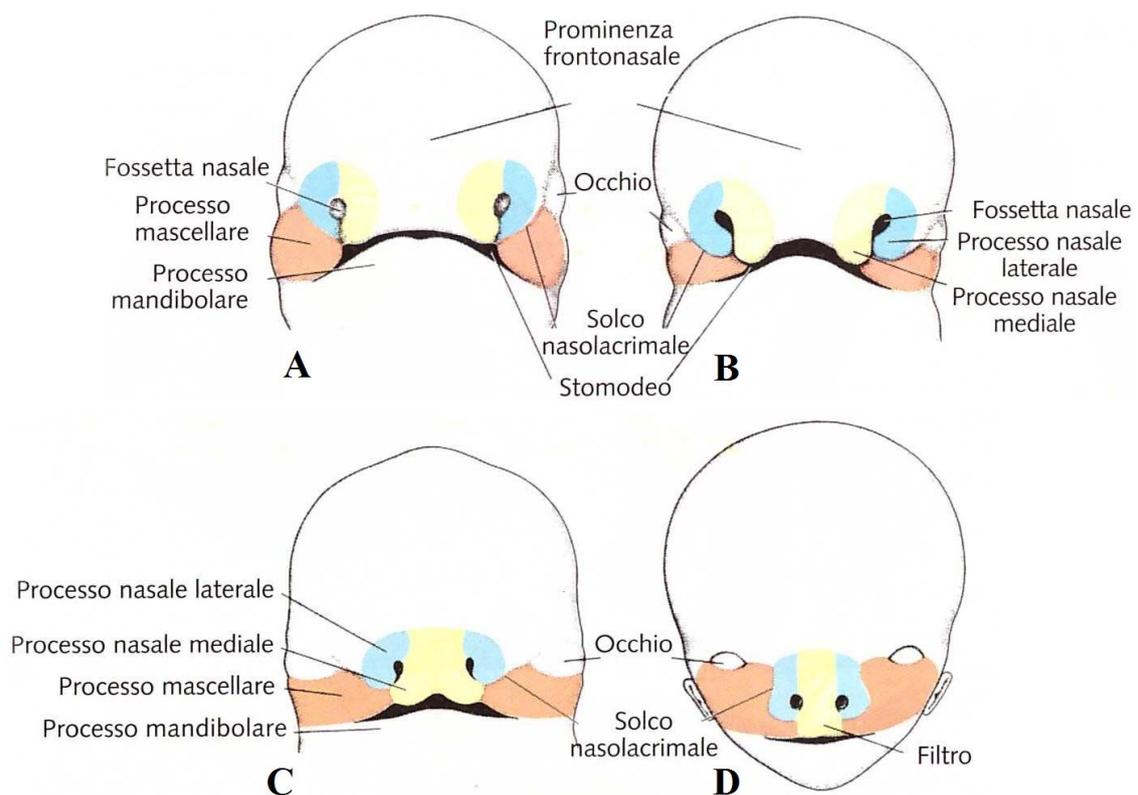


Figura 3: (A)embrione di 5 settimane. (B) embrione di 6 settimane. (C)embrione di 7 settimane. (D) embrione di 10 settimane.¹⁹

Lo sviluppo del palato secondario (porzione del palato posteriore al forame incisivo) inizia durante la sesta settimana con la comparsa dei due processi

palatini derivati dai processi mascellari. Questi processi palatini crescono inizialmente verso il basso ai lati della lingua per proliferazione delle cellule mesenchimali e per produzione di abbondante matrice extracellulare. Successivamente, durante la settima settimana, i processi palatini si portano verso l'alto assumendo una posizione orizzontale al di sopra della lingua che intanto si porta verso il basso nella cavità orale. I due processi palatini una volta divenuti orizzontali entrano in contatto mediante i due bordi epiteliali (medial edge epithelial MEE) e formano la sutura epiteliale mediana (midline epithelial seam MES). La fusione si completa intorno alla dodicesima settimana, quando la MES scompare grazie a processi di apoptosi e migrazione cellulare²⁰⁻²². Generalmente la fusione inizia dal terzo medio dei processi palatini e prosegue posteriormente e anteriormente (fusione anche con il palato primitivo)²³⁻²⁵. Nel maschio i processi palatini assumono la posizione orizzontale già alla settima settimana, mentre nelle femmine ciò non avviene prima della metà dell'ottava settimana; questo ritardo potrebbe spiegare la maggiore incidenza di schisi del palato secondario nelle femmine.

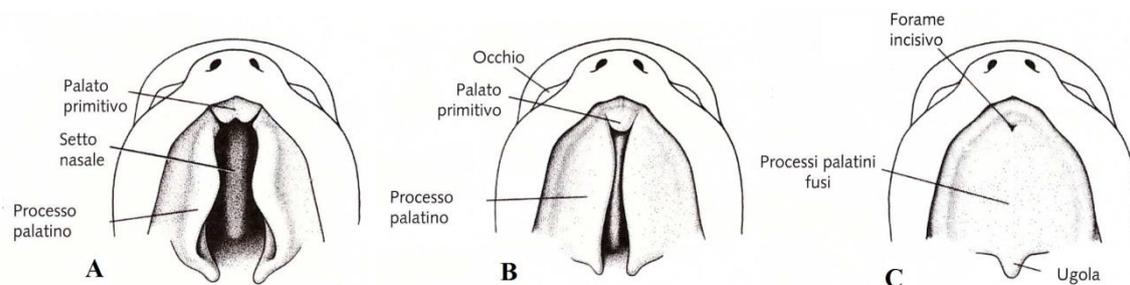


Figura 4: Veduta ventrale dei processi palatini dopo:(A)notare la fessura tra palato primitivo e i processi palatini che sono ancora in posizione verticale; (B)i processi sono in posizione orizzontale; (C)processi palatini fusi, il forame incisivo costituisce il punto di reperi tra il palato primitivo e quello secondario.¹⁹

Per quanto riguarda il processi mandibolari, si fondono sulla linea mediana dando luogo alla mandibola e al labbro inferiore.

Ovviamente difetti nel corso di questi numerosi processi di crescita e fusione possono portare alla formazione di schisi. Anomalie della fusione dei processi

mascellari e dei processi nasali mediali determinano schisi del labbro, del palato primitivo e secondariamente possono causare anche schisi del palato secondario. Le schisi del palato secondario, inoltre, possono risultare dalla crescita ridotta dei processi platinici, dal loro mancato innalzamento, dal malfunzionamento dei processi di fusione o dalla mancata discesa della lingua.

1.4 EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza globale delle schisi orofacciali è di circa 1:700 nati vivi^{6,11,13,26-31}. Lo studio dei dati epidemiologici delle differenti popolazioni ha mostrato che la prevalenza delle CPI è più bassa di quella delle CL/P; inoltre le famiglie ad alto rischio per un tipo di schisi, non presentano un aumentato rischio per l'altro tipo e ciò ne sottolinea la differente origine.

Per quanto riguarda le CL/P, la schisi del labbro è associata a quella del palato nel 68-86% dei casi³². L'incidenza delle CL/P varia notevolmente in base alle origini geografiche, al gruppo razziale, allo stato socioeconomico e all'esposizione a fattori ambientali³³⁻³⁶. L'incidenza più alta si è vista negli asiatici e nei nativi americani (1:500), seguiti dalle popolazioni europee (1:1000) e poi da quelle africane (1:2500). Questi dati suggeriscono che il contributo della suscettibilità genetica individuale varia molto tra le diverse popolazioni^{30,37-43}. Invece le CPI non presentano questa eterogeneità epidemiologica e l'incidenza globale è di 1:1500-2000 nati vivi.

Le schisi orofacciali presentano anche una differente distribuzione nei due sessi infatti le CPI sono più comuni nelle femmine con un rapporto M:F=1:2, mentre le CL/P sono più comuni nei maschi con un rapporto M:F tra 2:1 e 1:1^{27,44}. Il rapporto tra i due sessi varia soprattutto con la severità della schisi e con la presenza di malformazioni addizionali: ad esempio la prevalenza del sesso maschile per le CL/P si fa più forte con l'aumentare della severità della schisi, mentre si riduce quando sono presenti malformazioni a carico di altri sistemi.

Inoltre è possibile osservare una differente distribuzione delle CL/P riguardo la lateralità: la schisi del labbro è unilaterale nell'80-90% dei casi e bilaterale nel

10-20% (i casi di bilateralità aumentano quando sono presenti anche schisi del palato); quando la schisi è unilaterale, è più frequente a sinistra (rapporto sinistra:destra=2:1)^{27,32,45}.

Le schisi orofacciali presentano un elevato tasso di ricorrenza familiare⁴⁶ e in uno studio si è osservato che il rischio relativo di ricorrenza della schisi, in familiari di primo grado del paziente affetto, è di 32 per le CL/P e 56 per le CPI rispetto alla popolazione generale. Ciò sottolinea l'importanza dei fattori genetici e suggerisce la presenza di una componente genetica più forte per le CPI⁴⁷. In studi effettuati su pazienti nati da parti gemellari, si è osservata una concordanza del 40-60% nei gemelli monozigoti e solo del 3-5% negli eterozigoti.

1.5 EZIOLOGIA

Per quanto riguarda le schisi isolate o non sindromiche si ritiene che l'eziologia sia multifattoriale, con la partecipazione di fattori genetici e ambientali.

Fattori genetici

Nel normale processo di sviluppo craniofacciale sono coinvolti moltissimi geni che codificano per una varietà di fattori di trascrizione, fattori di crescita e recettori. Mutazioni in questi geni possono influenzare lo sviluppo e causare anomalie craniofacciali. Diversi studi hanno confermato che c'è una notevole differenza nella genetica delle CL/P e CPI. Per le CL/P sono stati identificati numerosi loci e in alcuni casi anche geni specifici, mentre per le CPI è stato identificato un solo gene specifico (Tabella 1), ma sicuramente molti altri loci e geni coinvolti saranno individuati in futuro.

Mutazioni nel gene IRF6 (interferon regulatory factor 6, sul cromosoma 1) furono collegate inizialmente alla sindrome di Van der Woude e solo successivamente diversi studi mostrarono una correlazione anche con CL/P non sindromiche. Situazioni analoghe si sono verificate per altri geni: TP73L o P63 (EEC sindrome con ectrodattilia, displasia ectodermica e schisi), TBX22 (schisi e anchiloglossia legate al cromosoma X), PVRL1 (displasia ectodermica dell'isola

Margarita). Altre mutazioni importanti sono quelle di: MSX1 correlato fino al 2% delle schisi non sindromiche, TGF β 3, RAR α , MTHFR.

La notevole eterogeneità fenotipica osservata nei disordini monogenici e la penetranza variabile suggeriscono che anche i fattori ambientali contribuiscono alla comparsa di schisi orofacciali⁴⁸.

Tabella 1

Loci di suscettibilità per CL/P	Geni	Riferimenti
1q 32-41	IRF6	49,54
1q 36	MTHFR	55,56
2p 13	TGF α	57,58
2q 33	SUMO1	59,60
3q28	TP73L (p63)	61,62
4p 16	MSX1	63,64
4q 21-31		65,66
6p 23-24		67,68
11q 23.3	PVRL1	69,70
13q 33-34		71
14q 24	TGF β 3	72,73
17q 21.1	RAR α	74,75
19q 13	BLC3; TGF β 1	76,77
Loci di suscettibilità per CPI	Geni	Riferimenti
2q32		78,79
X 49.0	TBX22	80,81

Fattori ambientali

Numerosi studi sono stati effettuati per identificare fattori di rischio ambientali specifici per la comparsa di schisi orofacciali e la lista dei fattori identificati è in continua crescita.

Il consumo di alcol durante la gravidanza aumenta l'incidenza delle schisi orofacciali⁸². Alcuni studi hanno indicato che il consumo di alcol è correlato solo ad un aumento delle CL/P non sindromiche, mentre non c'è un'associazione significativa con CPI o con le forme sindromiche⁸³.

Il fumo di sigaretta è stato costantemente associato ad un aumento del rischio di schisi⁸⁴, con almeno il doppio dell'incidenza in neonati da madri fumatrici.

È stato dimostrato che l'uso di integratori di acido folico riducono il rischio di avere bambini con schisi orofacciali e in generale con difetti del tubo neurale⁸⁵. Invece il deficit di acido folico durante la gravidanza è associato a CLP⁸⁶.

L'uso di corticosteroidi nel periodo che va da un mese prima del concepimento al terzo mese di gestazione sembra essere legato ad un aumento delle forme non sindromiche di CL/P e CPI⁸⁷.

Anche l'uso di anticonvulsivanti (fenitoina, ossazolidindione, acido valproico) può causare schisi del labbro e del palato.

Ancora dubbia è la correlazione con l'eccesso di acido retinoico in quanto studi sugli animali hanno mostrato un aumento del rischio di schisi del palato, mentre studi sull'uomo non hanno ancora dimostrato una chiara associazione. Sembra che l'acido retinoico possa disturbare le varie fasi della palatogenesi⁸⁸.

Interazioni genetica-ambiente

Alcuni lavori recenti indicano che ci sono complesse interazioni tra fattori genetici e ambientali. Ad esempio, anomalie a carico di TGF α possono determinare un aumento notevole dell'incidenza delle schisi orofacciali se associate al fumo di sigaretta durante il primo trimestre di gestazione⁸⁹. Variazioni alleliche di MSX1 possono interagire sia con il fumo di sigaretta che con il consumo di alcol⁹⁰.

Tabella 2:genetic-environmental interactions⁹¹

Teratogen	Genetic link
Alcohol	MSX1, TGF β 3
Cigarette smoke	TGF α
Folic acid	TGF α
Steroids	TGF β
Anticonvulsants	GABA receptor b3

1.6 FORME SINDROMICHE

Attualmente sono state individuate tra le 300 e le 400 sindromi associate con le schisi del labbro e del palato. Approssimativamente il 30% dei casi di CL/P e il 50% dei casi di CPI sono riconosciuti come sindromici. Questi possono essere suddivisi in: casi che si verificano come parte di un disordine mendeliano ben caratterizzato causati dal difetto di un singolo gene (*tabella 3*), casi derivanti da anomalie cromosomiche strutturali e numeriche, casi associati a teratogeni noti (alcol, fumo, anticonvulsivanti) e infine ci sono i casi per i quali la causa rimane sconosciuta.

Tabella 3: sindromi per le quali la causa genetica è conosciuta⁹²

Syndrome	Cleft type observed	Gene
Ankyloblepharon-ectodermal dysplasia-clefting	CL/P	<i>TP63</i>
Apert	CP	<i>FGFR2</i>
Bamforth–Lazarus	CP	<i>FOXE1</i>
Bartsocas–Papas	CL/P	<i>RIPK4</i>
Branchio-oculo-facial	CL/P	<i>TFAP2A</i>
Campomelic dysplasia	CP	<i>SOX9</i>
CHARGE	CP	<i>CHD7</i>
CLP ectodermal dysplasia	CL/P	<i>PVRL1</i>
Cornelia de Lange	CP	<i>NIPBL</i>
Crouzon	CP	<i>FGFR2</i>
DiGeorge	CP	<i>TBX1</i>
Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting	CL/P	<i>TP63</i>
Familial gastric cancer and CLP	CL/P	<i>CDH1</i>
Gorlin	CL/P	<i>PTCH1</i>
Holoprosencephaly	CL/P	<i>GLI2</i>
Holoprosencephaly	CL/P	<i>SHH</i>
Holoprosencephaly	CL/P	<i>SIX3</i>
Holoprosencephaly	CL/P	<i>TGIF</i>
Isolated cleft palate	CP	<i>SATB2</i>
Kabuki	CL/P	<i>MLL2, KDM6A</i>
Kallmann	CL/P	<i>FGFR1</i>
Lethal and Escobar multiple pterygium	CP	<i>CHRNG</i>
Loeys–Dietz	CP	<i>TGFBR1, TGFBR2</i>
Miller	CP	<i>DHODH</i>
Oculofaciocardiodental	CP	<i>BCOR</i>
Opitz G/BBB	CL/P	<i>MID1</i>
Oro-facial-digital	CL/P	<i>GLI3</i>
Oro-facial-digital type 1	CL/P	<i>OFD1</i>
Otopalatodigital types 1 and 2	CP	<i>FLNA</i>
Pierre Robin	CP	<i>SOX9</i>
Popliteal pterygium	CL/P	<i>IRF6</i>
Saethre–Chotzen	CP	<i>TWIST1</i>
Stickler type 1	CP	<i>COL2A1</i>
Stickler type 2	CP	<i>COL11A1, COL11A2</i>
Tetra-amelia with CLP	CL/P	<i>WNT3</i>
Tooth agenesis with or without cleft	CL/P	<i>MSX1</i>
Treacher Collins	CP	<i>TCOF1</i>
Van der Woude	CL/P	<i>IRF6</i>
X-Linked cleft palate and ankyloglossia	CP	<i>TBX22</i>
Siderius X-linked mental retardation	CL/P	<i>PHF8</i>

CL, cleft lip; CP, cleft palate; CL/P, cleft lip with or without cleft palate.

Sindrome di Van der Woude

La sindrome di Van der Woude (VWS) è una condizione autosomica dominante caratterizzata da fistole paramediane del labbro inferiore (fino al 90% dei casi), labioschisi con o senza palatoschisi oppure palatoschisi isolata (fino all'85%). È la sindrome, associata alle schisi orofacciali, più comune con una prevalenza di 1:34000 ed è responsabile di circa il 2% dei casi di schisi del labbro e del palato. Altre caratteristiche meno comuni sono: ipodontia, schisi sottomucosa, ugola bifida, anchiloglossia, pliche cutanee, sindattilia e sordità neurosensoriale. Circa il 70% dei casi di VWS è causato da mutazioni del gene IRF6, mentre il restante 30% ha cause sconosciute.

Per i pazienti con labiopalatoschisi, nel periodo neonatale, bisogna monitorare l'apporto nutrizionale e l'aumento del peso corporeo. La labioschisi e la palatoschisi devono essere prese in carico da un team multidisciplinare e trattate con interventi chirurgici e ortodontici. Le fistole labiali possono essere trattate chirurgicamente per ragioni estetiche e per assicurare un'adeguata funzione del labbro.

Schisi associate a displasia ectodermica

Per displasia ectodermica si intende un gruppo di problematiche che derivano da anomalie strutturali dell'ectoderma. Tra queste ci sono alcune sindromi che tra le varie caratteristiche includono le schisi orofacciali: sindrome con anchiloblefaron-displasia ectodermica-schisi (AEC syndrome), sindrome con ectrodattilia-displasia ectodermica-schisi (EEC syndrome), sindrome di Rapp-Hodgkin (RHS) che si distingue dalle due precedenti per l'assenza di anchiloblefaron ed ectrodattilia. Altre caratteristiche che possiamo riscontrare in queste sindromi sono: alopecia, dermatite erosiva del cuoio capelluto, oncodistrofia, sindattilia, ipodontia, ipoidrosi, ipoplasia mascellare, ipoacusia trasmissiva, ipospadia. Diversi studi hanno dimostrato che le tre sindromi sono causate da diverse mutazioni del gene p63.

Sequenza di Pierre Robin

La sequenza di Pierre Robin (PRS) è data dalla combinazione di: micrognatismo o retrognatismo, glossoptosi e distress respiratorio con o senza schisi del palato. Inizialmente nel 1923 lo stomatologo francese Pierre Robin parlò di sindrome, ma successivamente, per mettere in evidenza che queste anomalie si verificano in successione, il nome è stato cambiato in sequenza di Pierre Robin: il micrognatismo o il retrognatismo possono ridurre lo spazio per la crescita della lingua che sarà forzata ad assumere una posizione più posteriore ed elevata all'interno dell'orofaringe (glossoptosi); ciò può portare alla ritardata o mancata fusione dei processi palatini (palatoschisi) ed a problemi respiratori. La glossoptosi può determinare anche gravi problemi nella nutrizione che possono esitare in difetti di crescita.

L'incidenza della PRS è stimata intorno a 1:8500-14000. La PRS può essere classificata in forme isolate e forme associate con altre manifestazioni cliniche che possono o meno costituire parte di una sindrome riconosciuta. La PRS isolata è spesso ricollegata ad un'eccessiva costrizione fetale intrauterina, come ad esempio nel caso di oligoidramnios, posizione podalica, anomala anatomia uterina, che può ostacolare la normale crescita della mandibola. Tra le sindromi che includono la PRS, la principale è la *sindrome di Stickler*. Questa sindrome è un disordine autosomico dominante del collagene e tra le manifestazioni cliniche include: disturbi oculari (cataratta giovanile, miopia, degenerazione vitreo-retinica o corio-retinica, distacco di retina e uveite cronica), lassità articolare e artrosi precoce, sordità neurosensoriale e forme più o meno complete della PRS. Altre sindromi che includono la PRS sono: la sindrome velo-cardio-faciale, la sindrome di Edwards (trisomia 18), la sindrome di Treacher Collins, la sindrome di Goldenhar, la sindrome feto-alcolica e molte altre. La consulenza genetica è raccomandata in tutte le famiglie, anche nei casi sporadici.

I pazienti affetti dovranno, come al solito, essere gestiti da un team multidisciplinare. In questo caso bisogna porre l'attenzione ai problemi respiratori e di nutrizione che derivano dall'ostruzione dell'orofaringe. La

gestione delle vie aeree può richiedere trattamenti non chirurgici come la posizione prona, stenting nasofaringeo, intubazione a breve termine oppure trattamenti chirurgici come la tongue-lip adhesion, la tracheotomia o entrambe. Per quanto riguarda la gestione dell'alimentazione, si può utilizzare un sondino oro-gastrico o naso-gastrico e in alcuni casi si ricorre alla gastrostomia.

La glossoptosi e i problemi di nutrizione e respirazione associati, di solito si risolvono nei primi due anni di vita e la crescita della mandibola corregge la retrognatismo prima dei 3-6 anni di vita. La palatoschisi può essere corretta chirurgicamente prima dei nove mesi di vita. Tuttavia, la persistenza del rischio di otiti, di ipoacusia trasmissiva e le difficoltà nella fonazione richiedono un controllo periodico da parte di specialisti otorinolaringoiatri e terapisti del linguaggio.

Sindrome di Goldenhar

È una patologia rara nota anche come displasia oculo-auricolo-vertebrale. Le manifestazioni cliniche principali sono: microsomia cranio-facciale (in genere monolaterale, quindi microsomia emifacciale), cisti oculari dermoidi e anomalie della colonna vertebrale (agenesia vertebrale, cifosi, scoliosi). Anomalie auricolari sono presenti nel 65% e comprendono appendici preauricolari, microtia, anotia, e l'ipoacusia trasmissiva. Comune è il distress cardiorespiratorio nei primi mesi di vita; infine si possono associare anche ipoplasia mandibolare e labiopalatoschisi. L'incidenza di questa sindrome varia tra 1:5000 e 1:25000 nati vivi e l'eziologia è ancora sconosciuta.

Sindrome CHARGE

Sindrome rara il cui nome corrisponde all'acronimo di alcune delle principali manifestazioni di questa malattia:

- C) Coloboma: difetto di sviluppo del cristallino, dell'iride, della coroide o della retina. Origina dalla mancata chiusura della fessura coroide durante i primi due mesi di gestazione. A seconda dell'estensione e della

localizzazione, le conseguenze possono essere moderate o gravi fino alla cecità.

- H) Heart defects. Il difetto cardiaco più frequente è la tetralogia di Fallot.
- A) Atresia delle coane: correggibile chirurgicamente.
- R) Ritardo della crescita e dello sviluppo: sembra che il ritardo della crescita sia legato alle difficoltà nell'alimentazione mentre il ritardo dello sviluppo sembra derivare dai deficit sensoriali che caratterizzano la sindrome.
- G) Genital anomalies: si tratta di anomalie dei genitali esterni come ad esempio dimensioni ridotte del pene, mancata discesa dei testicoli, labbra piccole.
- E) Ear anomalies: sono anomalie che possono interessare l'orecchio esterno, medio e interno. Ad esempio possiamo riscontrare: fusione degli ossicini dell'orecchio medio, canale auricolare stretto o del tutto assente, forma inusuale dell'orecchio esterno.

Tra i criteri diagnostici principali rientra anche la disfunzione dei nervi cranici. I nervi più comunemente interessati sono: il I con perdita dell'olfatto, il VII con paralisi facciale, l'VIII con perdita dell'udito e problemi di equilibrio), il IX e il X con problemi di deglutizione. Oltre ai criteri principali, ci sono dei criteri diagnostici secondari o minori: labiopalatoschisi, ritardo mentale da lieve a grave, ipotonia muscolare, atresia esofagea. Per quanto riguarda l'eziologia, nel 75% dei pazienti con sindrome CHARGE sono state identificate mutazioni del gene CHD7.

Sindrome VACTERL

È un'associazione di difetti congeniti ed il suo nome corrisponde all'acronimo delle principali caratteristiche cliniche:

- V) Vertebral anomalies: difetti vertebrali (nel 60-80% dei casi) che consistono di solito in vertebre ipoplastiche o emivertebre.
- A) Anal atresia: atresia anale o ano imperforato (55-90% dei casi).

- C) Cardiovascular anomalies: cardiopatie (40-80% dei casi).
- T) Tracheoesophageal fistula: fistola tracheoesofagea (65% dei casi)
- E) Esophageal atresia: atresia esofagea in genere associata a fistola tracheoesofagea.
- R) Renal anomalies: anomalie renali (50% dei casi) tra cui reni a ferro di cavallo, agenesia renale, cisti e displasia renale.
- L) Limb anomalies: anomalie degli arti (50% dei casi) tra cui aplasia o ipoplasia del pollice, polidattilia, sindattilia e altri.

Questi sono considerati i segni costitutivi della malattia, ma ne sono stati descritti molti altri tra cui la labiopalatoschisi. Spesso i bambini con la VACTERL nascono sottopeso e l'accrescimento staturale-ponderale è lento e difficoltoso. L'eziologia è ancora sconosciuta.

Anomalie cromosomiche

La sindrome da delezione 22q11.2 (o sindrome velo-cardio-faciale) è dovuta ad un'aberrazione cromosomica che causa una patologia malformativa caratterizzata da cardiopatie(75%; tetralogia di Fallot, tronco arterioso, difetto del setto interventricolare), dismorfismi facciali e anomalie del palato(65%; palatoschisi, labiopalatoschisi, insufficienza velofaringea), ritardo dello sviluppo, deficit immunitario, ipocalcemia alla nascita, anomalie renali e gastrointestinali, sordità, disturbi dell'apprendimento. L'incidenza è di 1:2000-4000 nati vivi.

Il trattamento dipende dai difetti presenti. Può essere necessaria la chirurgia cardiaca e del palato, la logopedia, l'alimentazione mediante sondino nasogastrico, l'integrazione di calcio, e la psicoterapia. Inoltre è necessario sorvegliare regolarmente il quadro immunologico.

Tra le sindromi da delezione abbiamo quella del braccio corto del cromosoma 4 (regione 4p 16.3) detta anche *sindrome di Wolf-Hirschhorn*. In questa sindrome si osservano: ritardo importante della crescita prenatale e lenta acquisizione di peso postnatale; facies tipica con microcefalia, ipertelorismo, epicanto, filtro corto, micrognatia, microtia e in alcuni casi labiopalatoschisi; deficit cognitivo

moderato-grave; convulsioni e stato epilettico nella metà dei pazienti; cardiopatie ed in particolare difetto del setto interatriale; diverse anomalie scheletriche e muscolari. La diagnosi si basa sull'esame clinico che porterà all'esecuzione di analisi genetiche.

Tra le anomalie cromosomiche che possono includere la labiopalatoschisi ci sono anche quelle numeriche come: trisomia 13 (sindrome di Patau), trisomia 18 (sindrome di Edwards), trisomia 21 (sindrome di Down), triploidia.

2. ANATOMIA

2.1 ANATOMIA NORMALE

Il labbro superiore è formato essenzialmente dal muscolo orbicolare che si interdigita con gli altri muscoli mimici. Il muscolo orbicolare origina bilateralmente a livello delle commessure e si fonde sulla linea mediana con il controlaterale. Possiamo distinguere una porzione superficiale e una profonda. Le fibre superficiali sono collegate superiormente al setto e al mascellare, sono in intimo rapporto con la cute e agiscono unendo le labbra e partecipando alla mimica facciale. La porzione profonda dell'orbicolare circonda la rima orale e agisce esclusivamente da muscolo costrittore. La vascolarizzazione del labbro superiore deriva dalle arterie e dalle vene facciali da cui si originano i rami labiali superiori che si anastomizzano sulla linea mediana. L'innervazione motoria è data dal nervo facciale (VII nervo cranico) attraverso il ramo superiore del nervo buccale; l'innervazione sensitiva deriva dal nervo trigemino (V).

Il palato osseo è formato dalle due lamine palatine dell'osso mascellare che si congiungono sulla linea mediana tra loro e con il setto nasale. Anteriormente si fondono con la premaxilla e con l'arcate alveolare. La premaxilla rappresenta quella parte del mascellare anteriore alla sutura incisiva, è costituita da osso alveolare che accoglie gli incisivi e da osso basale che prende rapporti con le cartilagini del setto superiormente, con il vomere posteriormente e con il

mascellare lateralmente. Le lamine palatine inoltre sono rivestite dal loro periostio e poi dalla mucosa (orale e nasale).

Il palato molle è caratterizzato dalla presenza di diversi muscoli:

- Muscolo tensore del velo palatino: muscolo piatto che origina dallo sfenoide e dalla cartilagine della tuba di Eustachio. Si porta in avanti e in basso restringendosi verso l'uncino pterigoideo. Le fibre tendinee girano intorno all'uncino pterigoideo e si allargano verso il centro del palato per fissarsi al margine posteriore della lamina palatina. Fondendosi con le fibre tendinee del muscolo controlaterale, formano l'aponeurosi palatina. Questo muscolo agisce da tensore del palato molle (a seconda delle circostanze agisce come agonista o antagonista del muscolo elevatore) e da dilatatore della tuba di Eustachio.
- Muscolo elevatore del velo palatino: muscolo cilindrico che origina dalla rocca petrosa dell'osso temporale e dalla tuba di Eustachio. Si porta verso il palato fondendosi con il controlaterale e prendendo inserzione sul margine posteriore dell'aponeurosi palatina. Contraendosi solleva e sposta all'indietro il palato molle, facendolo poggiare contro la parete posteriore della faringe; agisce anche da costrittore della tuba di Eustachio.
- Muscolo dell'ugola: muscolo sottile che si porta dalla spina nasale posteriore alla punta dell'ugola. Contraendosi solleva l'ugola.
- Muscolo palato-faringeo: origina dalle pareti postero laterali del faringe e decorre nell'arco faringo-palatino (o pilastro tonsillare posteriore). Le fibre si inseriscono a ventaglio nel rafe, a livello dell'uncino pterigoideo, sull'aponeurosi palatina e sul margine inferiore dell'orifizio della tuba di Eustachio. Con il muscolo controlaterale fa la funzione di restringere l'istmo rinofaringeo, sposta postero-inferiormente il palato molle e facilita la dilatazione della tuba di Eustachio.
- Muscolo palato-glosso: muscolo sottile che partecipa alla formazione dell'arco glossopalatino. Superiormente prende inserzione sull'aponeurosi palatina, si porta verso il basso e in avanti formando il pilastro tonsillare

anteriore fino alla porzione posteriore del margine laterale della lingua. Insieme al muscolo controlaterale forma lo sfintere anteriore pretonsillare che restringe l'istmo orofaringeo ed è antagonista del muscolo elevatore.

- Muscolo costringitore superiore faringeo: muscolo quadrangolare che circonda posteriormente e lateralmente il terzo superiore della parete faringea. Contraendosi provoca la chiusura del faringe.

2.2 ANATOMIA PATOLOGICA

In caso di schisi si hanno deficit e spostamento dei tessuti molli, cartilagine e ossa.

Anomalie scheletriche

Le caratteristiche alterazioni di una schisi monolaterale sono: lo spostamento laterale della porzione premaxillare priva di schisi del mascellare, la malformazione del naso e lo spostamento laterale del setto nasale.

Nelle labiopalatoschisi monolaterali la premaxilla è ruotata verso l'alto e il setto nasale cartilagineo è spostato lateralmente. Sul lato sano del palato secondario il vomere si unisce al processo palatino, mentre sul lato della schisi la fusione è ostacolata dall'aumento della distanza tra i processi palatini e il setto nasale. Alla nascita entrambe le cavità sono funzionalmente ostruite: il lato sano a livello della narice, il lato con la schisi a livello delle conche nasali⁹³.

Nelle labiopalatoschisi bilaterali tutto il processo alveolare della premaxilla invece di trovarsi inferiormente all'osso basale, si trova anteriormente per una rotazione verso l'esterno. Inoltre si ha una protrusione importante della premaxilla⁹⁴ rispetto alle cartilagini del setto nasale; questo farà sì che le dimensioni della columella del naso siano ridotte ed in tal modo il labbro aderirà direttamente alla punta del naso. A livello del palato entrambe le lamine appaiono libere sulla linea mediana ed è ben evidente la base del setto nasale.

Alterazioni muscolari

Nelle labiopalatoschisi le strutture muscolari hanno caratteristiche anatomiche e strutturali anomale, non si incontrano sulla linea mediana e hanno quindi sedi di inserzione ectopiche.

In caso di cheiloschisi monolaterale completa i due muscoli orbicolari destro e sinistro non si fondono sulla linea mediana, ma dal lato sano le fibre muscolari si inseriscono alla base della columella, mentre dal lato interessato si inseriscono alla base dell'ala del naso^{95,96}. La maggior parte delle fibre raggiunge il periostio mascellare, il resto si disperde nello strato sottocutaneo. Anche le arterie labiali superiori seguono il decorso anomalo e non si anastomizzano tra loro, ma proseguono ai margini della schisi verso i vasi del volto. Il labbro al di sopra della premaxilla è sottoposto ad una trazione muscolare monolaterale; la columella risulta evidente dal lato della narice sana, mentre dal lato interessato è unita all'ala del naso allungata.

In caso di cheiloschisi bilaterale completa i due muscoli orbicolari si inseriscono alla base delle rispettive ali nasali⁹⁷. Il segmento labiale mediale o prolabio, che deriva dal processo fronto-nasale, appare iposviluppato e composto solo da tessuto fibroso. Le arterie labiali superiori restano all'interno dei monconi labiali e non raggiungono il prolabio che viene irrorato da vasi che provengono dal setto nasale.

Per quanto riguarda le schisi del palato, le maggiori anomalie si manifestano a livello del palato molle poiché i vari muscoli e l'aponeurosi palatina si inseriscono in sede ectopica^{31,98}. Queste inserzioni anomale sono responsabili di un'alterata mobilità del palato molle, della tuba uditiva e dello sfintere faringeo superiore. I muscoli più interessati sono gli elevatori del velo palatino che in condizioni normali sollevano il palato molle, mentre in caso di schisi ognuno tira verso l'alto e lateralmente la propria metà del velo con ulteriore verticalizzazione delle lamine palatine ed allargamento della schisi.

A causa di queste inserzioni ectopiche, lo scollamento dei muscoli e il loro riposizionamento diventano requisiti essenziali per la buona riuscita dell'intervento ricostruttivo delle schisi. Tale manovra assicura un adeguato sviluppo e una valida attività muscolare.

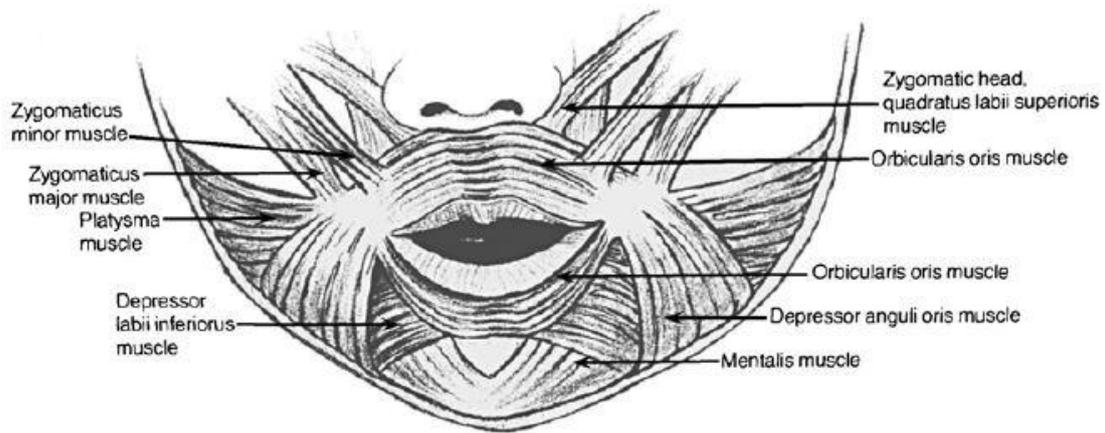


Figura 5: anatomia normale dei muscoli della bocca⁹⁹.

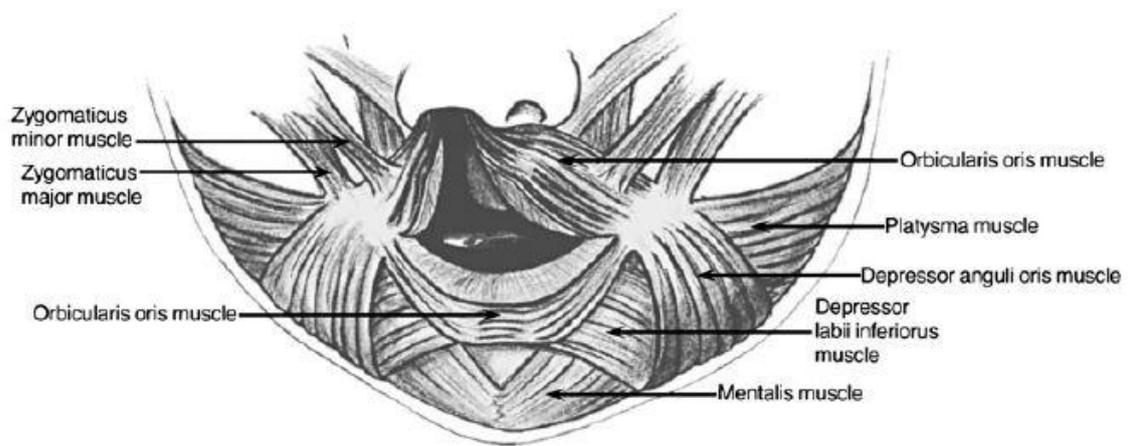


Figura 6: anomala inserzione del muscolo orbicolare della bocca in caso di schisi monolaterale⁹⁹.

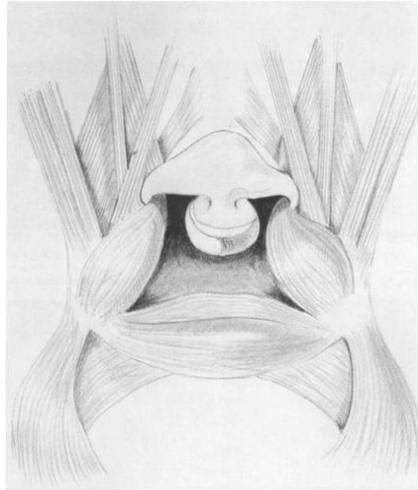


Figura 7: anomala inserzione del muscolo orbicolare della bocca in caso di schisi bilaterale.

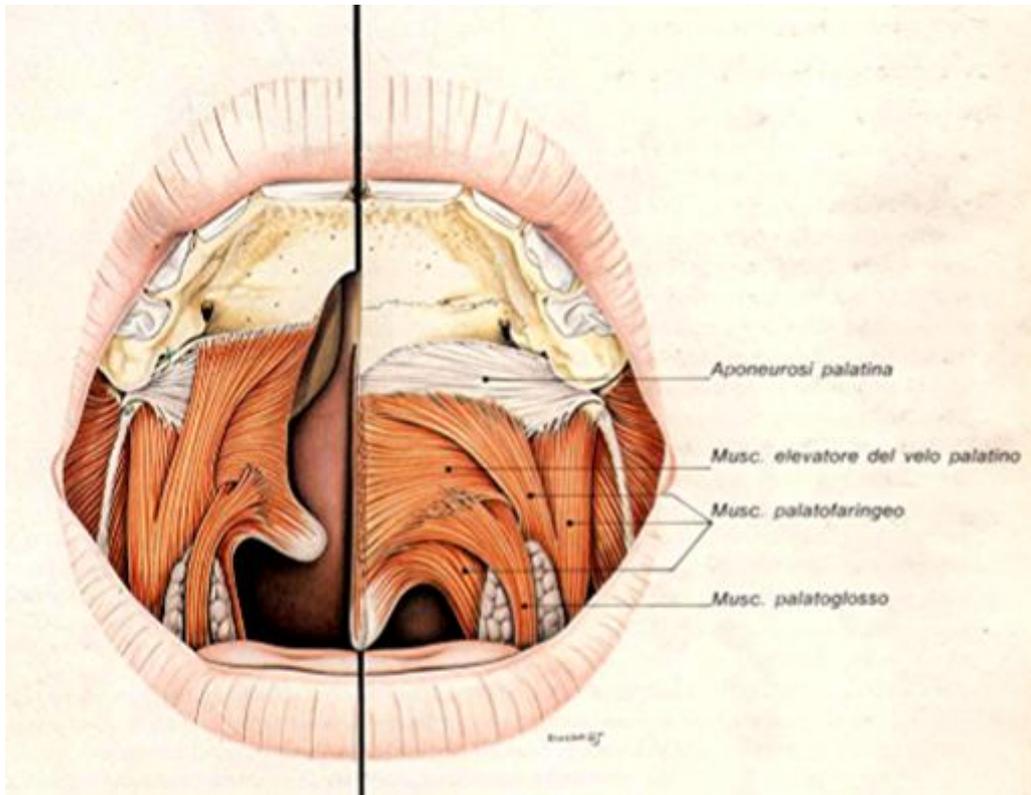


Figura 8: anatomia del palato in condizioni normali e in caso di schisi.

3. DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA LABIOPALATOSCHISI

3.1 PERCORSO LABIOPALATOSCHISI DI PISA

I numerosi problemi che derivano dalla presenza di schisi orofacciali interessano diverse aree medico-chirurgiche e per questo motivo è fondamentale un protocollo di approccio multidisciplinare. In passato e purtroppo ancora oggi in molti centri ospedalieri questi problemi vengono affrontati separatamente da parte dei vari specialisti.

Presso la divisione di Chirurgia Plastica di Pisa è operante un gruppo interdisciplinare che segue i pazienti affetti da labiopalatoschisi durante tutte le fasi: diagnosi, trattamento, riabilitazione e follow-up. Il gruppo di lavoro esiste già dall'inizio degli anni settanta, quando sotto la direzione del Prof. Santoni Rugiu era costituito solamente da chirurgo plastico, neuropsichiatra e radiologo. In seguito sotto la direzione del Dott. Alessandro Massei, primario del reparto dal 1981 al 2008, il gruppo di lavoro ha assunto un assetto multidisciplinare completo con riconoscimento, da parte della regione, di centro di riferimento per il trattamento della labiopalatoschisi. Nel 2014 è stato poi inaugurato il Percorso Labiopalatoschisi di Pisa costituito da un team di specialisti coordinati dal dr. Gian Luca Gatti, specialista in chirurgia plastica ricostruttiva ed estetica. Gli altri specialisti del Percorso Labiopalatoschisi sono:

- Dr. Alessandro Giacomina (chirurgo plastico)
- Dr.ssa Beate Kuppers (anestesista)
- Dr.ssa Margherita Nardi (pediatra)
- Dr. Paolo Ghirri (neonatologo)
- Prof. Mario Gabriele (odontostomatologo)
- Dr.ssa Sara Bigagli (ortodontista esperta in labiopalatoschisi)
- Dr.ssa Renata Salvadorini (logopedista)
- Dr.ssa Francesca Forli (otorinolaringoiatra)
- Dr.ssa Francesca Strigini (ginecologa - diagnosi prenatale)

- Dr.ssa Benedetta Toschi (genetista)
- Dr.ssa Chiara Toma (psicologa)

Dal 2009 al 2014 a Pisa sono stati effettuati oltre 1100 interventi legati alla labiopalatoschisi e alla maggior parte delle malformazioni esterne associate ad essa, come ad esempio sindattilie, polidattilie, fistole labiali, malformazioni del padiglione auricolare, schisi complesse del volto, ipospadie, epispadie e molte altre. Dopo la correzione chirurgica i pazienti vengono seguiti con cadenza semestrale dal team di specialisti per valutare la necessità di ulteriori interventi chirurgici e tutte le altre componenti riguardanti la patologia fino al raggiungimento della maggiore età.

Tabella 4

ANNO	INTERVENTI	ESITI
2009	74	18
2010	162	23
2011	156	31
2012	214	41
2013	252	59
2014	244	32

3.2 PROTOCOLLO PISANO

Il protocollo pisano (*tabella 5*) prevede che, nei casi in cui la schisi ossea mascellare sia maggiore di 0,7 mm o esista una grave asimmetria, protrusione e mobilità della premaxilla, venga eseguita una sinechia temporanea (sinechia labiale preliminare o lip adhesion secondo Randall-Graham) entro i primi 40 giorni di vita come preparazione ai successivi interventi. Negli altri casi il primo tempo chirurgico è previsto a due mesi di vita: nelle schisi monolaterali viene eseguita una cheiloplastica secondo Tennison modificata con periostioplastica secondo Massei e rinoplastica secondo Mulliken; nelle schisi bilaterali si esegue

una cheilorinoplastica secondo Mulliken con periostioplastica bilaterale secondo Massei. L'età è importante soprattutto per l'intervento di periostioplastica perché va a sfruttare la massima produzione di tessuto osseo che si ha intorno ai quattro mesi di vita. Le schisi palatine possono essere riparate in un tempo (palato duro e palato molle insieme) oppure in due tempi (prima il palato molle e più tardi il palato duro). Alla riparazione in un tempo viene attribuita, da alcuni autori, un'influenza negativa sullo sviluppo dell'osso mascellare a causa dello scollamento della fibromucosa palatina e per la formazione di cicatrici trasversali rigide e retraenti, tuttavia in centri come quello pisano si possono avere ottimi risultati sia per quanto riguarda l'accrescimento osseo che per la fonetica. Nel Percorso Labiopalatoschisi di Pisa la chiusura definitiva del palato viene ottenuta con un intervento di palatoplastica che viene effettuato a 5-6 mesi di vita, molto precocemente rispetto ad altri centri per cercare di garantire il prima possibile una corretta funzionalità della muscolatura palatina per i movimenti di suzione e deglutizione. In base alle caratteristiche della schisi, l'intervento di palatoplastica può essere eseguito secondo diverse tecniche: la palatoplastica secondo Veau-Wardill-Kilner, la palatoplastica secondo Bardach e la palatoplastica secondo Mulliken. Nei pazienti con schisi iniziale grave viene eseguita, prima dei 6 anni di vita, una periostioplastica secondaria per stimolare ulteriormente la neoproduzione di osso. Se necessario si eseguono altri interventi per i difetti associati come la chiusura di fistole oronasali, faringoplastica per la correzione del deficit di chiusura dello sfintere velofaringeo. Circa 1/3 dei pazienti sarà sottoposto, all'età di 9-11 anni, all'innesto osseo sul mascellare con prelievo dalla cresta iliaca. Solo a fine crescita vengono eseguiti gli eventuali interventi di correzione scheletrica come la rinosettoplastica e la correzione di malocclusioni¹⁰⁰.

Tabella 5: protocollo multidisciplinare pisano per la labiopalatoschisi.

ETA'	SPECIALISTA	SERVIZIO
<i>VITA INTRAUTERINA</i> <i>9-38 SETTIMANA</i>	ECOGRAFISTA CHIRURGO PSICOLOGO GENETISTA	ECOGRAFIA PRIMO LIVELLO CONSULENZA DI SOSTEGNO CONSULENZA DI SOSTEGNO CONSULENZA, ESAMI GENETICI
<i>NASCITA</i> <i>0-4 SETTIMANA</i>	NEONATOLOGO CHIRURGO GENETISTA PSICOLOGO	ESAME OBIETTIVO, ECO CARDIO, ECO CEREBR,CONSULENZA SINECHIA SECONDO RANDALL-GRAHAM (SE SCHISI OSSEA > 0,7 mm) CONSULENZA CONSULENZA
<i>2 -3MESI</i>	CHIRURGO NEUROPS. INF. OTORINO	MONO: LABIOPLASTICA SEC. TENNISON MODIF. BIL: LABIOPL. SEC. MULLIKEN MODIF. + PERIOSTIOPLASTICA SEC. MASSEI IMPRONTE, MISURE, FOTO COLLOQUIO GENITORI OTOSCOPIA (SE CGPS)
<i>5-6 MESI</i>	CHIRURGO OTORINO	PALATOPL. SEC. V-W OTOSCOPIA (SE PS)
<i>7 MESI</i>	NEUROPS. INF.	CONSULENZA
<i>12 MESI</i>	CHIRURGO ORTODONTISTA GENETISTA OTORINO	AMBULATORIO INTERDISCIPLIN. OTOSCOPIA (CGPS. PS)
<i>24 MESI</i>	CHIRURGO ORTODONTISTA NEUROPS. INF.	AMBULATORIO INTERDISCIPLIN. (CONTROLLI SEMESTRALI) VALUTAZ. PSICOL./LINGUAGGIO (PROSEGUE

		SEMESTR. O DIVERSIF.)
<i>6 ANNI</i>	ORTODONTISTA CHIRURGO OTORINO	OPT, TELERAD, IMPRONTE, FOTO CORREZ. X-BITE VIDEOENDOSCOPIA ED EVENT. FARINGOPLASTICA; PERIOSTIOPLASTICA 2° OTOSCOPIA, AUDIOM , IMPEDENZ.
<i>8-14 ANNI</i>	ORTODONTISTA NEURORADIOL. CHIRURGO ORTODONTISTA	OPT. TELERAD.-OCCL, FOTO, IMPRONTE,TERAPIA EV. TC 3D MASCELLARE EV. INNESTO OSSEO PREPARAZ. CHIR. ORTOGN. + RIL. DATI FINE CRESCITA
<i>15-20 ANNI</i>	CHIRURGO	CORREZIONE ESITI, EVENT. CHIRURGIA ORTOGNATICA

3.3 TRATTAMENTO DELLE CGPS

Sinechia labiale preliminare (lip adhesion) secondo Randall-Graham modificata

Le riparazioni di labioschisi complete severe possono portare a risultati pessimi se effettuate sotto tensione: labbro teso, vermiglio sottile, deformità a fischio, eccessivo tessuto cicatriziale. La lip adhesion è una procedura preliminare che ha l'intento di preparare le schisi severe (monolaterali e bilaterali) per la riparazione definitiva diminuendone l'ampiezza. Quando la schisi completa è molto ampia (schisi ossea mascellare maggiore di 0,7 mm) oppure c'è protrusione e mobilità latero-laterale della premaxilla, si esegue una sinechia labiale preliminare (lip adhesion) entro i primi 20-40 giorni di vita. Questo intervento ha come obiettivo quello di ripristinare la continuità anatomica del muscolo orbicolare che fornirà così una guida ai segmenti mascellari e alla premaxilla; inoltre, svolgendo un'azione di stretching sui tessuti molli dei segmenti laterali e del segmento intermascellare, riduce l'ampiezza della schisi ossea. Dopo circa 40 giorni si può eseguire l'intervento di cheiloplastica e periostioplastica che grazie all'avvicinamento dei monconi risulta più semplice. Inoltre l'intervento di lip adhesion ha i seguenti vantaggi: modellamento dei segmenti alveolari, miglioramento del contorno nasale, aumento del tessuto muscolare relativo all'orbicolare, aumento dell'altezza dei monconi labiali laterale e mediale.

Il metodo di lip adhesion che viene utilizzato presso l'Unità Operativa di Chirurgia Plastica di Pisa è quello descritto da Randall-Graham che prevede lo scollimento di due lembi rettangolari, il mediale a base cutanea posteriore ribaltato esternamente e il laterale a base mucosa vestibolare ribaltato internamente, che vengono suturati a libro. Al momento dell'intervento bisogna tracciare anche le linee di incisione della futura cheiloplastica, in modo che le incisioni della sinechia labiale non vadano ad interferire con il successivo intervento. Per ridurre la tensione sui tessuti si utilizzano dei punti di sutura non riassorbibili tra le ali nasali, i segmenti mascellari, l'intermascellare e un punto che passa a ponte sull'intermascellare che unisce i monconi del muscolo

orbicolare. terminate le suture è utile inserire in ogni narice un tubicino di silicone, fissato in maniera transfissa al setto nasale che resterà in posizione fino all'intervento di cheiloplastica. Questi tubicini hanno un'azione di stretching sulla columella e permettono un allungamento del profilo nasale agevolando il successivo intervento di rinoplastica.

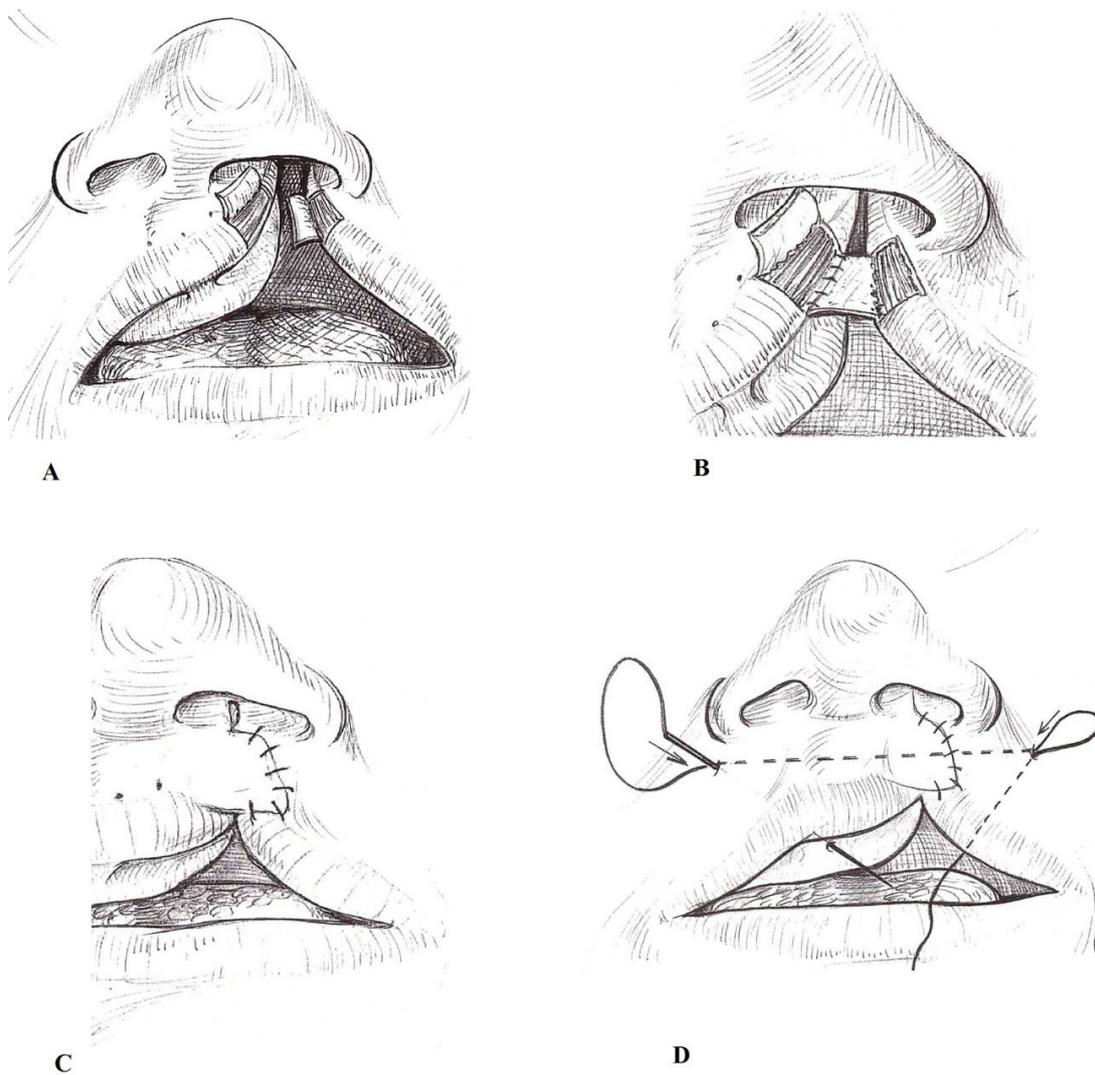


Figura 9¹⁰¹. Lip adhesion: (A) lembi rettangolari; (B) sutura del piano vestibolare; (C) aspetto a fine intervento; (D) punto di rinforzo temporaneo.

Diversi studi hanno dimostrato come la lip adhesion riesca a ridurre l'ampiezza della schisi permettendo una riparazione finale più semplice e soddisfacente. Tra questi abbiamo lo studio condotto tra il 2000 e il 2003 dal Dr. Gatti e dal Dr. Massei su 22 pazienti. Lo studio ha mostrato che la lip adhesion, in media, determina una riduzione dell'ampiezza del 64% per le schisi complete unilaterali e del 64-70% per le schisi bilaterali¹⁰² (fig.10-11). Questi studi hanno portato all'utilizzo sistematico della seguente tecnica la cui validità aumenta con l'esperienza dell'equipe chirurgica. Dal 2009 al 2014 presso l'U.O. di chirurgia plastica di Pisa sono stati eseguiti con successo oltre 140 interventi di lip adhesion.

Patients	Age At Pre Lip Adhesion In Days	Age At Post Lip Adhesion In Days	Days Taken For Lip Adhesion	Width Of Cleft Lip For Pre (mm)	Width Of Cleft Lip For Post (Mm)	Difference In Width L1-L2 (Mm).
S. L. (LT)	54	110	56	7	3	4
A.A. (LT)	61	117	56	9	5	4
M.J. (LT)	72	122	50	8	3	5
M.M.(LT)	76	111	35	10	2	8
F.D. (RT)	31	67	25	9	5	4
P.M. (LT)	41	93	52	8	3	5
W.S.(RT)	52	77	25	9	5	4
N.L. (RT)	39	53	14	5	2	3
P.E. (LT)	120	177	57	18	4	14
M.A. (RT)	48	90	42	8	3	5
P.A. (RT)	20	81	61	14	5	9
F. L. (LT)	29	70	41	12	3	9
Average			42.83	9.75	3.58	6.25
Percentage width reduction				64.1%		

Key: Lt = left, rt = right Side of cleft Lt

Figura 10: unilateral complete cleft lip¹⁰²

Patient	Age At Pre Lip Adhesion In Days	Age At Post Lip Adhesion In Days	Days Taken For Lip Adhesion	L1 _s	L2 _s	Difference In Width L1 _s -L2 _s (Mm)	L1 _d	L2 _d	Difference In Width L1 _d -L2 _d (Mm)
S. A.	78	96	18	10	3	7	6	2	4
M. A.	44	98	54	5	1	4	4	2	2
B. V.	33	69	36	8	3	5	5	3	2
A. S.	41	65	24	5	3	2	7	2	5
C. A.	38	90	52	4	2	2	11	4	7
L. Y.	51	100	49	7	2	5	10	5	5
Average			38.83	6.50	2.33	4.17	7.17	3.00	4.17
Percentage of Width reduction						64.1%	70%		

Key: L1_s - L2_s : width of left cleft pre and post-L.A.
L1_d - L2_d : Width Of Right Cleft Pre And Post-L.A.

Figura 11: bilateral complete cleft lip¹⁰²

Cheiloplastica monolaterale secondo Tennison modificata Massei e periostioplastica primaria secondo Massei

In caso di labiopalatoschisi monolaterale è possibile correggere in un singolo tempo chirurgico la schisi del labbro, la schisi del mascellare e le anomalie nasali associando l'intervento di cheiloplastica secondo Tennison modificata Massei e il rivoluzionario intervento di periostioplastica primaria secondo Massei. L'intervento viene eseguito in genere all'età di 2-3 mesi (eventualmente dopo una lip adhesion se la schisi è molto ampio) e circa 3 mesi dopo verrà eseguita la palatoplastica per correggere la palatoschisi. La cheiloplastica monolaterale secondo Tennison consiste nello scolpire due lembi triangolari dal segmento laterale che verranno poi inseriti sul segmento mediale.

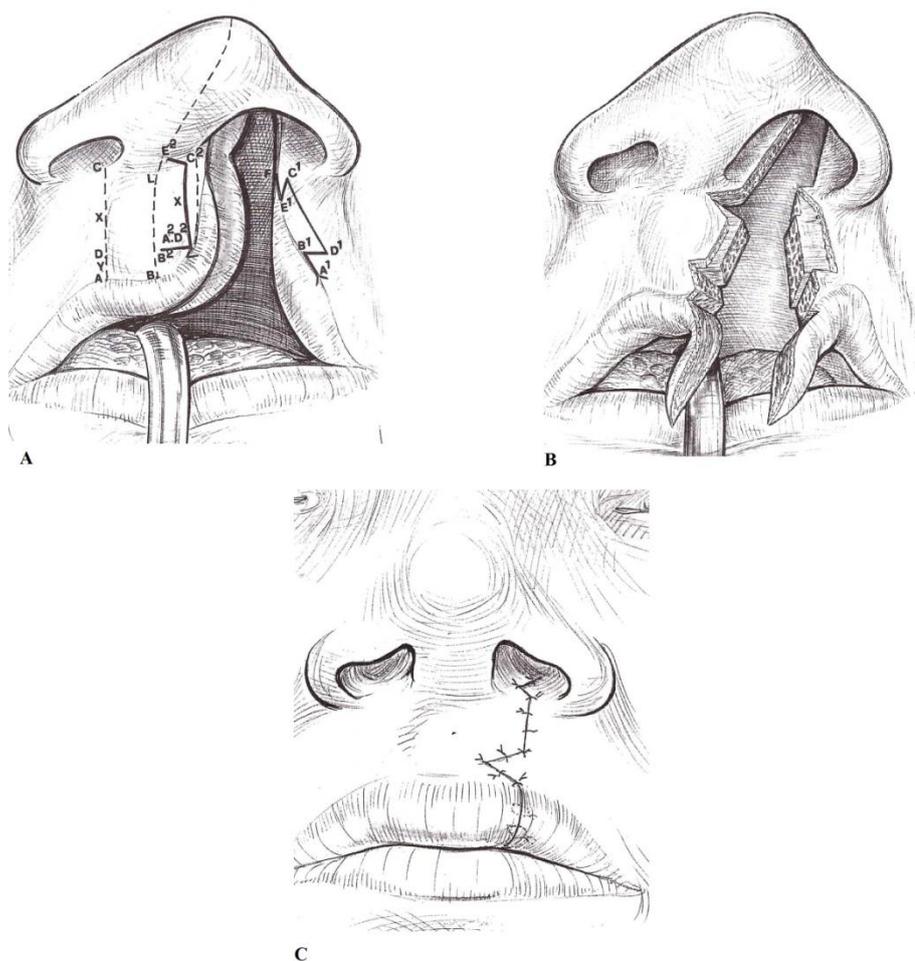


Figura 12¹⁰¹. Cheiloplastica secondo Tennison: (A) linee di incisione, i due lembi triangolari sono indicati da F-E1-C1 e da A1-B1-D1; (B); (C) dopo sutura.

Le modifiche apportate da Massei consistono nello scollimento di un triangolo superiore più grande situato sul terzo superiore del labbro e non più dentro il vestibolo nasale, inoltre si parte dal presupposto di voler ottenere un filtro il più sottile possibile.

La periostioplastica secondo Massei rappresenta la particolarità del protocollo pisano, è una tecnica ideata dal Dr. Alessandro Massei che sfrutta le capacità del periostio di produrre tessuto osseo. Questa tecnica può essere definita come l'evoluzione della precedente periostioplastica secondo Skoog nella quale lo svantaggio era rappresentato dall'utilizzo di un lembo di solo periostio, sottile e scarsamente vascolarizzato ricavato dal periostio di un'area ipoplasica. Invece nella tecnica di Massei si utilizza un lembo di periostio quadrangolare ottenuto dalla faccia anteriore dell'osso mascellare che risulta fortemente vascolarizzato e di conseguenza dotato di buone capacità di neoproduzione ossea. Sul punto di riflessione tra gengiva aderente e libera si effettua un'incisione mucoperiosteale sia sul segmento mediale che su quello laterale (fig13): l'incisione sul segmento mediale si porta medialmente andando a contornare il moncone mascellare e poi si continua posteriormente lungo il setto; l'incisione sul segmento laterale va a circondare posteriormente il moncone mascellare portandosi poi sulla parete laterale della fossa nasale.

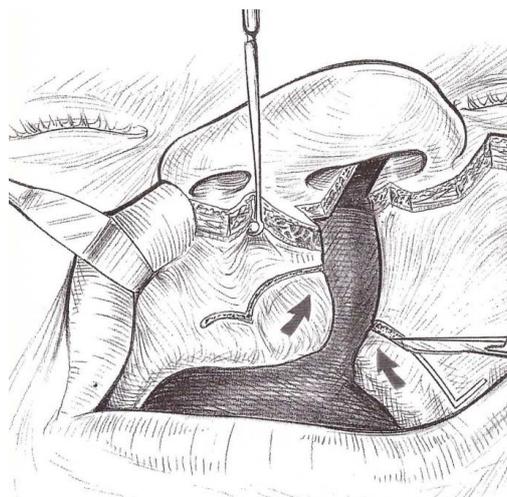


Figura 13¹⁰¹

A partire dalle incisioni mucoperiostee inizia lo scollamento sottopericondrale verso l'alto e verso il basso che consente di scolpire, per ciascun lato, due lembi, uno superiore e uno inferiore. I lembi della parete mediale saranno in seguito suturati ai corrispondenti lembi della parete laterale (*fig 14*).

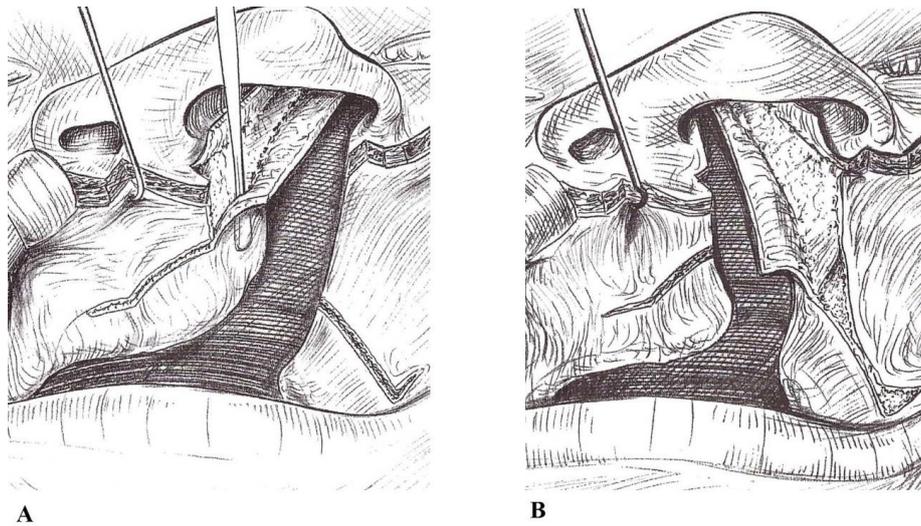


Figura 14¹⁰¹: (A)lembi segmento mediale; (B)lembi segmento laterale

Successivamente inizia lo scollamento sottoperiosteo sulla parete anteriore del mascellare sul segmento laterale che prosegue: in alto fino al forame infraorbitario, medialmente fino all'apertura piriforme sulla parete laterale della fossa nasale e lateralmente fino alla sutura maxillomolare (*fig 15*).

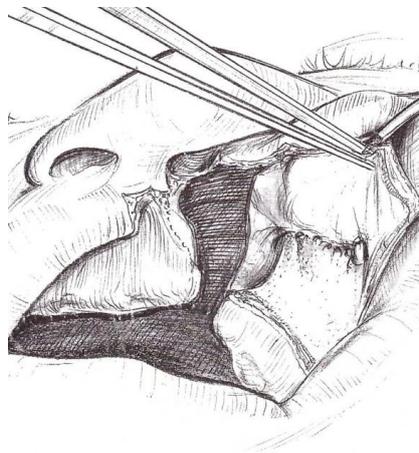


Figura 15: scollamento sottoperiosteo sulla faccia anteriore del mascellare¹⁰¹.

Il lembo di periostio che verrà utilizzato è di forma quadrangolare e per essere mobilizzato bisogna incidere sui 3 lati rimanenti (sul lato inferiore è già stato inciso sul punto di riflessione tra gengiva libera e aderente). Sul lato superiore l'incisione si effettua sotto il forame infraorbitario e decorre dalla sutura maxillomolare all'apertura piriforme. Sul lato laterale l'incisione è verticale mentre sul lato mediale il periostio non viene inciso ma si effettua uno scollamento dell'apertura piriforme. Il lembo, così liberato, viene mobilizzato fino a raggiungere il segmento mediale. L'estremo superiore del lembo viene suturato al periostio della spina nasale anteriore e l'estremo inferiore al periostio della regione del frenulo.

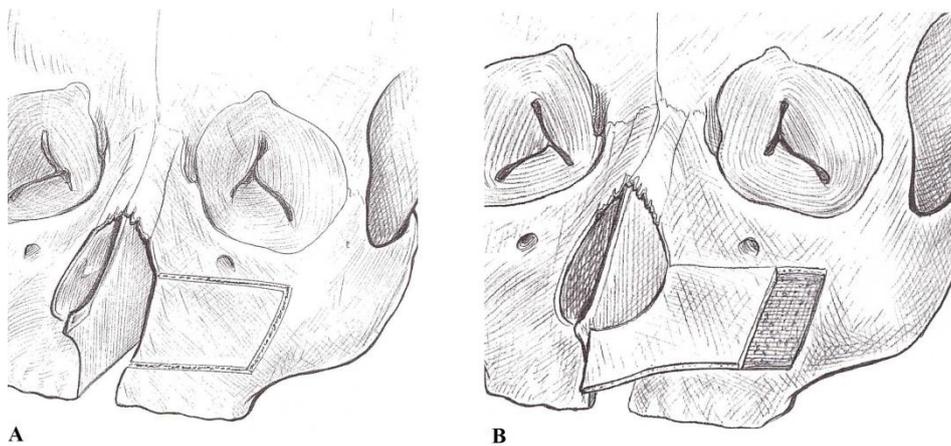


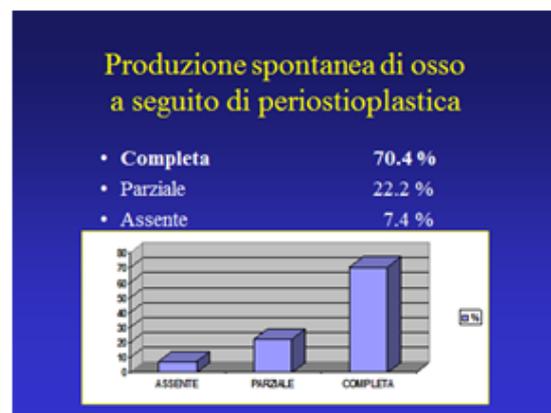
Figura 16: (A)limiti del lembo di periostio; (B)lembo mobilizzato medialmente¹⁰¹.

I quattro lembi mucoperiosteici (*fig 14*) vengono suturati tra di loro e così facendo andranno a ricostruire il pavimento nasale e il piano orale. Il lembo di periostio chiude anteriormente la schisi ossea e con i lembi mucoperiosteici suturati va a formare la tasca tridimensionale di periostio che caratterizza la periostioplastica secondo Massei. Questa tasca fa in modo che la superficie interna della schisi ossea mascellare sia ricoperta di periostio. A questo punto si prosegue con la sutura dei piani muscolare, mucoso e cutaneo.

Questa tecnica consente la medializzazione dei muscoli e dei tessuti molli del labbro, dell'ala nasale e della regione geniena. Il lembo di periostio è in realtà mio-periosteale perché vi sono le inserzioni di alcuni muscoli mimici che nella labiopalatoschisi sono lateralizzate (invece sul lato sano queste inserzioni muscolari si trovano sul periostio del rilievo alveolare del canino e della fossetta incisiva del mascellare). Quindi la mobilizzazione mediale del lembo riporta nella posizione corretta i muscoli mimici e i tessuti molli soprastanti facilitando l'esecuzione della cheiloplastica e la correzione delle deformità nasali. Inoltre la tasca di periostio determina la formazione spontanea di osso nella sede della schisi mascellare. Gli esami TAC 3D, che vengono eseguiti all'età in cui il paziente dovrebbe essere sottoposto all'innesto osseo e a fine crescita, hanno dimostrato che la produzione spontanea di osso a seguito di periostioplastica è completa in circa il 70% dei casi e in questi pazienti non sarà necessario eseguire l'innesto osseo. In circa il 22% dei casi la produzione ossea è solo parziale e l'innesto osseo potrà essere eseguito su una base ossea preesistente; invece nel 7-8% la produzione ossea è del tutto assente. Nella maggior parte di questi casi si tratta di schisi molto ampie che non hanno reso possibile la chiusura completa della tasca tridimensionale di periostio. Allo scopo di stimolare ulteriormente la neoproduzione di osso è possibile sottoporre il paziente ad un intervento di periostioplastica secondaria prima dei 6 anni d'età¹⁰³.

Criteri di valutazione della produzione spontanea di osso a seguito di periostioplastica mediante TC 3D

- Spessore antero-posteriore del mascellare
- Spessore verticale del mascellare
- Ricostruzione dell'apertura piriforme



Cheilorinoplastica bilaterale secondo Mulliken e periostioplastica secondo Massei

Per quanto riguarda i pazienti affetti da forme bilaterali complete, la premaxilla viene sospinta in l'avanti e verso l'alto dal setto nasale e dal vomere non essendo contrastata dalla saldatura con i processi alveolari e dal normale muscolo orbicolare della bocca. I segmenti mascellari risultano divaricati anche posteriormente per l'azione della lingua che si inserisce fra di essi. Lo spostamento medialmente dei monconi laterali può andare ad incarcerare la premaxilla. Il punto fondamentale della correzione delle schisi bilaterali è che la porzione di labbro premaxillare, per quanto possa essere piccola, ha comunque le potenzialità di uno sviluppo normale successivamente alla riparazione, quindi non c'è la necessità di integrazioni in altezza. Inoltre è importante il corretto allineamento dei tre segmenti mascellari (i due laterali e la premaxilla), che può essere ottenuto più facilmente con interventi precoci.

Storicamente il trattamento delle forme bilaterali consisteva in due interventi monolaterali effettuati in tempi diversi e ciò portava a risultati estremamente scarsi soprattutto sul piano della simmetria e di difetti iatrogeni terziari. Questi pazienti necessitavano di multipli interventi di revisione con esiti cicatriziali importanti e deficit mimico-funzionali evidenti. Nei decenni successivi l'approccio alle schisi bilaterali è ovviamente cambiato fino ad arrivare alla consapevolezza della necessità di dover effettuare in un solo tempo chirurgico la correzione di entrambe le schisi del mascellare e della deformità nasale.

La cheilorinoplastica bilaterale secondo Mulliken è una tecnica introdotta nel 1985 e utilizzata per la correzione in un solo tempo delle cheiloschisi bilaterali e della deformità nasale presente. I punti fondamentali di questa tecnica sono^{101,104,105}:

- La simmetria, per la quale è necessario il singolo tempo chirurgico;
- La continuità del muscolo orbicolare;
- Disegnare il lembo prolabiale di corretta dimensione e forma

- La corretta ricostruzione del tubercolo mediano dagli elementi laterali e non dalla regione del prolabio che risulta ipoplasico;
- La corretta ricostruzione filtrale: il disegno del neofiltro è a forma di cravatta, con i lati lunghi biconcavi (concavità verso l'esterno) e non biconvessi come nel precedente intervento di Millard. La larghezza del lembo sarà di 2-2,5 mm alla base della columella e di 3-4 mm in corrispondenza dell'arco di Cupido.
- Il riposizionamento primario delle cartilagini alari per poi ricostruire la punta nasale e la columella.

Con un ago imbevuto di blu di metilene si vanno a marcare i punti di riferimento e a disegnare le linee di incisione (*fig 17*).

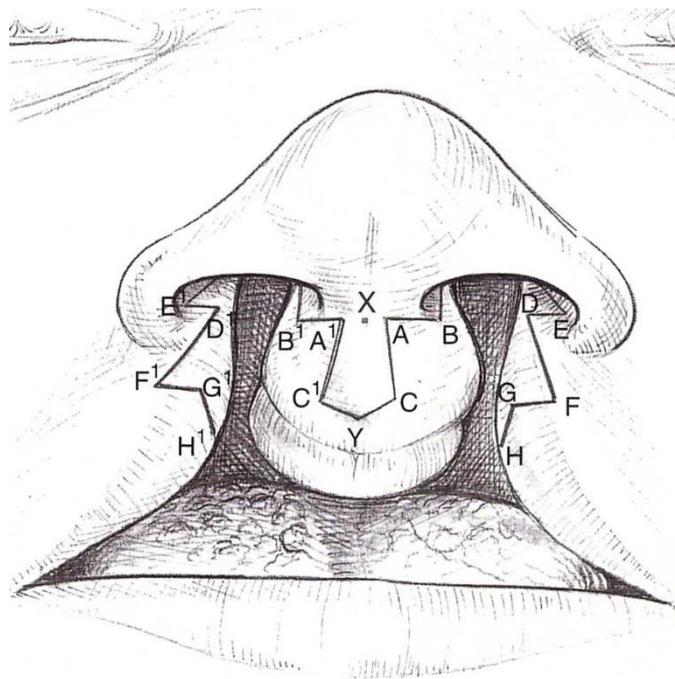


Figura 17¹⁰¹

Sul prolabio un punto mediano in corrispondenza della base della columella (X) e un punto mediano sulla linea mucocutanea (Y); poi due punti equidistanti da Y 1,5-2 mm (C e C1) e due equidistanti da X 1-1,2 mm (A e A1). Questi sono i punti che delimitano il lembo a forma di cravatta sul prolabio. A-A1 sarà di 2-2,5 mm e rappresenta la larghezza alla base del lembo prolabiale, mentre C-C1 sarà di 3-4 mm e corrisponde alla larghezza del lembo all'arco di Cupido. Si vanno a

marcare i punti B e B1 verso le due narice, lateralmente e posteriormente rispetto ai punti A e A1; la misura B-B1 corrisponde alla larghezza della base della columella. Si passa a questo punto sui segmenti laterali e si segna il punto dove il vermiglio inizia a perdere spessore (F); poi il punto D in modo che la distanza D-F sia uguale ad A-C. All'interno della narice si segna il punto E in modo che la distanza D-E sia la stessa di A-B. Infine i punti G ed H vengono marcati assicurandosi che l'angolo DFG sia di 30° e l'angolo FGH sia di 90°. Allo stesso modo si segnano i punti simmetrici (D1, E1, F1, G1 e H1). Le incisioni lungo le linee A-C e A1-C1 vengono effettuate con il bisturi orientato a 45° rispetto al piano cutaneo verso la linea mediana del filtro, così da ottenere una lieve eversione della cicatrice, che simulerà le creste filtrali. Il lembo a cravatta è costituito solo da cute e sottocute, mentre le incisioni D-E, D-F, F-G, G-H (e quelle simmetriche) sono a tutto spessore ed esporranno il muscolo orbicolare. Il lembo a cravatta sarà posto sui due lembi di muscolo orbicolare che vengono suturati sulla linea mediana. Infine si effettuano le suture mucosa e cutanea.

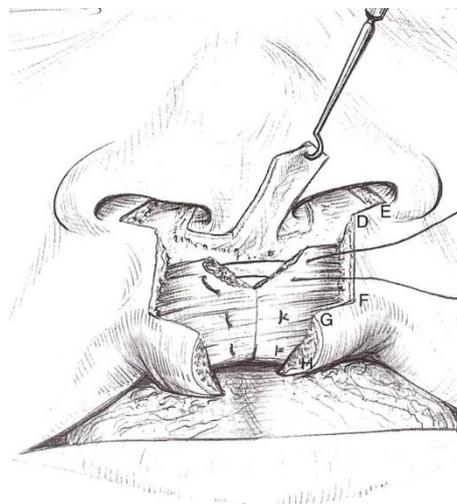


Figura 18¹⁰¹

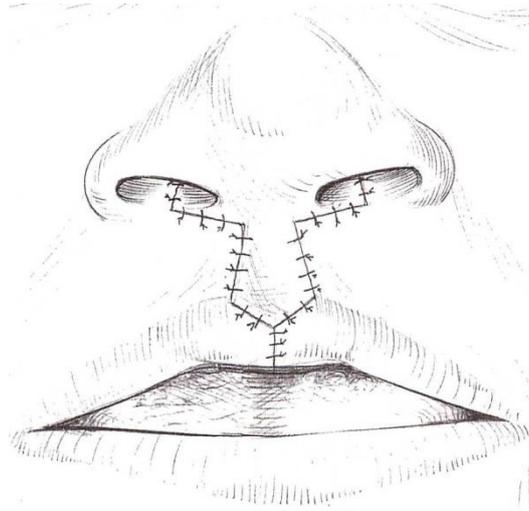


Figura 19¹⁰¹

Per quanto riguarda la deformità nasale, Mulliken e altri autori sono giunti al riposizionamento primario delle cartilagini alari e alla scolpimento della columella dai tessuti molli già presenti. Si effettuano incisioni bilateralmente sulla rima dell'ala nasale che permettono di visualizzare le cartilagini alari distorte. Vengono eseguite diverse suture: un sutura interdomale per unire le due crus mediali; ciascuna crus laterale viene suturata alla cartilagine triangolare omolaterale; tra le basi nasali una sutura viene stretta fino a portare la distanza interalare al di sotto di 25 mm; infine si sutura il derma delle ali nasali al muscolo orbicolare sottostante per conferire una forma corretta alla rima nasale.

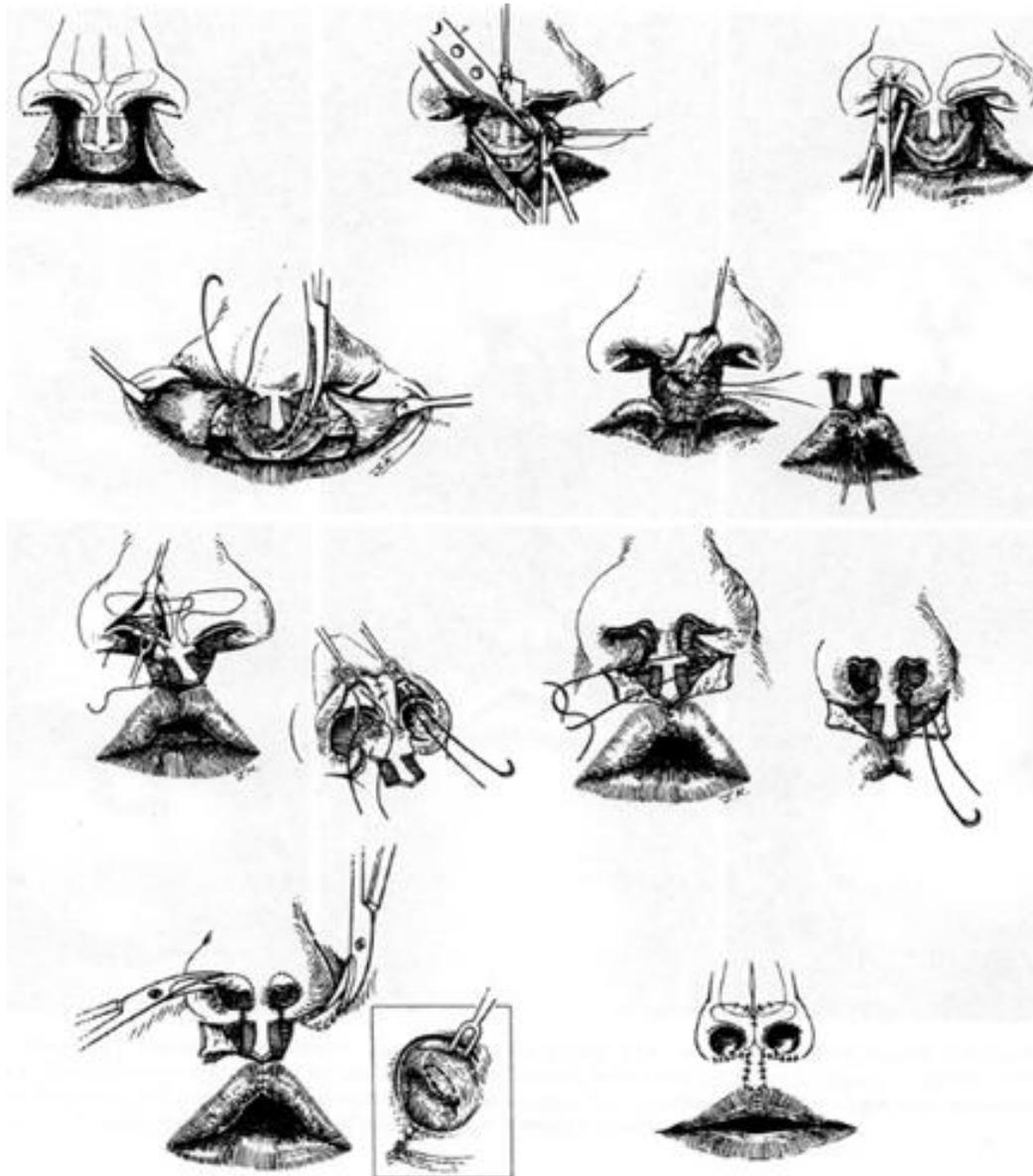


Figura 20¹⁰⁶

Se dovessero persistere deformità, potranno essere eseguiti rimodellamenti nell'età prescolare ed eventualmente correzioni radicali con rinoplastica open a fine crescita.

La cheilorinoplastica di Mulliken viene utilizzata, con ottimi risultati, anche nella correzione di esiti cicatriziali, alterazioni estetico-funzionali, problematiche correlate alla dimensione del filtro e alle creste filtrali, deformità statiche e dinamiche del naso. Infatti, presso l'U.O. di chirurgia plastica di Pisa, vengono trattati molti pazienti già operati in altri centri italiani e all'estero correggendo gli esiti di precedenti interventi spesso effettuati in più tempi chirurgici.

Palatoplastica secondo Veau-Wardill-Kilner

Il protocollo pisano prevede la chiusura del palato secondario all'età di 5-6 mesi. L'obiettivo è quello di ricostruire una normale condizione anatomica ottenendo un'adeguata funzionalità della muscolatura palatina, ciò è fondamentale per i movimenti di suzione e deglutizione e per una corretta formazione del linguaggio. L'intervento precoce, ricollocando le inserzioni dell'elevatore e del tensore del palato nella giusta sede anatomica, permetterà il corretto funzionamento dell'ostio tubarico e quindi impedisce anche la comparsa di frequenti otiti, che normalmente affliggerebbero il bambino. Per evitare che questa riparazione precoce determini uno scarso sviluppo del mascellare, le manovre chirurgiche dovranno essere il meno traumatiche possibile e la superficie deperiostata dovrà essere ridotta al minimo.

Il metodo di Veau-Wardill-Kilner consiste nel sollevamento di due lembi mucoperiostei scolpiti sul palato duro, che vengono anche spostati all'indietro per avere un allungamento del palato.

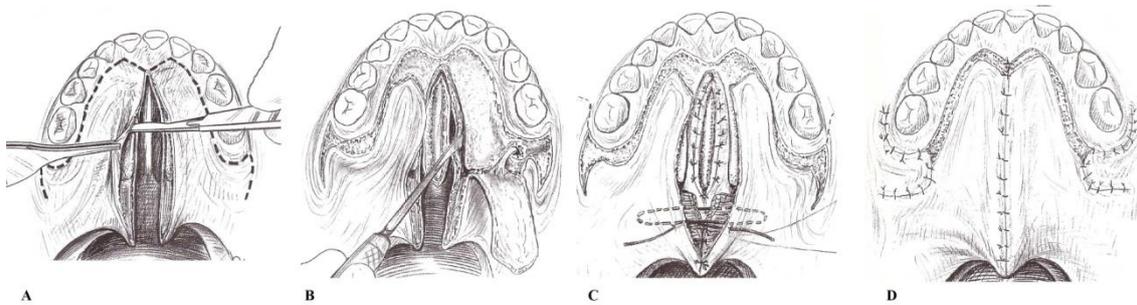


Figura 21¹⁰¹ . Intervento di Veau-Wardill: (A) incisioni della mucosa del setto; (B) sollevamento della mucosa del setto, sollevamento dei due lembi laterali di periostio, distacco della muscolatura dal margine posteriore delle lamine palatine; (C) sutura della muscolatura palatina medializzando il muscolo elevatore del palato, sutura della mucosa del setto con la mucosa nasale; (D) sutura mediana dei lembi mucoperiostei sul piano orale. Restano delle strisce cruenta retroalveolari lateralmente e anteriormente, per avere una guarigione di prima intenzione si ruotano due lembi di mucosa geniena.

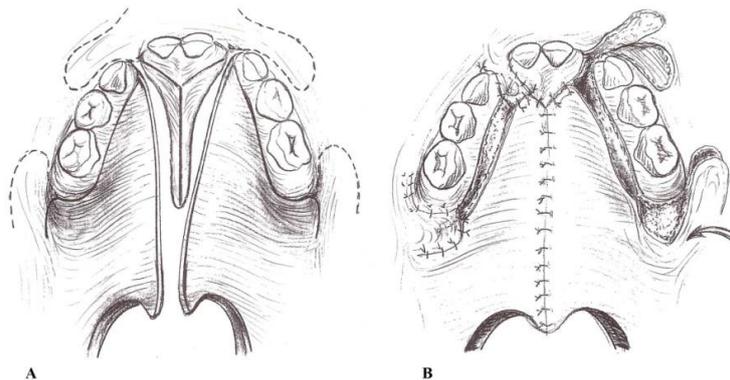


Figura 22¹⁰¹: (A) se la schisi bilaterale interessa gli alveoli, le incisioni di mucosa e periostio vengono estese ai monconi alveolari. L'incisione mediana sul setto si estende a V alla mucosa retro incisiva. (B) suturati i lembi restano da riparare le aree cruenta con la rotazione di lembi di mucosa geniena, anche sul versante anteriore.

Palatoplastica secondo Bardach modificata

È la tecnica attualmente più utilizzata presso il Percorso Labiopalatoschisi di Pisa in quanto consente una cruentazione inferiore dei bordi del palato rispetto alle altre tecniche, riducendo le complicanze come le fistole palatali.

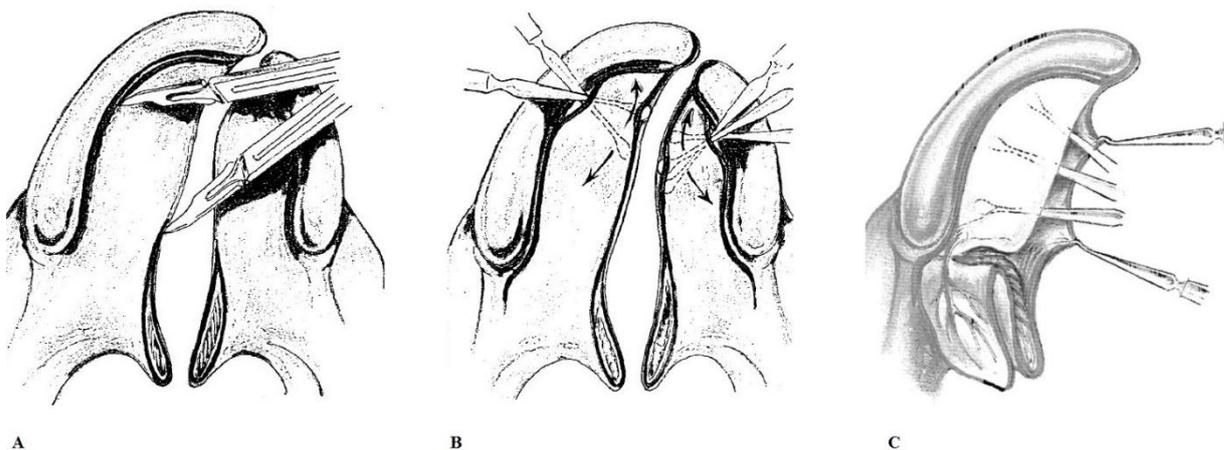


Figura 23: (A) incisioni lungo il margine mediale della schisi e lungo i bordi del palato. (B) scollamento dei lembi mucoperiosteali sul versante orale; inoltre vengono distaccati i muscoli del palato dal margine posteriore del palato duro. (C) scollamento dei lembi mucoperiosteali sul versante nasale.

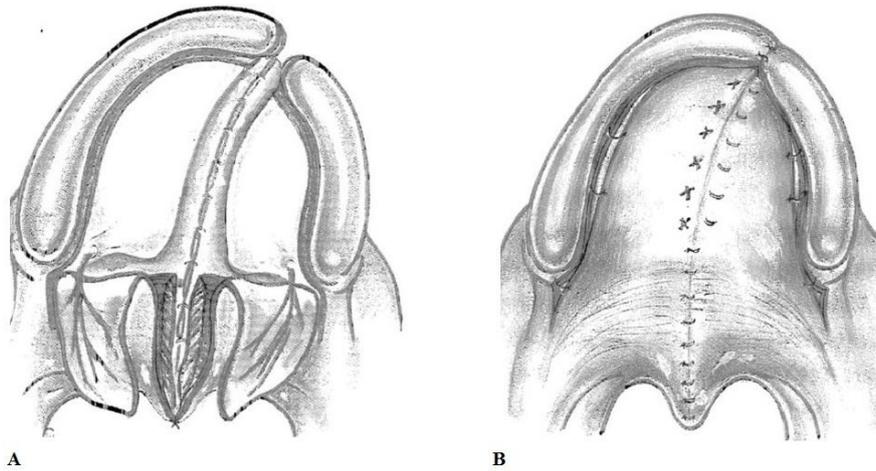


Figura 24: (A) chiusura del versante nasale a partire dagli alveoli fino all'ugola. I muscoli dei due lati sono suturati tra loro. (B) chiusura del versante orale a partire dal palato molle. Dopo la chiusura della schisi, è importante valutare le aree che restano cruentate lateralmente ai lembi mucoperiosteici. Nella maggior parte dei casi è possibile chiudere o avvicinare i margini di queste aree per facilitare la guarigione.

3.4 INTERVENTI SECONDARI

Innesto osseo nella schisi mascellare

Se, in seguito all'intervento di periostioplastica, non si è avuta una sufficiente produzione ossea a livello della schisi, verrà eseguita un innesto osseo verso i 9-11 anni di vita in accordo con i principi della scuola di Oslo. Questo innesto permette di stabilizzare l'arcata e consente la corretta eruzione degli incisivi e del canino omolaterale. La sede della schisi viene preparata per via sottoperiosteale e poi si esegue l'innesto osseo costituito da piccoli frammenti di spongiosa ottenuti dalla cresta iliaca. La copertura è data da un lembo mucoperiosteale di mucosa vestibolare avanzato sull'alveolo, in questo modo l'innesto osseo è racchiuso in una tasca di periostio che dovrebbe assicurarne l'attecchimento.

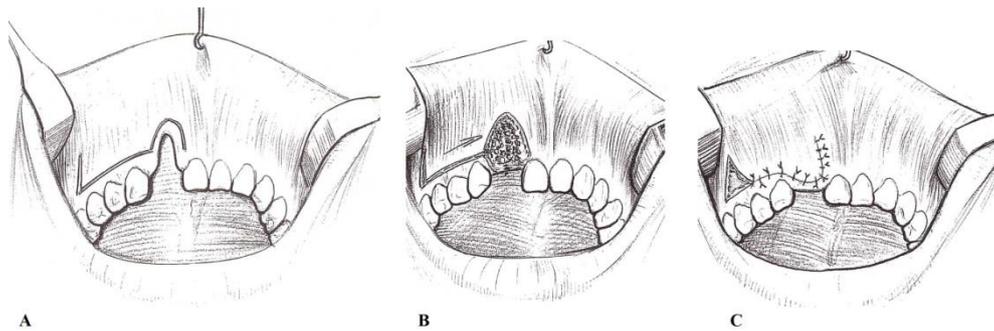


Figura 25¹⁰¹: (A) linee di incisione; (B) innesto osseo; (C) sutura del lembo.

Correzione delle deformità nasali secondarie

Le deformità nasali secondarie possono essere estremamente varie e le più frequenti sono: columella corta o assente, narici troppo ampie, base larga del naso, asimmetrie alari, punta poco proiettata o eccessivamente larga. Gli interventi possibili per correggere queste deformità sono molto numerosi e vanno programmati caso per caso¹⁰¹.

Correzione delle deformità labiali secondarie

Le deformità labiali secondarie si possono ritrovare sia negli esiti di schisi monolaterali che negli esiti di schisi bilaterali. Strutturalmente si manifestano

sottoforma di: labbro troppo lungo, labbro troppo corto, labbro troppo teso per mancanza di tessuto labiale (elevato rischio di esiti cicatriziali importanti). Possono essere interessate praticamente tutte le componenti labiali: cute, mucosa, muscolo, osso mascellare, vermiglio, filtro. Ovviamente a seconda della deformità abbiamo diverse tipologie di intervento¹⁰¹.

Chiusura delle fistole oronasali

La chiusura delle fistole oronasali prevede la chiusura del piano nasale, l'innesto di tessuto osseo o cartilagineo nella schisi e infine la copertura dell'innesto con un lembo mucoperiosteo. In alcuni casi dopo aver ricostruito il piano nasale, può essere utilizzato un innesto condrocuteo ottenuto da cute retro auricolare e cartilagine della conca.

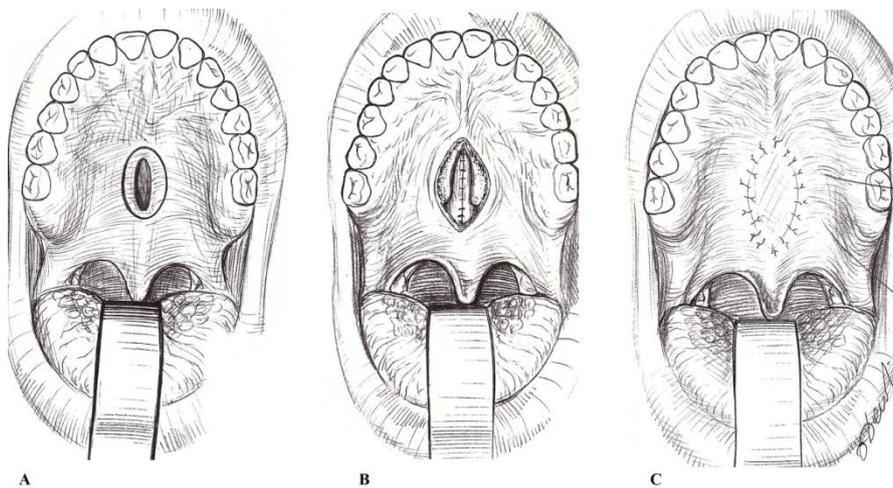


Figura 26¹⁰¹: (A) linee di incisione fibromucosa; (B) chiusura del piano nasale; (C) chiusura del piano orale.

Correzione dell'incompetenza velo-faringea (IVF)

Si parla di IVF quando dopo la palatoplastica persiste una fuga d'aria nella formulazione dei fonemi. In questi casi è fondamentale studiare, con una videorinofaringoscopia (VRFS), i meccanismi di chiusura dello sfintere velo-faringeo in modo da poter effettuare una faringoplastica mirata verso i 4-6 anni di età. Lo studio con VRFS permette di programmare un intervento che vada a correggere il difetto presente nell'IVF senza indebolire le componenti che invece funzionano bene. Se la distanza da colmare tra il margine posteriore del velo e la

parete posteriore della faringe è <1 cm si può eseguire la faringoplastica di aumento, che consiste nell'aumento di spessore della parete posteriore della faringe. Il materiale per l'impianto può essere autologo, quindi cartilagineo e osseo, oppure eterologo (silastic, teflon, goretex) e viene inserito in una tasca ottenuta nella parete posteriore della faringe al davanti dell'atlante. Se invece la distanza da colmare è >1 cm si può eseguire la faringoplastica a lembo faringeo. In questo caso un lembo viene scolpito sulla parete posteriore della faringe, viene ribaltato e suturato ai bordi craniali del velo, infine il velo viene suturato sul piano orale e a suture ultimate la cavità orale e quella nasale comunicano attraverso due osti laterali.

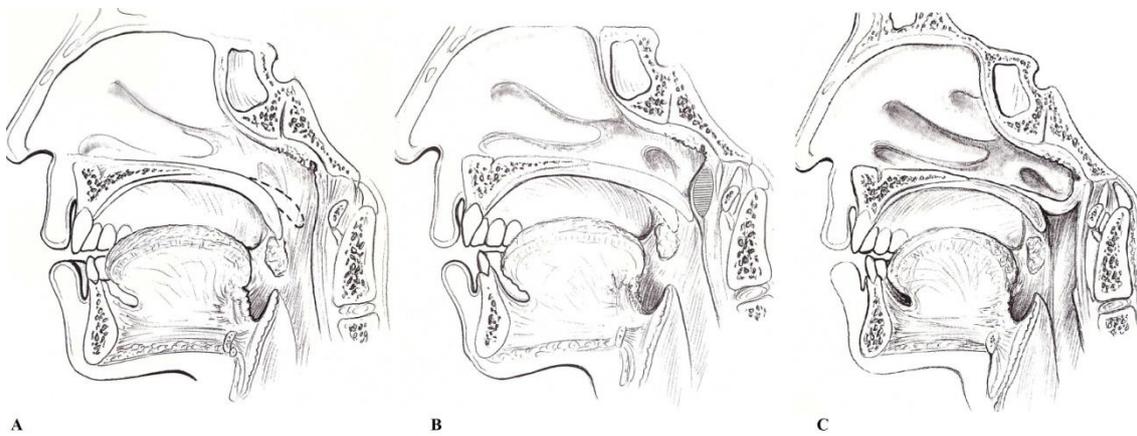


Figura 27¹⁰¹:(A)incompetenza velo-faringea; (B)correzione mediante impianto sotto fasciale al davanti dell'atlante; (C)correzione mediante lembo faringeo suturato al velo.

4. CASI SINDROMICI NEL PERCORSO LABIOPALATOSCHISI DI PISA

4.1 PAZIENTI

Nel periodo compreso tra novembre 2009 e maggio 2015 sono stati trattati, presso l'Unità Operativa di Chirurgia Plastica di Pisa, oltre 500 pazienti affetti da schisi orofacciali. Tra questi pazienti ne sono stati individuati 51 che possono essere definiti sindromici in quanto le schisi risultano associate ad altre anomalie fisiche, cognitive o di sviluppo.

Dei 51 pazienti:

- 25 avevano schisi del palato isolata (CPI): 17 femmine e 8 maschi, a conferma dei dati epidemiologici secondo i quali nella popolazione generale le CPI sono più comuni nelle femmine con un rapporto M:F=1:2
- 26 avevano schisi del labbro con o senza schisi del palato (CL/P): 22 erano affetti da CGPS (8 dx, 8 sin e 6 bil) e 4 da CGS (2 dx e 2 bil). Di questi, 13 pazienti sono di sesso femminile e 13 di sesso maschile.

Nella *tabella 6* sono riportati i casi sindromici con relative diagnosi e gli interventi effettuati.

Tabella 6: casi sindromici.

PZ.	SESSO	ETÀ	DIAGNOSI	INTERVENTI
1	F	14 anni	Esiti di LPS bilaterale in sindrome plurimalformativa non meglio specificata.	<ul style="list-style-type: none"> • innesto osseo + correzione sindattilia I raggio del piede sinistro
2	F	6 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> • Palatoplastica sec. Veau-Wardill
3	F	1 mese 3 mesi 5 mesi	CGPS destra in Goldenhar	<ul style="list-style-type: none"> • Lip adhesion • Cheiloplastica sec. Tennison + periostioplastica sec Massei + rinoplastica sec. Mulliken • Palatoplastica sec. Veau-Wardill
4	F	5 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> • Palatoplastica sec. Veau-Wardill
5	M	2 mesi 4 mesi 6 mesi	CGPS sinistra in Van der Woude	<ul style="list-style-type: none"> • Lip adhesion • Cheiloplastica sec. Tennison + periostioplastica sec Massei + rinoplastica sec. Mulliken • Palatoplastica sec. Veau-Wardill + asportazione fistola labiale sinistra

6	F	5 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> • Palatoplastica sec. Veau-Wardill
7	F	6 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> • Palatoplastica sec. Veau-Wardill
8	M	6 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> • Palatoplastica sec. Veau-Wardill
9	F	1-2 mesi 3 mesi 6 mesi 3 anni	CGPS sinistra in Goldenhar	<ul style="list-style-type: none"> • Lip adhesion • Cheiloplastica sec. Tennison + periostioplastica sec Massei + rinoplastica sec. Mulliken • Palatoplastica sec. Veau-Wardill + correzione di due fistole preauricolari. • Correzione fistola palato (esiti)
10	F	3 mesi 4 mesi 6 mesi 1 anno	CGPS destra in Goldenhar	<ul style="list-style-type: none"> • Lip adhesion • Cheiloplastica sec. Tennison + periostioplastica sec Massei • Palatoplastica sec. Veau-Wardill • correzione di fistola preauricolare e della microtia.
11	F	3 mesi	CGS destra in Van der Woude	<ul style="list-style-type: none"> • Cheiloplastica sec. Tennison + periostioplastica sec Massei + rinoplastica sec. Mulliken + correzione di fistole labiali multiple
12	F	2-3 mesi	CGS bilaterale in sindrome plurimalformativa non meglio specificata.	<ul style="list-style-type: none"> • Cheiloplastica sec. Mulliken + periostioplastica sec. Massei + correzione polidattilia con asportazione del dito soprannumerario sulla mano destra.
13	M	3 mesi 5 mesi 8 mesi	CGPS destra in Rapp-Hodgkin	<ul style="list-style-type: none"> • Lip adhesion • Cheiloplastica sec. Tennison + periostioplastica sec Massei • Palatoplastica sec. Bardach
14	M	6 anni	Esiti di CGPS bilaterale in Van der Woude	<ul style="list-style-type: none"> • Cheiloplastica • Correzione di precedente palatoplastica + correzione fistole labiali multiple
15	M	3 mesi	CGS bilaterale in Van der Woude	<ul style="list-style-type: none"> • Cheiloplastica sec. Mulliken + periostioplastica sec Massei + correzione di fistole labiali multiple
16	F	8 anni	Esiti di CGPS destra in Van der Woude	<ul style="list-style-type: none"> • Rinoplastica + correzione fistole labiali multiple
17	F	8 mesi	Palatoschisi in Van der Woude	<ul style="list-style-type: none"> • Palatoplastica sec. Bardach + correzione di fistole labiali multiple
18	M	1 mese 3 mesi 6 mesi 3 anni	CGPS sinistra in sindrome plurimalformativa non meglio specificata.	<ul style="list-style-type: none"> • Lip adhesion • Cheiloplastica sec. Tennison + periostioplastica sec Massei + rinoplastica sec. Mulliken • Palatoplastica sec. Veau-Wardill • Correzione fistola del palato (esiti) + correzione sindattilia del III-IV raggio della mano destra.
19	M	2 mesi 4 mesi 8 mesi	CGPS bilaterale in Van der Woude	<ul style="list-style-type: none"> • Lip adhesion • Cheiloplastica sec. Mulliken + periostioplastica sec Massei + correzione di fistole labiali multiple • Palatoplastica sec. Bardach + correzione di 2 fistole labiali
20	F	2 mesi 4 mesi 6 mesi	CGPS destra in Van der Woude	<ul style="list-style-type: none"> • Lip adhesion • Cheiloplastica sec. Tennison + periostioplastica sec Massei • Palatoplastica sec. Bardach + correzione di fistole labiali multiple
21	F	7 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> • Palatoplastica sec. Bardach
22	M	2 mesi 4 mesi 8 mesi	CGPS sinistra in sindrome di Patau (trisomia 13)	<ul style="list-style-type: none"> • Lip adhesion • Cheiloplastica sec. Tennison + periostioplastica sec Massei • Palatoplastica sec. Bardach
23	F	7 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> • Palatoplastica sec. Bardach + asportazione di tumefazione del pavimento orale
24	M	1 mese	CGPS bilaterale in paziente con	<ul style="list-style-type: none"> • Lip adhesion + correzione di sindattilia distale del III-

		4 mesi 6 mesi	“congenital constriction bands syndrome”	<p>IV raggio della mano destra e del III-IV raggio della mano sinistra</p> <ul style="list-style-type: none"> Cheiloplastica sec. Mulliken + periostioplastica sec Massei + correzione di sindattilia del IV-V raggio della mano sinistra. Palatoplastica sec. Bardach + correzione di briglia aderenziale del terzo medio della gamba sinistra
25	F	8 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> Palatoplastica sec. Bardach
26	M	1 mese 3 mesi 6 mesi	CGPS sinistra in Van der Woude	<ul style="list-style-type: none"> Lip adhesion Cheiloplastica sec. Tennison + periostioplastica sec Massei Palatoplastica sec. Bardach + correzione di fistole labiali multiple
27	F	2 mesi 3 mesi 6 mesi	CGPS destra in sindrome di Charge	<ul style="list-style-type: none"> Lip adhesion Cheiloplastica sec. Tennison + periostioplastica sec Massei Palatoplastica sec. Bardach
28	M	4 mesi 7 mesi	CGPS sinistra in Van der Woude	<ul style="list-style-type: none"> Cheiloplastica sec. Tennison + periostioplastica sec Massei Palatoplastica sec. Bardach + correzione di fistole labiali multiple
29	F	7 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> Palatoplastica sec. Bardach
30	F	9 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> Palatoplastica sec. Bardach
31	F	4 mesi	CGS destra in sindrome da delezione del cromosoma 7	<ul style="list-style-type: none"> Cheiloplastica sec. Tennison + periostioplastica sec Massei
32	M	2 mesi 4 mesi 7 mesi	CGPS destra in sindrome di Down (trisomia 21)	<ul style="list-style-type: none"> Lip adhesion Cheiloplastica sec. Tennison + periostioplastica sec Massei Palatoplastica sec. Bardach
33	F	7 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> Palatoplastica sec. Bardach
34	F	7 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> Palatoplastica sec. Bardach
35	F	6 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> Palatoplastica sec. Bardach + correzione anchiloglossia
36	M	6 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> Palatoplastica sec. Bardach
37	F	6 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> Palatoplastica sec. Bardach + correzione anchiloglossia
38	F	7 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> Palatoplastica sec. Bardach
39	F	5 mesi 6 mesi	CGPS bilaterale in sindrome di Wolf-Hirschhorn	<ul style="list-style-type: none"> Lip adhesion Cheiloplastica sec. Mulliken + periostioplastica sec Massei
40	M	8 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> Palatoplastica sec. Bardach + correzione anchiloglossia
41	M	7 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> Palatoplastica sec. Bardach
42	F	7 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> Palatoplastica sec. Bardach + correzione anchiloglossia
43	M	8 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> Palatoplastica sec. Bardach + correzione anchiloglossia
44	M	7 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> Palatoplastica sec. Bardach + correzione anchiloglossia
45	M	7 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> Palatoplastica sec. Bardach + correzione anchiloglossia
46	F	7 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	<ul style="list-style-type: none"> Palatoplastica sec. Bardach + correzione anchiloglossia
47	F	2 mesi	CGPS destra in sindrome di Charge	<ul style="list-style-type: none"> Lip adhesion
48	M	3 mesi 4 mesi	CGPS bilaterale in sindrome VACTERL	<ul style="list-style-type: none"> Lip adhesion Cheiloplastica sec. Mulliken + periostioplastica sec

		7 mesi		Massei • Palatoplastica sec. Bardach
49	M	4 mesi 8 mesi	CGPS sinistra in Van der Woude	• Cheiloplastica sec. Tennison + periostioplastica sec Massei + correzione sindattilia del IV-V raggio della mano sinistra • Palatoplastica sec. Bardach + correzione di fistole labiali multiple
50	F	4 mesi 7 mesi	CGPS sinistra in Goldenhar	• Cheiloplastica sec. Tennison + periostioplastica sec Massei • Palatoplastica sec. Bardach + correzione di fistola preauricolare
51	M	8 mesi	Palatoschisi in Pierre-Robin	- Palatoplastica sec. Bardach

In ordine di frequenza abbiamo riscontrato:

- 24 casi di sindrome/sequenza di Pierre-Robin
- 11 casi di sindrome di Van der Woude
- 4 casi di sindrome di Goldenhar
- 2 casi di sindrome CHARGE
- 1 caso di sindrome di Patau (trisomia 13)
- 1 caso di sindrome di Down (trisomia 21)
- 1 caso di sindrome di Rapp-Hodgkin
- 1 caso di sindrome da costrizione congenita da bande amniotiche
- 1 caso di sindrome di Wolf-Hirschhorn
- 1 caso di delezione del braccio corto del cromosoma 7
- 1 caso di sindrome VACTERL
- 3 pazienti presentano malformazioni multiple, ma non è stata precisata la sindrome.

4.2 INTERVENTI

Lip adhesion

In 16 pazienti con CGPS, vista la gravità delle schisi, è stato necessario effettuare un intervento di lip adhesion secondo Randall-Graham prima di poter eseguire la cheiloplastica (*tabella7*). L'obiettivo dell'intervento è quello di preparare le schisi particolarmente severe (monolaterali e bilaterali), per la riparazione definitiva, diminuendone l'ampiezza.

Per valutare i risultati, al momento della lip adhesion e della successiva cheiloplastica è stato fatto il calco dell'arcata dentale. L'ampiezza della schisi è stata misurata nel punto di massima distanza fra i due segmenti alveolari sul calco con l'uso di un compasso.

Tabella 7: interventi di lip adhesion secondo Randall-Graham

Caso	Età	Lato	Ampiezza prima dell'intervento di lip adhesion	Ampiezza prima dell'intervento di cheiloplastica	Differenza	Intervallo
1	73 giorni	Sin	14 mm	7mm	7mm	48 giorni
2	58 giorni	Bil	13 mm sin 9 mm dx	5 sin 4 dx	8 mm sin 5 mm dx	59 giorni
3	72 giorni	Dx	14 mm	7 mm	7 mm	48 giorni
4	41 giorni	Sin	16 mm	10 mm	6 mm	55 giorni
5	36 giorni	Dx	12 mm	7 mm	5 mm	47 giorni
6	49 giorni	Sin	15 mm	8 mm	7 mm	44 giorni
7	87 giorni	Dx	14 mm	8 mm	6 mm	39 giorni
8	100 giorni	Dx	13 mm	7mm	6 mm	49 giorni
9	69 giorni	Sin	10 mm	5 mm	5mm	42 giorni
10	48 giorni	Bil	10 mm sin 10 mm dx	10 mm sin 5 mm dx	0 mm sin 5 mm dx	56 giorni
11	59 giorni	Dx	13 mm	3 mm	10 mm	49 giorni
12	50 giorni	Dx	13 mm	7 mm	6 mm	52 giorni
13	73 giorni	Dx	12 mm	5 mm	7 mm	56 giorni
14	5 mesi	Bil	4 mm sin 4 mm dx	1 mm sin 1 mm dx	3 mm sin 3 mm dx	47 giorni
15	35 giorni	Sin	14 mm	7 mm	7 mm	53 giorni
16	72 giorni	Bil	12 mm sin 7 mm dx	7 sin 4 dx	5 mm sin 3 mm dx	48 giorni

L'uso della lip adhesion, nelle forme unilaterali, ha portato ad una riduzione dell'ampiezza delle schisi del 49,4%, con una media di 6,58 mm (minimo 5 mm, massimo 10 mm). Nelle forme bilaterali l'intervento ha portato ad una riduzione dell'ampiezza del 41% sul lato sinistro e del 50% sul lato destro, con una media di 4 mm. Sono risultati che non si discostano significativamente da quelli ottenuti

negli studi effettuati sulla casistica generale del Percorso Labiopalatoschisi di Pisa.

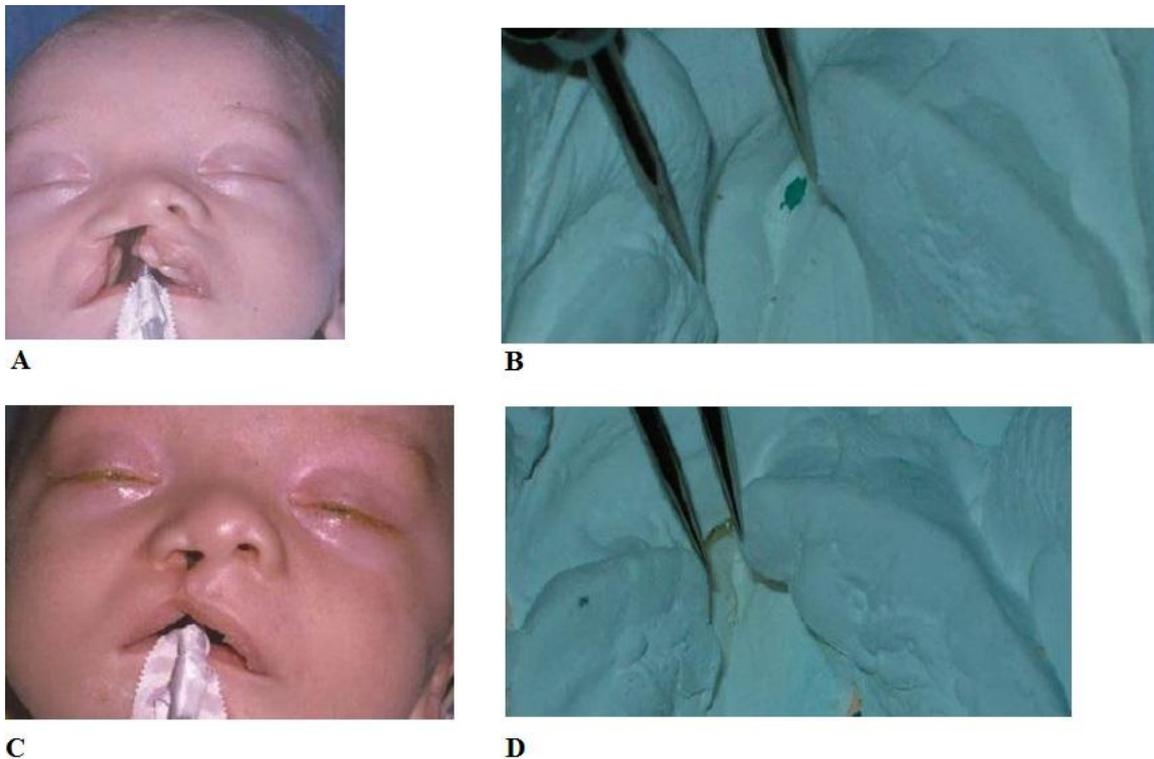


Figura 28:(A) paziente prima della lip adhesion; (B)calco prima della lip adhesion; (C) paziente prima della cheiloplastica; (D) calco prima della cheiloplastica.

Cheiloplastica e periostioplastica

Dei 26 pazienti affetti da CGPS e CGS, 22 sono stati sottoposti all'intervento di cheiloplastica e periostioplastica per la correzione della schisi del labbro e del mascellare in un singolo tempo chirurgico.

Nei pazienti con schisi monolaterale(8 con schisi a destra; 8 con schisi a sinistra), è stata effettuata una cheiloplastica monolaterale secondo Tennison modificata secondo Massei, associata ad una periostioplastica monolaterale secondo Massei. Invece nei 6 pazienti con schisi bilaterale è stata effettuata una cheiloplastica bilaterale secondo Mulliken, associata ad una periostioplastica bilaterale secondo Massei. Questi pazienti nei prossimi anni dovranno essere sottoposti a visite di controllo e a TAC 3D per valutare la produzione spontanea di osso dopo la periostioplastica. In caso di produzione ossea parziale o assente, il paziente dovrà

essere sottoposto, all'età di 9-11 anni, ad intervento di innesto osseo sul mascellare con prelievo dalla cresta iliaca.



A



B

Figura 29: (A) paziente prima dell'intervento di cheiloplastica e periostioplastica; (B) paziente dopo l'intervento di cheiloplastica e periostioplastica.

Palatoplastica

42 pazienti sono stati sottoposti ad un intervento di palatoplastica per correggere la schisi del palato:

- 10 palatoplastiche secondo Veau-Wardill-Kilner;
- 32 palatoplastiche secondo Bardach modificata.

Negli ultimi anni, Presso l'Unità operativa di Chirurgia Plastica di Pisa, viene eseguita una palatoplastica secondo Bardach modificata e associata alla ricostruzione muscolare secondo Skoog. Nei casi in cui il palato molle si presenta di lunghezza insufficiente, l'intervento viene completato con la procedura di push back tipica della palatoplastica secondo Veau-Wardill-Kilner. Questa tecnica consente di ottenere una chiusura del palato molle e del palato duro riducendo l'incidenza di quelle complicanze che si osservano in caso di palatoplastica con incisioni laterali, come ad esempio fistole del palato.

Infatti, dei nostri 42 pazienti sottoposti a palatoplastica, solo 2 sono andati incontro a formazione di fistola del palato come esito del precedente intervento

(in entrambi i casi si tratta di pazienti sottoposti ad intervento secondo Veau-Wardill-Kilner).

24 interventi di palatoplastica sono stati eseguita su pazienti affetti dalla sequenza di Pierre-Robin. In questi pazienti, fin dalla nascita, si possono riscontrare:

- Problemi respiratori: la caduta della parte dorsale della lingua contro la parete faringea causa l'occlusione delle vie aeree all'altezza dell'epiglottide che si accentua durante il sonno soprattutto in posizione supina. In genere la situazione migliora con la crescita della mandibola durante i primi 12 mesi di vita.
- Problemi nell'alimentazione: la glossoptosi e la palatoschisi impediscono la corretta sequenza dei movimenti di suzione e deglutizione. Ciò può portare alla necessità della nutrizione mediante sondino naso gastrico.
- Problemi di accrescimento dovuti alle difficoltà nell'alimentazione e probabilmente alla maggiore spesa energetica causata dall'aumentato lavoro respiratorio.

Quindi la gestione del paziente, nei primi mesi, avrà come obiettivi quelli di garantire un'adeguata attività respiratoria, un'adeguata alimentazione e di conseguenza un corretto accrescimento staturo-ponderale senza il quale non è possibile programmare l'intervento di palatoplastica.

Trattamento delle anomalie associate

Sindattilia

Nella nostra casistica sono 4 i pazienti che presentavano sindattilia: 2 casi di sindrome plurimalformativa non meglio specifica, 1 caso di sindrome da costrizione congenita da bande amniotiche e 1 caso di sindrome di Van der Woude.

La sindattilia è un'anomalia congenita che consiste nella mancata separazione, parziale o totale, di due o più dita della mano o del piede (molto più raramente). La sua incidenza è di 1:2000-2500 nati vivi e può essere un'anomalia isolata oppure far parte di una sindrome. La sindattilia può essere di grado semplice se limitata alla cute e ai tessuti molli, complessa se include anche le ossa; può essere completa se coinvolge le dita in tutta la loro lunghezza oppure incompleta se interessa solo una porzione. La separazione chirurgica dovrebbe essere effettuata il prima possibile, soprattutto se la sindattilia coinvolge dita di differente lunghezza come IV e V dito. L'intervento consiste nella separazione delle dita che viene effettuata mediante incisioni a zig-zag per creare dei "flap" di tessuto che andranno ad interdigitarsi al momento delle suture. Al termine della separazione si utilizzano degli innesti cutanei a spessore totale.

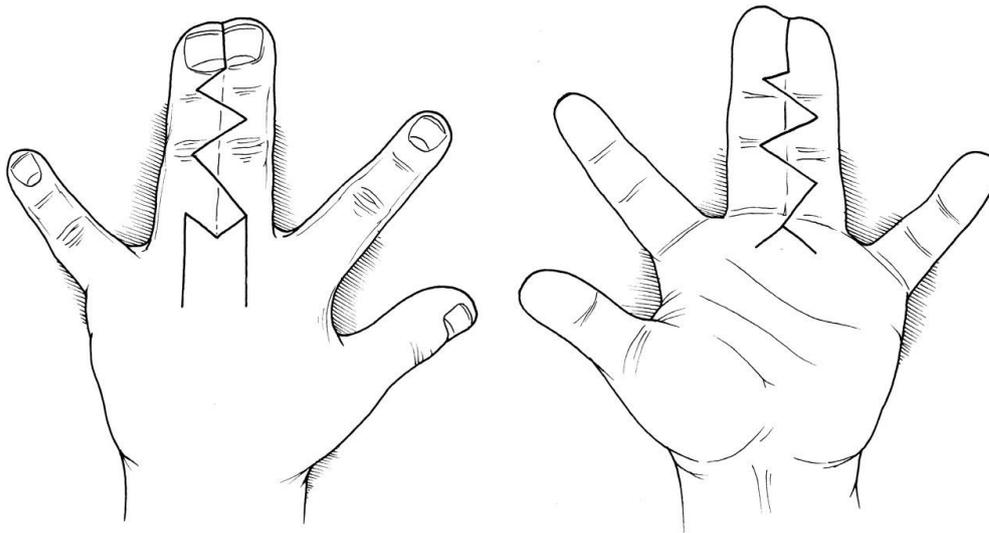


Figura 30: incisioni a zig-zag.

Polidattilia

La polidattilia è un'anomalia congenita caratterizzata dalla presenza di un dito o di più dita soprannumerarie. È una condizione che può presentarsi in maniera isolata oppure come parte di una sindrome. Il dito soprannumerario può essere localizzato: più frequentemente dalla parte del V dito (polidattilia ulnare o postassiale), dalla parte del pollice (polidattilia radiale o preassiale) oppure più raramente tra le altre dita (polidattilia centrale). Il dito soprannumerario è spesso

un dito rudimentale, costituito solo da tessuti molli, che può essere asportato chirurgicamente anche nei primi mesi di vita. Occasionalmente il dito soprannumerario presenta anche strutture ossee ed in questo caso bisogna attendere che i processi di ossificazione siano terminati, prima di poter intervenire chirurgicamente.

Solo un paziente, nell'ambito di una sindrome plurimalformativa non meglio specificata, presentava polidattilia postassiale che interessava la mano destra. L'amputazione del dito soprannumerario è stata eseguita all'età di 3 mesi.

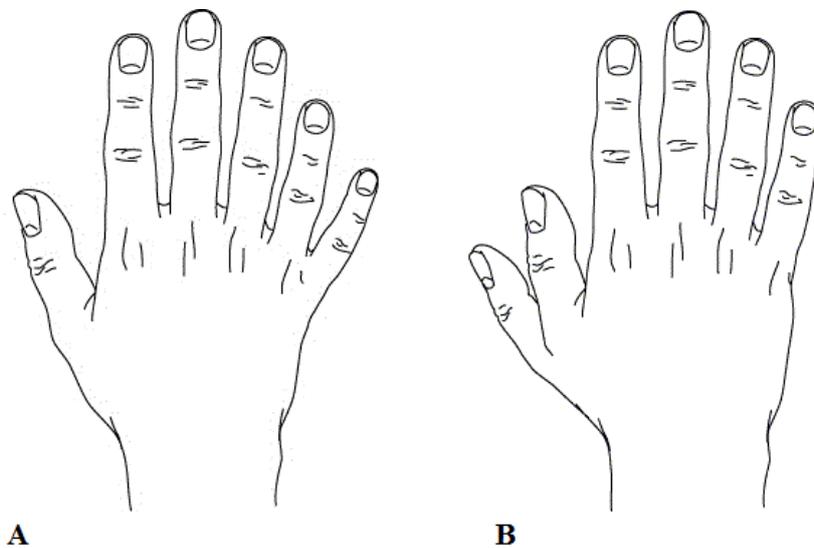


Figura 31: (A) polidattilia postassiale; (B) polidattilia preassiale.

Fistole labiali nella sindrome di Van der Woude

La sindrome di Van der Woude è la sindrome che più frequentemente si associa alla CGPS. La caratteristica principale è la presenza di fistole o fossette sul labbro inferiore in posizione paramediana (>90% dei casi). Solitamente queste fistole sono del tutto asintomatiche, ma vengono comunque trattate chirurgicamente per un problema estetico durante gli interventi che si eseguono per la correzione della labioschisi o della palatoschisi.

Nella nostra casistica ci sono 11 pazienti con sindrome di Von der Woude ed il 100% presentava una o più fistole sul labbro inferiore.



Figura 32: esempio di paziente con CGPS bilaterale e fistole labiali nell'ambito della sindrome di Von der Woude.

Anomalie della regione auricolare nella sindrome di Goldenhar

Tra le numerose manifestazioni cliniche della sindrome di Goldenhar ci sono diverse anomalie della regione auricolare: microtia, anotia, appendici preauricolari, stenosi o atresia del condotto uditivo, fistole preauricolari.

Dei nostri 51 pazienti 4 sono affetti da sindrome di Goldenhar e di questi: 2 presentano solo fistole preauricolari e 1 presenta una fistola preauricolare e microtia. La correzione della microtia prevede prima l'asportazione dell'abbozzo auricolare e, negli anni successivi, la ricostruzione del padiglione auricolare utilizzando tessuto cartilagineo prelevato dalle coste del paziente.

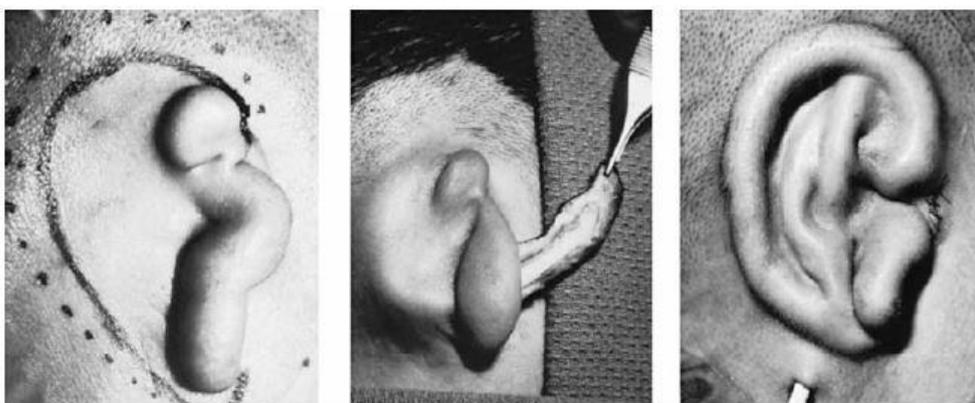


Figura 33: fasi della correzione della microtia mediante prelievo e modellamento della cartilagine costale e suo posizionamento in una tasca sottocutanea in regione auricolare.

4.3 DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Molteplici studi indicano che circa il 30% dei pazienti con labioschisi, associata o meno a palatoschisi (CL/P) e quasi il 50% dei pazienti solo con palatoschisi (CPI) si presentano con altre anomalie e quindi rientrano nei casi sindromici. Il numero delle sindromi caratterizzate dalla presenza di schisi del labbro e del palato è in costante aumento. Basti pensare che nel 1978 il Dr. Michael Cohen stilò una lista di 154 sindromi¹⁰⁷, alla fine degli anni '90 il numero si aggirava intorno a 350 e oggi siamo oltre le 400 sindromi riconosciute.

Nell'Unità Operativa di Chirurgia Plastica di Pisa, così come negli altri centri in Italia e nel mondo, giungono sempre più pazienti con diagnosi di CGPS sindromica e ciò non avviene per un aumento dell'incidenza, ma per il continuo miglioramento delle capacità diagnostiche in quest'ambito. L'esperienza del nostro centro ha sottolineato l'importanza dell'approccio e della gestione di questi pazienti mediante protocolli multidisciplinari fin dalla diagnosi. Proprio per quanto riguarda la diagnosi, è fondamentale il supporto dell'ecografia prenatale per individuare la CGPS prima della nascita ed iniziare così a programmare precocemente le fasi successive. Purtroppo ad oggi solo ¼ dei casi di labiopalatoschisi viene rilevata nel periodo prenatale perché spesso, dalle immagini ecografiche, non si è in grado di evidenziarla a causa di alcune condizioni che lo impediscono (posizione del feto; ostacoli come mani, cordone ombelicale, placenta; inadeguata falda di liquido amniotico; difetti di lieve entità). Quando si riesce a fare diagnosi prenatale di labiopalatoschisi, è essenziale effettuare ulteriori indagini per valutare lo stato di salute del feto in quanto la schisi potrebbe associarsi ad altre anomalie ed essere quindi parte di un quadro sindromico. Le prime indagini che andiamo ad eseguire sono i test di screening delle anomalie cromosomiche principali (trisomie 13, 18 e 21) ed un'ecografia di secondo livello che consente un esame completo della morfologia del feto. Si presta una particolare attenzione alle seguenti strutture anatomiche: anatomia cerebrale, volto, cuore, colonna vertebrale, arti superiori ed inferiori, apparato digerente, reni. Se si dovessero riscontrare altre anomalie, il medico ostetrico può avvalersi della consulenza di professionisti di specialità diverse:

genetista, cardiologo, ortopedico, neurologo, pediatra, chirurgo pediatra a seconda della malformazione individuata. Inoltre è possibile ricorrere ad altre indagini più o meno invasive per eseguire l'esame del DNA e la determinazione del cariotipo fetale: villocentesi, amniocentesi, ricerca delle cellule fetali e del DNA libero nel plasma materno. In questo modo viene garantita ai genitori una consulenza multidisciplinare prenatale che consentirà di stabilire una continuità di trattamento dopo la nascita. Ad esempio, prendendo in esame la nostra casistica, la diagnosi prenatale può risultare di notevole importanza per i pazienti affetti dalla sequenza di Pierre-Robin, sindrome di Goldenhar e sindrome CHARGE. Nel caso di pazienti con sequenza di Pierre-Robin, la diagnosi prenatale permette di organizzare il parto in centri di III livello con assistenza neonatologica adeguata a bambini che potrebbero presentare, alla nascita, una grave insufficienza respiratoria; nel caso della sindrome di Goldenhar e della sindrome CHARGE l'attenzione verrà posta soprattutto sulle anomalie cardiache (tetralogia di Fallot e difetto del setto interventricolare isolato sono i più frequenti). Inoltre, così come avviene per i casi di CGPS isolata, anche per i casi sindromici è importante la consulenza prenatale con il chirurgo plastico che andrà ad illustrare precocemente, ai genitori, tutte le possibilità e li rassicurerà riguardo le opportunità di ricostruzione estetica e funzionale. Sarà invece compito dello psicologo elaborare i sentimenti di angoscia e di preoccupazione dei genitori per il futuro del figlio e per l'impatto sociale di questa patologia. È fondamentale cercare di ottenere un ambiente familiare sereno e a questo scopo possono essere di conforto una corretta informazione iniziale e il confronto con altre famiglie che hanno affrontato lo stesso problema in passato, in modo da dare la consapevolezza che il bambino sarà seguito e curato al meglio. Ovviamente lo psicologo potrà aiutare anche il bambino ad affrontare le eventuali difficoltà di adattamento o nei rapporti interpersonali.

Quando, invece, non è possibile fare diagnosi prenatale, è importante che l'approccio multidisciplinare avvenga subito dopo la nascita, con il neonatologo che dovrà eseguire i vari controlli di natura organica per verificare la presenza di anomalie associate alla labiopalatoschisi e quindi sospettare che si tratti di un

caso sindromico. Altro step fondamentale è la consulenza con il genetista che può avvenire in momenti diversi: alla nascita per capire se il bambino è affetto da una malattia genetica ed eventualmente scoprire da quale ceppo familiare deriva; oppure può essere richiesta da una coppia che decide di avere un figlio ed esiste un'anamnesi familiare positiva per CGPS o per altri difetti congeniti.

Inoltre bisogna affrontare le difficoltà associate all'alimentazione del bambino provocate dalla malformazione: l'allattamento al seno spesso può essere complicato dalla presenza della schisi sia per motivi anatomofunzionali che per motivi psicologici. La preparazione dei genitori su come affrontare l'alimentazione è di estrema importanza perché il raggiungimento di un peso adeguato è essenziale per poter eseguire gli interventi chirurgici nei tempi previsti dal protocollo. L'aspetto della rallentata o insufficiente crescita staturponderale è spesso accentuato nei casi sindromici, ad esempio: nei pazienti con sequenza di Pierre-Robin si riscontrano problemi di accrescimento dovuti alle difficoltà nell'alimentazione (fino al 60% dei pazienti presenta difficoltà tali da richiedere la nutrizione con sondino naso gastrico) e probabilmente alla maggiore spesa energetica causata dall'aumentato lavoro respiratorio; nei pazienti con sindrome di Wolf-Hirschhorn è spesso presente un'ipotonìa con ipoplasia delle masse muscolari che può associarsi a difficoltà alimentari contribuendo al ritardo di crescita; nei pazienti con sindrome di Goldenhar si possono riscontrare anomalie laringee e orofaringee, alla base di gravi apnee ostruttive che se non trattate portano a ritardo di crescita; infine nei pazienti affetti da sindrome CHARGE uno dei criteri diagnostici è proprio il ritardo della crescita e dello sviluppo.

Per quanto riguarda l'attività del chirurgo plastico, si ritiene che gli interventi debbano essere eseguiti il più precocemente possibile per garantire il ripristino anatomico e funzionale in tempi brevi e nella maniera più corretta. Anche in questo caso non sono da sottovalutare i vantaggi di ordine psicologico. La precocità degli interventi consente inoltre di evitare l'ortopedia prechirurgica con l'uso di placchette passive o altri apparecchi dinamici. Come detto in precedenza,

il protocollo pisano prevede l'intervento di cheiloplastica e di periostioplastica all'età di 2-3 mesi, mentre la chiusura definitiva del palato si ottiene mediante intervento di palatoplastica all'età di 5-6 mesi, più precocemente rispetto ad altri centri per cercare di garantire, il prima possibile, una corretta funzionalità della muscolatura palatina per i movimenti di suzione e deglutizione che sono fondamentali anche per un regolare sviluppo futuro del linguaggio. Osservando i risultati degli interventi effettuati sui pazienti sindromici del Percorso Labiopalatoschisi di Pisa, non si notano significative differenze rispetto ai risultati ottenuti nei pazienti con schisi isolate. La *tabella 8* mette in evidenza questa concordanza dei risultati relativi agli interventi di lip adhesion effettuati sui pazienti sindromici e non sindromici.

Tabella 8

	PAZIENTI SINDROMICI	PAZIENTI NON SINDROMICI
Riduzione dell'ampiezza della schisi nelle forme unilaterali	49,4% con una media di 6,58 mm	50,5% con una media di 6,14 mm
Riduzione dell'ampiezza della schisi nelle forme bilaterali	41-50% con una media di 4 mm	40-47% con una media di 4,2 mm

Ciò che rende più complesso il trattamento dei pazienti sindromici, dal punto di vista del chirurgo plastico, è l'eventuale presenza di anomalie fisiche associate. Queste anomalie, in alcuni casi, possono essere trattate contemporaneamente alle schisi di labbro, del mascellare e del palato, mentre in altri necessitano della programmazione di uno o più interventi aggiuntivi nel corso degli anni (come nel caso della microtia). Nella nostra casistica abbiamo riscontrato: 4 casi di sindattilia, 1 caso di polidattilia, 11 casi di fistole del labbro inferiore, 3 pazienti

con anomalie auricolari (fistole preauricolari e microtia), 8 casi di anchiloglossia o frenulo linguale corto e 1 paziente con briglia aderenziale.

Secondo l'esperienza del Percorso Labiopalatoschisi, dopo la correzione chirurgica, i pazienti dovranno essere sottoposti a controlli con cadenza semestrale da parte del team di specialisti (chirurgo plastico, ortodontista, riabilitatore miofunzionale, logopedista, otorinolaringoiatra) per escludere la necessità di ulteriori interventi chirurgici e valutare tutte le altre componenti riguardanti la patologia fino al raggiungimento della maggiore età. Ovviamente nel caso dei pazienti sindromici i controlli dovranno essere personalizzati in base alla sindrome e alle caratteristiche cliniche del paziente.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Jansma J BR, Vissink A. Schisis en andere craniofaciale afwijkingen. In: *Stegenga B, Vissink A, De Bont LGM, eds Mondziekten and Kaakchirurgie Assen: Van Gorcum; 2000: 383–410.*
2. Berk NW MM. Costs of cleft lip and palate: personal and societal implications. In: *Wyszynski DF, ed Cleft lip and palate: from origin to treatment Oxford University Press, Inc: New York, NY, pp 458–467 2002.*
3. Converse JM. *Plast Reconstr Surg.* WB Saunders Company Philadelphia.
4. Paletto EA *Trattato di tecnica chirurgica UTET Torino vol IX.*
5. Ferguson MW. Palate development. *Development (Cambridge, England) 1988; 103 Suppl: 41-60.*
6. Fraser FC. The genetics of cleft lip and cleft palate. *American journal of human genetics 1970; 22(3): 336-52.*
7. Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clinical genetics 2002; 61(4): 248-56.*
8. Genisca AE, Frias JL, Broussard CS, et al. Orofacial clefts in the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2004. *American journal of medical genetics Part A 2009; 149a(6): 1149-58.*
9. Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT, Vindenes H, Abyholm F. Cleft lip and palate versus cleft lip only: are they distinct defects? *American journal of epidemiology 2005; 162(5): 448-53.*
10. Jugessur A, Farlie PG, Kilpatrick N. The genetics of isolated orofacial clefts: from genotypes to subphenotypes. *Oral diseases 2009; 15(7): 437-53.*
11. Gorlin RJ. *Syndromes of the head and neck. New York: Oxford University Press 2001: 1283.*
12. Jugessur A, Murray JC. Orofacial clefting: recent insights into a complex trait. *Current opinion in genetics & development 2005; 15(3): 270-8.*
13. Stanier P, Moore GE. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Human molecular genetics 2004; 13 Spec No 1: R73-81.*
14. Ten Cate AR NA. Embryology of the head, face and oral cavity. In: Nanci A, ed. *Ten Cate's Oral Histology: Development, Structure and Function, 6th ed. St. Louis,MO: Mosby Inc;.*
15. O'Rahilly R, Muller F. The development of the neural crest in the human. *Journal of anatomy 2007; 211(3): 335-51.*
16. Jiang R, Bush JO, Lidral AC. Development of the upper lip: morphogenetic and molecular mechanisms. *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists 2006; 235(5): 1152-66.*
17. Kerrigan JJ, Mansell JP, Sengupta A, Brown N, Sandy JR. Palatogenesis and potential mechanisms for clefting. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh 2000; 45(6): 351-8.*
18. Johnston MC. Embryology of the head and neck. In J. C. McCarthy (Ed.), *Plastic Surgery, Vol. 4. Philadelphia: Saunders, 1990.*
19. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology - 10th edition. 2006 Lippincott Williams&Wilkins, USA.*

Edizione italiana: embriologia medica di Langman - quarta edizione p.255-256.

20. Martinez-Sanz E, Del Rio A, Barrio C, et al. Alteration of medial-edge epithelium cell adhesion in two Tgf-beta3 null mouse strains. *Differentiation; research in biological diversity* 2008; **76**(4): 417-30.
21. Murillo J, Maldonado E, Barrio MC, et al. Interactions between TGF-beta1 and TGF-beta3 and their role in medial edge epithelium cell death and palatal fusion in vitro. *Differentiation; research in biological diversity* 2009; **77**(2): 209-20.
22. Tudela C, Formoso MA, Martinez T, et al. TGF-beta3 is required for the adhesion and intercalation of medial edge epithelial cells during palate fusion. *The International journal of developmental biology* 2002; **46**(3): 333-6.
23. BJ M. The development of the palate – a brief review. *Eur J Anat.* 2003;7:53–74.
24. Gato A, Martinez ML, Tudela C, et al. TGF-beta(3)-induced chondroitin sulphate proteoglycan mediates palatal shelf adhesion. *Developmental biology* 2002; **250**(2): 393-405.
25. Meng L, Bian Z, Torensma R, Von den Hoff JW. Biological mechanisms in palatogenesis and cleft palate. *Journal of dental research* 2009; **88**(1): 22-33.
26. Bonaiti C, Briard ML, Feingold J, et al. An epidemiological and genetic study of facial clefting in France. I. Epidemiology and frequency in relatives. *Journal of medical genetics* 1982; **19**(1): 8-15.
27. Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. *Nature reviews Genetics* 2011; **12**(3): 167-78.
28. Marazita ML. 2002. Genetic etiologies of facial clefting. In: Mooney, M.P., Siegel, M.I. (Eds.), *Understanding Craniofacial Anomalies. The Etiopathogenesis of Craniosynostoses and Facial Clefting.* Wiley-Liss, New York, pp. 147–161.
29. McInnes RR MJ. *Developmental biology: frontiers for clinical genetics.* *Clinical genetics* 2002.
30. Mossey P CE. *Global registry and database on craniofacial anomalies.* Geneva: World Health Organization, 2003.
31. Nguyen PN, Sullivan PK. ISSUES AND CONTROVERSIES IN THE MANAGEMENT OF CLEFT-PALATE. *Clinics in plastic surgery* 1993; **20**(4): 671-82.
32. Kirschner RE, LaRossa D. Cleft lip and palate. *Otolaryngologic clinics of North America* 2000; **33**(6): 1191-215, v-vi.
33. Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR, Tolarova MM. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983-1992. *American journal of medical genetics* 1998; **79**(1): 42-7.
34. Murray JC, Daack-Hirsch S, Buetow KH, et al. Clinical and epidemiologic studies of cleft lip and palate in the Philippines. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 1997; **34**(1): 7-10.
35. Tolarova MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *American journal of medical genetics* 1998; **75**(2): 126-37.
36. Vanderas AP. Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review. *The Cleft palate journal* 1987; **24**(3): 216-25.
37. Beaty TH, Murray JC, Marazita ML, et al. A genome-wide association study of cleft lip with and without cleft palate identifies risk variants near MAFB and ABCA4. *Nature genetics* 2010; **42**(6): 525-9.
38. Bender PL. Genetics of cleft lip and palate. *Journal of pediatric nursing* 2000; **15**(4): 242-9.
39. Christensen K, Mitchell LE. Familial recurrence-pattern analysis of nonsyndromic isolated cleft palate--a Danish Registry study. *American journal of human genetics* 1996; **58**(1): 182-90.

40. Jones MC. Etiology of facial clefts: prospective evaluation of 428 patients. *The Cleft palate journal* 1988; **25**(1): 16-20.
41. Melnick M, Bixler D, Fogh-Andersen P, Conneally PM. Cleft lip+/-cleft palate: an overview of the literature and an analysis of Danish cases born between 1941 and 1968. *American journal of medical genetics* 1980; **6**(1): 83-97.
42. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet* 2009; **374**(9703): 1773-85.
43. Mossey PA LJ. 2002. Epidemiology of oral clefts: an international perspective. In: Wyszynski DF, editor. *Cleft lip and palate: from origin to treatment*. New York: Oxford University Press. pp. 127–158.
44. P. F-A. 1942. *Inheritance of harelip and cleft palate*. Copenhagen: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck. 266 p.
45. Berkowitz S. Gingivoperiosteoplasty as well as early palatal cleft closure is unproductive. *The Journal of craniofacial surgery* 2009; **20 Suppl 2**: 1747-58.
46. Lie RT, Wilcox AJ, Skjaerven R. A population-based study of the risk of recurrence of birth defects. *The New England journal of medicine* 1994; **331**(1): 1-4.
47. Sivertsen A, Wilcox AJ, Skjaerven R, et al. Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. *BMJ (Clinical research ed)* 2008; **336**(7641): 432-4.
48. Arosarena OA. Cleft lip and palate. *Otolaryngologic clinics of North America* 2007; **40**(1): 27-60, vi.
49. C. Houdayer ea. Possible relationship between the van der Woude syndrome (vWS) locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate (NSCL/P), *Am. J. Med. Genet.* 104 (1) (2001) 86—92.
50. Hecht JT, Wang Y, Blanton SH, Daiger SP. Van der Woude syndrome and nonsyndromic cleft lip and palate. *American journal of human genetics* 1992; **51**(2): 442-4.
51. Kondo S, Schutte BC, Richardson RJ, et al. Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nature genetics* 2002; **32**(2): 285-9.
52. L. Scapoli ea. Strong evidence of linkage disequilibrium between polymorphisms at the IRF6 locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate, in an Italian population, *Am. J. Hum. Genet.* 76 (1) (2005) 180—183.
53. S.H. Blanton ea. Variation in IRF6 contributes to nonsyndromic cleft lip and palate, *Am. J. Med. Genet. A* 137 (3) (2005) 259—262.
54. T.M. Zuccherro ea. Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate, *N.Engl. J. Med.* 351 (8) (2004) 769—780.
55. M. Tolarova IVR, M Pastor, . A common mutation in the MTHFR gene is a risk factor for nonsyndromic cleft lip and palate anomalies, *Am. J. Hum. Genet.* 63 (1998) p. 27.
56. P. Frosst ea. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, *Nat. Genet.* 10 (1) (1995) 111—113.
57. G. Chenevix-Trench ea. Further evidence for an association between genetic variation in transforming growth factor alpha and cleft lip and palate, *Am. J. Hum. Genet.* 48 (5) (1991) 1012—1013.
58. H.H. Ardinger ea. Association of genetic variation of the transforming growth factor-alpha gene with cleft lip and palate, *Am. J. Hum. Genet.* 45 (3) (1989) 348—353.
59. H.L. Su SSL. Molecular features of human ubiquitin-like SUMO genes and their encoded proteins, *Genetics* 296 (1—2) (2002) 65—73.
60. P. Stelter HDU. Control of spontaneous and damageinduced mutagenesis by SUMO and ubiquitin conjugation, *Nature* 425 (6954) (2003) 188—191.

61. J. Celli ea. Heterozygous germline mutations in the p53 homolog p63 are the cause of EEC syndrome, *Cell* 99 (2) (1999) 143—153.
62. P. Leoyklang PS, V. Shotelersuk. A mutation of the p63 gene in non-syndromic cleft lip, *J. Med. Genet.* 43 (6) (2006) p. e28.
63. H. Vastardis ea. A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis, *Nat. Genet.* 13 (4) (1996) 417—421.
64. M.J. Van den Boogaard ea. MSX1 mutation is associated with orofacial clefting and tooth agenesis in humans, *Nat. Genet.* 24 (4) (2000) 342—343.
65. L.E. Mitchell SCH, G. Chenevix-Trench. Evidence for an association between nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate and a gene located on the long arm of chromosome 4, *Am. J. Hum. Genet.* 57 (5) (1995) 1130—1136.
66. R. Blanco ea. No evidence for linkage and association between 4q microsatellite markers and nonsyndromic cleft lip and palate in Chilean case-parents trios, *Cleft Palate Craniofac. J.* 42 (3) (2005) 267—271.
67. D. Donnai ea. Association of autosomal dominant cleft lip and palate and translocation 6p23;9q22.3, *Clin. Dysmorphol.* 1 (2) (1992) 89—97. .
68. M.H. Kormann-Bortolotto ea. Terminal deletion 6p23: a case report, *Am. J. Med. Genet.* 37 (4) (1990) 475—477.
69. K. Suzuki ea. Mutations of PVRL1, encoding a cell—cell adhesion molecule/herpesvirus receptor, in cleft lip/palate-ectodermal dysplasia, *Nat. Genet.* 25 (4) (2000) 427—430.
70. M.A. Sozen ea. Mutation of PVRL1 is associated with sporadic, non-syndromic cleft lip/palate in northern Venezuela, *Nat. Genet.* 29 (2) (2001) 141—142.
71. U. Radhakrishna ea. Genomewide scan for nonsyndromic cleft lip and palate in multigenerational Indian families reveals significant evidence of linkage at 13q33.1—34, *Am. J. Hum. Genet.* 79 (3) (2006) 580—585.
72. A. Jugessur ea. Variants of developmental genes (TGFA, TGFB3, and MSX1) and their associations with orofacial clefts: a case-parent triad analysis, *Genet. Epidemiol.* 24 (3) (2003) 230—239.
73. A.R. Vieira ea. MSX1 and TGFB3 contribute to clefting in South America, *J. Dent. Res.* 82 (4) (2003) 289—292.
74. D. Shaw ea. Further evidence of a relationship between the retinoic acid receptor alpha locus and nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate (CLP), *Am. J. Hum. Genet.* 53 (5) (1993) 1156—1157.
75. L.E. Mitchell SCH, G. Chenevix-Trench. ,Interpreting the evidence for an association between the retinoic acid receptor locus and non-syndromic cleft lip with or without cleft palate, *J. Med. Genet.* 31 (5) (1994) p. 425.
76. C. Amos DG, J.T. Hecht. Nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate: new BCL3 information, *Am. J. Hum. Genet.* 59 (3) (1996) 743—744.
77. D.F. Wyszynski ea. Evidence for an association between markers on chromosome 19q and non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in two groups of multiplex families, *Hum. Genet.* 99 (1) (1997) 22—26.
78. C.M. Brewer ea, 387—396. A locus for isolated cleft palate, located on human chromosome 2q32, *Am. J. Hum. Genet.*
79. D.R. FitzPatrick ea. Identification of SATB2 as the cleft palate gene on 2q32—q33, *Hum. Mol. Genet.* 12 (19) (2003) 2491—2501.
80. G.E. Moore ea. Linkage of an X-chromosome cleft palate gene, *Nature* 326 (6108) (1987) 91—92.

81. S.M. Gorski et al. The gene responsible for X-linked cleft palate (CPX) in a British Columbia native kindred is localized between PGK1 and DXYS1, *Am. J. Hum. Genet.* 50 (5) (1992) 1129–1136.
82. Werler MM, Lammer, E. J., Rosenberg, L., et al. Maternal alcohol use in relation to selected birth defects. *Am. J. Epidemiol.* 134: 691, 1991.
83. Munger RG RP, Daack-Hirsch S, et al. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology.* 1996;54:27–33.
84. Shi M WG, Murray JC. 2008. Review on genetic variants and maternal smoking in the etiology of oral clefts and other birth defects. *Birth Defects Res C Embryo Today* 84:16–29.
85. Shaw GM LE, Wasserman CR, et al. Risks of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid preconceptionally. *Lancet.* 1995;346:393–396.
86. Prescott NJ, and Malcolm, S. . Folate and the face: Evaluating the evidence for the influence of folate genes on craniofacial development. *Cleft Palate Craniofac. J.* 39: 327, 2002.
87. Carmichael SL SG. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet.* 1999; 86:242–244.
88. Ackermans MM, Zhou H, Carels CE, Wagener FA, Von den Hoff JW. Vitamin A and clefting: putative biological mechanisms. *Nutrition reviews* 2011; **69**(10): 613-24.
89. Shaw G, Wasserman, C., Lammer, E., et al. Orofacial clefts, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants. *Am. J. Hum. Genet.* 58: 551, 1996.
90. Romitti P, Lidral, A., Munger, R., Daack-Hirsch, S., Burns, T., and Murray, J. . Candidate genes for nonsyndromic cleft lip and palate and maternal cigarette smoking and alcohol consumption: Evaluation of genotype-environment interactions from a populationbased case-control study of orofacial clefts. *Teratology* 59: 39, 1999.
91. Eppley BL, van Aalst JA, Robey A, Havlik RJ, Sadove AM. The spectrum of orofacial clefting. *Plastic and reconstructive surgery* 2005; **115**(7): 101e-14e.
92. Leslie EJ, Marazita ML. Genetics of cleft lip and cleft palate. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics* 2013; **163c**(4): 246-58.
93. JD A. A descriptive anatomy of the face in human fetuses with unilateral cleft lip and palate *Cleft Palate J* 4:104, 1967.
94. R.A. L. Development and structure of the pmaxillary deformity in bilateral cleft lip and palate *Br J Plast Surg* 26:51, 1973.
95. Sykes JM. Management of the cleft lip deformity. *Facial plastic surgery clinics of North America* 2001; **9**(1): 37-50.
96. Trier WC. REPAIR OF UNILATERAL CLEFT-LIP - THE ROTATION-ADVANCEMENT OPERATION. *Clinics in plastic surgery* 1985; **12**(4): 573-94.
97. Vig KWL, Turvey TA. ORTHODONTIC-SURGICAL INTERACTION IN THE MANAGEMENT OF CLEFT-LIP AND PALATE. *Clinics in plastic surgery* 1985; **12**(4): 735-48.
98. Strong EB, Buckmiller LM. Management of the cleft palate. *Facial plastic surgery clinics of North America* 2001; **9**(1): 15-25, vii.
99. Sykes J SCPaocl, palate, and nasal deformities. In: Meyers AD, editor. *Biological basis of facial plastic surgery.* New York: Thieme Medical Publishers; 1993. p. 59-61.
100. Bickell J PG, Moriconi G, Baracchini G, Gandini D, Massei A. L'importanza di un lavoro integrato per una riabilitazione globale nei soggetti con labiopalatoschisi. *Il Congresso Nazionale SILPS Bologna* 6 1998.
101. S. Furlan AM, G. L. Gatti. "Le labiopalatoschisi". estratto da: "trattato di tecnica chirurgica", volume XVII "chirurgia plastica ricostruttiva ed estetica", tomo II. Piccin Nuova Libreria 2003.
102. E.W Kalanzi FCS (ECSA) GIG, Alessandro Massei. The Role of Lip Adhesion in the Treatment of Cleft Lips. *East and Central African Journal of Surgery Volume 9 Number 2 - December 2004.*
103. Massei A GD, Canapicchi R, Abbruzzese A e Allegrini S. Studio mediante TAC (seguita da ricostruzione tridimensionale di superficie) a distanza di 15-18 anni dalla ricostruzione della

schisi del mascellare mediante periostioplastica precoce. 44° Congresso Nazionale della Società Italiana di Chirurgia Plastica Ricostruttiva ed Estetica Bologna 11/1995.

104. Mulliken JB *RobcclandsotaCPCJ*, 2000.

105. Mulliken JB *PatobcclrPRS*, 1985.

106. Mulliken JB. Primary repair of bilateral cleft lip and nasal deformity. *Plastic and reconstructive surgery* 2001; **108**(1): 181-94.

107. Cohen MM, Jr. Syndromes with cleft lip and cleft palate. *The Cleft palate journal* 1978; **15**(4): 306-28.