Anomalie orali associate alla Trisomia 21

- F. Inchingolo[1,2]
- A.L. Valenzano[1]
- A.D. Inchingolo[1]
- M. Tatullo[1]
- A.M. Inchingolo[1]
- M.W.Marrelli[2]
- S.G. Moreno[3]
- A. Servili[4]
- F.M. Abenavoli[5]
- G. Dipalma[1,2]

[1]*Università degli Studi di Bari. Dip. di Odontostomatologia e Chirurgia.*
[2]*Calabrodental Srl, Unità operat. di Chir. Maxillo-Facciale (Crotone - Convenzionata con il S.S.N.- Regione Calabria)*
[3]*University of Leicester. Leicester (United Kingdom). Dept. of Health Sciences.*
[4]*Università degli Studi di Bari. Scuola di Specializzazione in Chirurgia Maxillo-Facciale.*
[5]*Ospedale "S. Pietro - Fatebenefratelli", Roma. Dip. di Chir. Maxillo-Facciale.*

Nota sin dal XVI secolo, la Sindrome di Down ha avuto un preciso inquadramento nosologico solo nel 1866, grazie all'illustre medico inglese John Longdon Down (da cui la patologia prende il nome). Egli per primo parlò di "idiozia mongoloide", espressione individuata per descrivere le caratteristiche di un gruppo di bambini accomunati da ritardo mentale e tratti del viso orientaleggianti.

Il lavoro di J. Lejeune e coll. ha portato, nel 1959, alla dimostrazione che la patogenesi della suddetta sindrome è legata alla presenza di un cromosoma in più,o di parte di esso, nella coppia 21 (si tratta del più piccolo fra i cromosomi, costituente l'1,5% del genoma).
Da questa scoperta deriva l'espressione "Trisomia 21", con cui la patologia viene altresì definita (figura 1).

La Sindrome di Down interessa circa 1 su 800 nati vivi.
I soggetti con questa patologia rappresentano in realtà il 22% degli embrioni concepiti con Trisomia del 21: il restante 78% è abortito spontaneamente.
Studi epidemiologici eseguiti su nati vivi, nati morti e aborti spontanei nel I e II trimestre di gravidanza confermano come l'incidenza della sindrome sia strettamente

Riassunto

Obiettivi. La Sindrome di Down interessa circa 1 su 800 nati vivi. I soggetti affetti da questa patologia rappresentano in realtà il 22% degli embrioni concepiti con Trisomia del 21: il restante 78% è abortito spontaneamente. Lo scopo del lavoro è valutare la prevalenza di patologie riguardanti nello specifico l'apparato stomatognatico in una coorte di soggetti presentanti la Sindrome di Down, correlando i più significativi risultati delle nostre analisi con quelli fornitici dalla letteratura internazionale.
Materiali e Metodi. Dall'analisi della letteratura internazionale, gli Autori hanno dunque soffermato la loro attenzione su nove tra le più frequenti manifestazioni orali della Trisomia del 21. La prevalenza delle suddette nove anomalie è stata quindi calcolata nell'ambito del gruppo dei 153 pazienti. In seguito, gli Autori hanno identificato le due manifestazioni a più elevata prevalenza all'interno del gruppo studio, elaborandone i dati al fine di approfondirne la trattazione.
Risultati. Le manifestazioni orali riscontrate con maggiore frequenza nell'ambito di questo studio sono le anomalie di occlusione e l'ipodontia.
Conclusioni. La presenza di anomalie nei pazienti con Sindrome di Down risulta piuttosto pronunciata. Ciò induce a sottolineare l'importanza della prevenzione e del controllo in ambito stomatologico nella categoria di pazienti presa in considerazione, vista l'elevata frequenza con cui tali anomalie si verificano.

PAROLE CHIAVE: Sindrome di Down, Trisomia del 21, manifestazioni orali.

Summary

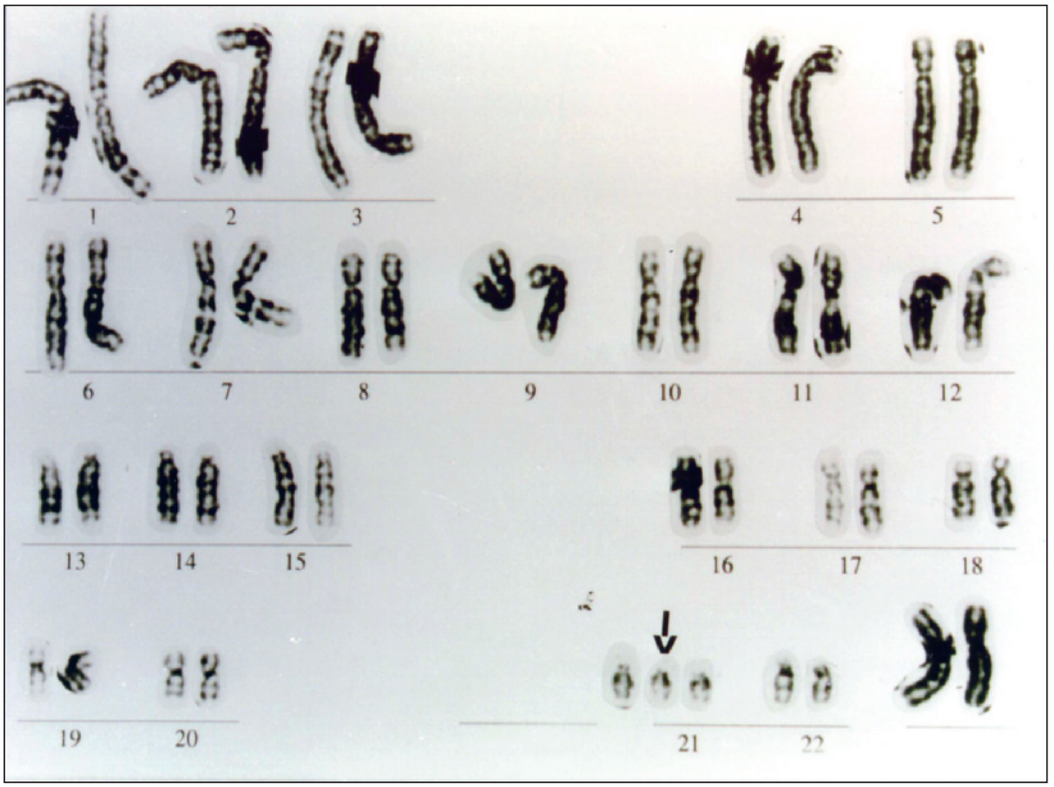
Oral anomalies associated with Trisomy 21
Aims. *Down Syndrome occurs in approximately 1 in every 800 live births. But subjects with Down Syndrome represent 22% of embryos conceived with Trisomy 21: the remaining 78% spontaneously aborted. The aim of the work is the assessment of the prevalence of pathologies affecting specifically the stomatognatic apparatus, in a cohort of subjects with Down Syndrome, by correlating the most significant results of our analyses with those of the international literature.*
Materials and Methods. *After an analysis of the international literature, the Authors focused their attention on nine of the most frequent oral manifestations of Trisomy 21. The prevalence of these nine anomalies was therefore calculated within a group of 153 patients. Then the Authors identified the two manifestations with the highest prevalence rate within the study group and processed these data in order to study them in depth.*
Results. *In agreement with the international literature, the oral manifestations most frequently found in this study are occlusal anomalies and hypodontia.*
Conclusions. *The presence of dental anomalies in patients with Down syndrome proves to be quite strong. The results of the present study lead the Authors to stress the importance of prevention of stomatologic diseases in these patients, since the high frequency with which these anomalies occour.*

KEY WORDS: Down Syndrome, Trisomy 21, Oral manifestations.

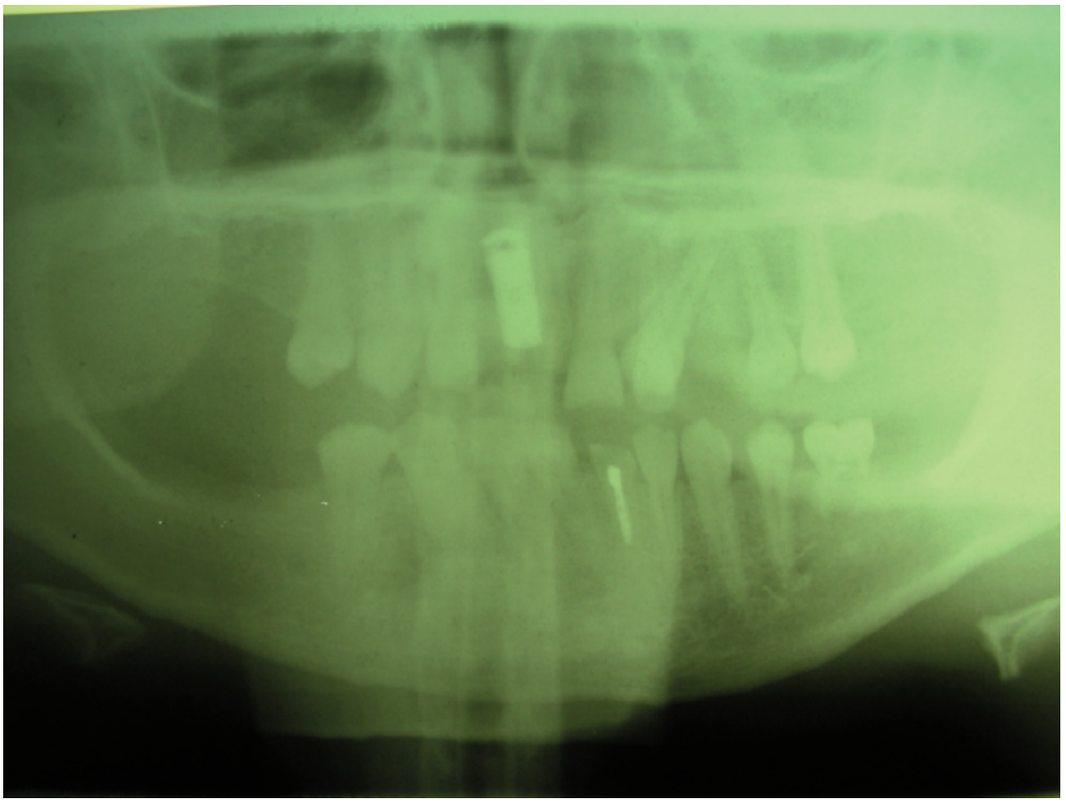
correlata all'età materna avanzata[1,2].
Attualmente siamo in grado di distinguere diverse forme alla base della patogenesi della Sindrome:

- Trisomia piena (92-95% dei casi): il cromosoma soprannumerario è presente in tutte le cellule del corpo;
- forma a mosaico (2-3% dei casi): il cariotipo è caratterizzato dalla contemporanea presenza, nello stesso individuo, di cellule con corredo cromosomico normale e cellule con Trisomia del 21;
- forma con traslocazione non bilanciata del cromosoma 21 (3-5% dei casi) ;
- altre forme rare che coinvolgono il cromosoma 21.

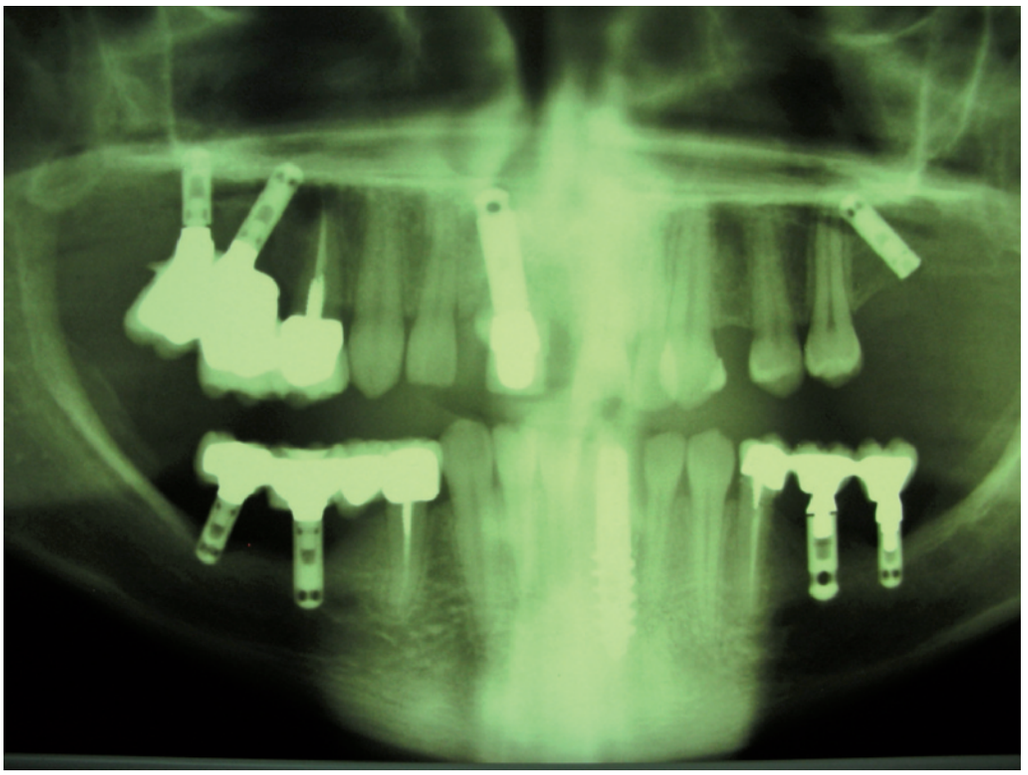
Le caratteristiche fenotipiche della sindrome sono già evidenti alla nascita per quel che riguarda viso e apparato locomotore, e sono principalmente le seguenti: viso marcatamente rotondo con sella nasale larga e appiattita, taglio palpebrale "orientaleggiante", epicanto, orecchie piccole e displasiche, collo tozzo con plica nucale abbondante e lassa, brachicefalia, macroglossia, bradiclinodattilia (mignoli inclinati verso l'interno della mano), solco palmare unico in entrambe le mani, marcata ipotonia muscolare, articolazioni molto flessibili per l'eccessiva lassità ligamentosa.
Ovviamente non evidente alla nascita, ma intrinseco ai trisomici 21, è il ritardo mentale, ossia una delle caratteristiche che hanno una maggiore implicazione socio-sanitaria.
È opportuno sottolineare come alcune patologie possano manifestarsi in questi soggetti con maggiore frequenza rispetto alla popolazione generale.
Le alterazioni più frequenti riguardano il cuore (incidenza del 40-50%), l'apparato locomotore (interessato nella quasi totalità dei casi da ridotto tono muscolare, iperlassità ligamentosa, difficoltà nella



1. Cariotipo di un paziente con Sindrome di Down.



2. Ortopantomografia rappresentante un caso di ipodontia.



3. Ortopantomografia rappresentante la riabilitazione impianto-protesica del caso precedente.

deambulazione), vista e udito (parzialmente compromessi in circa il 40% dei casi), crescita e sviluppo (ritardati rispetto alla popolazione generale nella quasi totalità dei casi)[3,4].

Manifestazioni orali

Le manifestazioni riguardanti l'apparato stomatognatico sono anch'esse frequenti nei soggetti con Trisomia del 21. Esse sono generalmente inglobate in differenti categorie di seguito riportate.

Alterazioni dentali.
Esse rappresentano di gran lunga le più frequenti manifestazioni della Sindrome di Down in ambito odontostomatologico. Queste riguardano sia la dentizione decidua, sia quella permanente, con un'incidenza cinque volte maggiore rispetto alla popolazione generale[5]: vediamole nello specifico.
Anomalie di numero in difetto.
Ipodontia (figure 2-3), ossia una condizione nella quale risultano mancanti alcuni elementi dentari (è comunque presente un numero di elementi dentari superiore alla metà del numero normale).
Mentre nella popolazione generale tale condizione di ipodontia riguarda una limitata percentuale (circa il 2%), negli individui con Sindrome di Down è invece molto frequente, interessando fino al 50% dei soggetti[5-7]. Nella dentizione decidua, i denti che più frequentemente risultano assenti sono gli incisivi laterali.
Nella dentizione permanente, i denti maggiormente colpiti da riduzione numerica sono i molari inferiori e superiori, i secondi premolari e gli incisivi laterali superiori (in accordo, tra l'altro, con i dati riferentisi alla popolazione generale)[5-10].

Anomalie di forma e volume.
Taurodontismo, ovvero denti caratterizzati da corone ampie, radici brevi e camera pulpare priva del fisiologico restringimento apicale. Anche in questo caso, si tratta di una condizione che predilige la popolazione Down piuttosto che quella generale (prevalenza stimata tra lo 0,54% e il 5,6%)[11].
I secondi molari mandibolari risultano essere gli elementi più frequentemente coinvolti in questo tipo di alterazione[5,11,12].
Microdontia, ovvero elementi dentari più piccoli del normale.
L'affezione è presente in una 'elevata percentuale dei soggetti Down (dal 35 al 55%)[12].
Denti conoidi, ossia caratterizzati da una corona di forma conica, sono stati riscontrati nel 14,28% dei casi in uno studio del 2007[5].

Anomalie di struttura.
Ipocalcificazione dei tessuti duri del dente, piuttosto comuni.

Anomalie di posizione e sede.
Trasposizioni dentarie, interessanti prevalentemente canini e primi premolari mandibolari, sono stati riscontrati nel 15% dei soggetti con Trisomia 21 in uno studio del 2000[13].

Anomalie di eruzione.
Nonostante il modello di eruzione sia generalmente corrispondente a quello della popolazione generale - sia per quanto riguarda la sequenza, sia la simmetria nelle due emiarcate - negli individui Down l'eruzione degli elementi dentari risulta ritardata, specie per quanto riguarda quelli anteriori e i primi molari.
Risulta inoltre una condizione frequente: l'eruzione di un permanente senza la corrispondente perdita del deciduo.
L'inclusione dentaria è un'evenienza non infrequente.
In particolare, uno studio precedente

ha messo in evidenza una percentuale considerevole di inclusione dei canini (15% dei casi)[14,15].

Carie dentale.
La bassa prevalenza di carie nei pazienti Down sembra essere dovuta alle seguenti condizioni, che, come affermato in precedenza, risultano altrettanto tipiche della sindrome stessa: microdontia, ipodontia, eruzione dentaria ritardata e una favorevole composizione della saliva (ph salivare più elevato e presenza di alte concentrazioni salivari di IgA specifiche contro lo *S.mutans*)[5,16,17].

Anomalie parodontali.
Numerosi studi precedenti indicano che la prevalenza della malattia parodontale negli individui con Sindrome di Down è molto elevata.
Il problema principale a riguardo è l'estrema rapidità con la quale il processo patologico progredisce una volta instauratosi, specie negli individui più giovani.
Tale peculiarità è stata notata anche nella dentizione decidua.
Le cattive condizioni orali spesso riscontrate in questi pazienti, e, di conseguenza, l'accumulo di importanti livelli di placca batterica, non spiegano, da sole, la gravità della suddetta condizione.
I fattori chiamati in causa in questo caso sono i seguenti: alterata morfologia dei capillari sanguiferi, alterata composizione del tessuto connettivo, alterata anatomia dentale, alterata risposta immunitaria[18].

Alterazioni interessanti il palato.
La riduzione di altezza, lunghezza e profondità, la forma ogivale, l'insufficienza del palato molle e la schisi completa e incompleta, la uvuloschisi (figura 4) sono aspetti che possono manifestarsi nei soggetti trisomici 21 con discreta frequenza a causa del fatto che lo sviluppo del terzo medio della faccia risulta incompleto, o comunque meno completo rispetto a quello della mandibola[19].

4. Uvuloschisi.

Alterazioni riguardanti labbra e lingua.
L'ipotonia dei muscoli orbicolari, dei muscoli masticatori nonché della lingua, insieme alla tipica macroglossia (figure 5-6) (per alcuni dovuta a uno scarso drenaggio linfatico, per altri a un'insufficiente ampiezza del cavo orale) sono responsabili di almeno tre aspetti di frequentissimo riscontro nei soggetti con Sindrome di Down, ovvero la difficoltà nell'articolazione del linguaggio, la respirazione orale, nonché il contribuire
a una tipica e nota espressione facciale.
Altre manifestazioni minori e asintomatiche sono rappresentate dalla lingua a carta geografica e dalla presenza di depressioni a livello dei margini linguali dovute alla pressione esercitata dalla lingua stessa sulle superfici linguali e palatali degli elementi dentari[20].

> ***Essere all'avanguardia con gli ultimi ritrovati della scienza e della tecnica comporta solo più costi o anche maggiori opportunità?***

Anomalie occlusali.
Malocclusioni dentali, disgnazie e parafunzioni sono riscontrate con una frequenza molto elevata nei soggetti con Sindrome di Down.
In particolare, le alterazioni che presentano maggior prevalenza sono: cross bite posteriore, overjet mandibolare e prognatismo.
Lo scopo del presente lavoro è stato quello

5-6. Macroglossia.

di valutare la prevalenza di patologie e alterazioni anatomiche riguardanti nello specifico l'apparato stomatognatico in una coorte di soggetti affetti dalla Sindrome di Down, correlando i più significativi dati risultanti dalle nostre analisi con quelli derivanti dalla letteratura internazionale.

Materiali e metodi

Lo studio in questione comprende 153 casi (104 maschi e 49 femmine) di età compresa fra i 4 e i 48 anni (di cui 34 di età compresa tra i 4 e i 14 anni; 102 tra i 15 e i 44 anni; 17 di età superiore ai 44 anni). I soggetti sono giunti all'attenzione degli Autori per problematiche di natura odontostomatologica.

Essi infatti necessitavano di un approccio multidisciplinare (prestazioni di tipo conservativo, parodontale, chirurgico, ortodontico), che è stato loro fornito nell'ambito di due strutture particolarmente attente e sensibili a tutto ciò che riguarda la vita e le problematiche dei pazienti diversamente abili (Dipartimento di Odontostomatologia e Chirurgia, Università degli Studi di Bari; Calabrodental S.r.l., struttura convenzionata Regione Calabria).

Previa autorizzazione scritta dei tutori dei pazienti, gli Autori hanno dunque proceduto alla raccolta dei dati anamnestici, alla realizzazione degli esami obiettivi intra ed extra-orale, e infine all'interpretazione e refertazione delle ortopantomografie dei soggetti inclusi nello studio.

Da un'analisi della letteratura internazionale, gli Autori hanno dunque deciso di soffermare la loro attenzione su nove tra le più frequenti manifestazioni orali della Trisomia del 21, ovvero:

- anomalie occlusali;
- ipodontia;
- manifestazioni parodontali (in particolare, a tal proposito sono stati utilizzati l'Indice di Placca e l'Indice di Sanguinamento, prendendo in considerazione solo i casi in cui era possibile riscontrare livelli uguali o superiori al valore 2 per entrambi gli Indici);
- microdontia;
- macroglossia;
- eruzione dentale ritardata;
- denti conoidi;

- inclusioni dentarie;
- taurodontismo.

La prevalenza delle suddette nove anomalie è stata quindi calcolata nell'ambito del gruppo dei 153 pazienti.
In seguito, gli Autori hanno identificato le due manifestazioni a più elevata prevalenza all'interno del gruppo studio e ne hanno elaborato i dati al fine di approfondirne la trattazione.

Risultati

I dati a disposizione degli Autori sono stati raccolti, analizzati e tradotti in percentuale al fine di esser poi trascritti in due tabelle.
La prima (tabella 1), rappresenta le nove principali manifestazioni orali dagli Autori selezionate, il numero di pazienti presentanti ciascuna delle citate anomalie, nonché la prevalenza delle stesse all'interno del gruppo studio di 153 soggetti con Sindrome di Down.
Le nove anomalie sono citate in ordine decrescente a seconda della percentuale con la quale sono state riscontrate dagli Autori nella coorte considerata.
In ben 120 pazienti su 153 (78,43%) è stato possibile diagnosticare delle anomalie di occlusione, 92 soggetti (60,13%) presentavano un'ipodontia (di severità molto variabile), in 73 soggetti (47,71%) è stata diagnosticata la malattia parodontale, 69 soggetti (45,09%) presentavano macroglossia e 60 (39,21%) microdontia, per 46 soggetti (30,06%) è stato possibile parlare di eruzione ritardata (i pazienti per i quali gli Autori sospettavano tale anomalia sono stati seguiti per un intervallo di tempo necessario a giungere a un valore medio di circa 18 mesi di ritardo nell'eruzione dentaria), 32 soggetti (20,91%) avevano denti conoidi, in 23 casi (15,03%) è stato possibile diagnosticare delle inclusioni dentarie, alcune delle quali hanno richiesto interventi di exodontia o trattamento combinato chirurgico-ortodontico; denti classificati come taurodontici sono infine stati identificati in 18 soggetti (11,76%).
Elaborando i dati con un intervallo di confidenza del 95%, gli Autori asseriscono che le nove anomalie prese in considerazione possono essere individuate nei seguenti intervalli percentuali:

- anomalie occlusali: 71,06-84,66%,
- ipodontia: 51,91-67,95%,
- manifestazioni parodontali: 39,58-55,93%,
- macroglossia: 37,05-53,34%,
- microdontia: 31,43-47,43%,
- eruzione ritardata: 22,92-37,99%,
- denti conoidi: 14,77-28,22%,
- inclusioni: 9,77-21,70%,
- taurodontismo: 7,12-17,95%.

Gli Autori sottolineano che la somma delle percentuali delle prevalenze è superiore a cento (ossia al 100%).
Ciò è dovuto al fatto che più della metà dei soggetti valutati presentavano più di un'anomalia.
Le due manifestazioni identificate con maggiore frequenza nel corso di questo studio sono dunque state le anomalie di occlusione e l'ipodontia.
Nella tabella 2, nell'ambito della prima categoria sono evidenziate, nello specifico, le alterazioni identificate.
Il cross-bite appare dunque ricorrere in ben 105 pazienti trattati, l'overjet mandibolare

TABELLA 1 - **PREVALENZA DI NOVE FRA LE PIÙ FREQUENTI MANIFESTAZIONI ORALI DELLA TRISOMIA DEL 21 NEL GRUPPO STUDIO**

Manifestazione orale	Num. pazienti presentanti l'anomalia	Incidenza di ciascuna alterazione
Anomalie occlusali	120	78,43%
Ipodontia	92	60,13%
Manifestazioni parodontali	73	47,71%
Macroglossia	69	45,09%
Microdontia	60	39,21%
Eruzione ritardata	46	30,6%
Denti conoidi	32	20,91%
Inclusioni	23	15,03%
Taurodontismo	18	11,76%

TABELLA 2 – **ANOMALIE DI OCCLUSIONE E IPODONTIA: LE DUE MANIFESTAZIONI ORALI PIÙ FREQUENTI NEL GRUPPO STUDIO**

Anomalia	Num. Pazienti interessati
ANOMALIE OCCLUSALI	Tot. 120
Cross-bite posteriore	105
Overjet mandibolare	82
Prognatismo	91
IPODONTIA	Tot. 92
Denti interessati	Dentizione decidua incisivi lat. inf.: 14 incisivi lat sup.: 8
Dentizione permanente	molari sup.: 19 molari inf.: 27 secondi prem.sup.: 9 incisivi lat. sup.: 15

> ***Essere all'avanguardia con gli ultimi ritrovati della scienza e della tecnica comporta solo più costi o anche maggiori opportunità?***

in 82 pazienti, infine in 91 soggetti è stato possibile fare diagnosi di prognatismo.
La seconda categoria è l'ipodontia. Essa è stata identificata sia nella dentizione decidua (i denti maggiormente interessati in questo caso sono gli incisivi laterali inferiori), sia in quella permanente (i denti più frequentemente assenti sono risultati i molari inferiori).

Discussione

In accordo con la letteratura internazionale, le manifestazioni orali riscontrate con maggiore frequenza nell'ambito di questo studio sono le anomalie di occlusione e l'ipodontia.
La prevalenza di tali alterazioni risulta essere particolarmente elevata; infatti, la percentuale di pazienti che presentava almeno una delle due anomalie è pari all'86%. Altrettanto degne di nota risultano le percentuali corrispondenti alla frequenza con cui le altre manifestazioni prese in considerazione sono state diagnosticate nel gruppo studio. Gli Autori ricordano, a tal proposito, che trattasi appunto delle manifestazioni più ricorrenti, come già indicato dalla maggior parte dei precedenti studi sull'argomento.
Nell'ambito delle due categorie evidenziate nella tabella 2, i dati risultano, anche in questo caso, del tutto concordanti con quelli evinti dagli studi realizzati in passato.
Gli Autori sottolineano che i dati riportati nel manoscritto fanno riferimento a soggetti rivoltisi al Servizio Sanitario Nazionale.
Questi ultimi, dunque, necessitavano già di trattamento al momento del reclutamento per lo studio in questione.
Tale specifico aspetto rappresenta una "limitazione" dello studio, in quanto i pazienti inclusi non possono essere considerati completamente rappresentativi della "popolazione generale".

Conclusioni

In conclusione, la presenza di anomalie odontostomatologiche nei pazienti con Sindrome di Down risulta piuttosto importante. Degno di nota è il fatto che la percentuale dei soggetti che presentava almeno una delle nove alterazioni prese in considerazione è pari al 93%.
I risultati del nostro studio ci inducono, infine, a sottolineare l'importanza della prevenzione e del controllo in ambito stomatologico nella categoria di pazienti presa in considerazione, vista l'elevata frequenza con cui tali anomalie si verificano.

Ringraziamento
- Università degli studi di Bari, Dipartimento di Odontostomatologia e Chirurgia.
- Calabrodental S.r.l.

Corrispondenza
Francesco Inchingolo
Piazza Giulio Cesare - Policlinico
70124 - Bari
f.inchingolo@tin.it - f.inchingolo@doc.uniba.it
Tel. 00390805593343 - Infoline 00393312111104
Fax 00390883347794

© RIPRODUZIONE RISERVATA

bibliografia

1. Russell PJ. Genetica. Edises; III Edizione. 1998.

2. Bishop J, Huether CA, Torfs C, Lorey F, Deddens J. Epidemiologic study of Down syndrome in a racially diverse California population, 1989-1991. Am J Epidemiol 1997;145(2):134-47.

3. Aït Yahya-Graison E, Aubert J, Dauphinot L, Rivals I, Prieur M, Golfier G, Rossier J, Personnaz L, Creau N, Bléhaut H, Robin S, Delabar JM, Potier MC. Classification of human chromosome 21 gene-expression variations in Down syndrome: impact on disease phenotypes. Am J Hum Genet 2007;81(3):475-91. Epub 2007 Jul 19.

4. Dutta S, Nandagopal K, Gangopadhyay PK, Mukhopadhyay K. Molecular aspects of Down syndrome. Indian Pediatr 2005;42(4):339-44.

5. de Moraes MEL, de Moraes LC, Dotto GN, Dotto PP, de Araùjo dos Santos LR. Dental anomalies in patients with down syndrome. Brazilian Dental Journal 2007. Vol. 18. No. 4.

6. Russell BG, Kjaer I. Tooth agenesis in Down Syndrome. Am J Med Geney 1995;55:466-71.

7. Larmour CJ, Mossey PA, Thind BS, Forgie AH, Stirrups DR. Hypodontia: a retrospective review of prevalence and etiology. Part I. Quintessence Int 2005;36: 263-270.

8. Wilson MD. Special considerations for patients with Down Syndrome. ODA J 1994;184:24-5.

9. Acerbi AG, de Freitas C, de Magalhães MH. Prevalence of numeric anomalies in the permanent dentition of patients with Down syndrome. Sec Care Dentist 2001. 21(2):75-8.

10. Cawson RA, Zinnie WH, Barrett AW, Wright JM. Patologia orale. III Edizione, Roma; 2001.

11. Jaspers M. Taurodontism in the Down Syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1981;51:632-6.

12. Towsend GC. Dental crown variants in children and young adults with Down syndrome. Acta Odontol Pedat Doc 1986;7:35-9.

13. Shapira J, Chaushu S, Becker A. Prevalence of tooth transposition, third molar agenesis, and maxillary canine impaction in individuals with Down syndrome. Angle Orthod 2000;70(4):290-6.

14. Seagriff-Curtin P, Pugliese S, Romer M. Dental consideration for individuals with Down syndrome. N Y State Dent J 2006;72(2):33-5.

15. Ondarza AJL, Blanco R, Valenzuela C. The sequenze of eruption of permanent dentition in a Chilean sample with Down sindrome. Arch Biol 1993;38:85-9.

16. Shapira J, Stabholz A, Schurr D, Sela MN, Mann J. Caries levels, Streptococcus *mutant counts, salivary pH and periodontal treatment needs of adult Down syndrome patients. Special Care Dentistry 1991;11:248-51.*

17. Lee SR, Kwon HK, Song KB, Choi YH. Dental caries and salivary immunoglobunin a in Down syndrome children. J Paediatr Child Health 2004;40:530-533.

18. Temtamy SA., Aboul-Ezz EH, El-Hadidi SM, Soliman NA, Solima M. Oral manifestations and histochemical studies of the gingiva in Down syndrome. J Egypt Public Health Assoc 1994;69(3-4):305-26.

19. Skrinjaric T, Glavina D, Jukic J. Palatal and dental arch morphology in Down syndrome. Coll Antropol 2004;28:841-847.

20. Scully C. Down syndrome: aspects of dental care. J Dent 1976;4:167-74.