

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
**Corso di Laurea Magistrale in Medicina e  
Chirurgia**

Dipartimento di Medicina Direttore:

Prof. Roberto Vettor

UOC Chirurgia Maxillo-facciale

Direttore: Prof. Fusetti Stefano

**TESI DI LAUREA**

TRATTAMENTO CHIRURGICO PAZIENTE SPECIFICO  
NELLA CHIRURGIA DELLE CRANIOSINOSTOSI

Relatore: Prof. Stefano Fusetti

Studentessa: Caterina Barrella

Correlatori: Dott. Luca Sedran e

Matricola: 1128495

Dott.ssa Valentina Baro

Anno accademico 2021/2022

# INDICE

## Riassunto

### 1. Introduzione

- 1.1 Definizione di craniosinostosi
- 1.2 Classificazione
- 1.3 Epidemiologia
- 1.4 Diagnosi e gestione clinica iniziale
- 1.5 Trattamento chirurgico

### 2. Scopo dello studio

### 3. Materiali e metodi

- 3.1 Disegno dello studio
- 3.2 Prima valutazione del paziente
- 3.3 Acquisizione della documentazione radiografica
- 3.4 Seconda valutazione
- 3.5 Scansione dei modelli in gesso
- 3.6 Elaborazione dei dati TC, analisi cefalometrica e VSP
- 3.7 Realizzazione virtuale dei dispositivi individuali
- 3.8 Produzione dei dispositivi individuali
- 3.9 Trattamento dei dispositivi prima dell'intervento
- 3.10 Intervento chirurgico
- 3.11 Management del paziente nel postoperatorio e acquisizione dell'imaging
- 3.12 Analisi dei dati

## 4. Risultati

## 5. Discussione

### 5.1 VSP

### 5.2 Imaging preoperatorio

### 5.3 Impianti

### 5.4 Contributi della pianificazione chirurgica virtuale e limiti

### 5.5 Analisi di accuratezza

## 6. Conclusione

## 7. Bibliografia

## RIASSUNTO

**Introduzione:** la pianificazione chirurgica virtuale rappresenta un presidio largamente utilizzato in chirurgia ortognatica e nelle complesse ricostruzioni del distretto cranio-maxillo-facciale. Al giorno d'oggi, il suo utilizzo sta divenendo sempre più diffuso anche nell'ambito delle craniosinostosi, la pianificazione chirurgica virtuale offre infatti numerose possibilità in questo contesto: consente di condurre simulazioni delle osteotomie e degli spostamenti ossei da eseguire, di costruire delle dime di taglio su misura per il paziente, così come degli impianti customizzati. Nel contesto delle craniosinostosi, l'utilizzo della chirurgia assistita da computer consente di ridurre la durata dell'atto operatorio, al contempo di migliorare il risultato estetico individuale e di ridurre le perdite ematiche intraoperatorie.

**Scopo:** l'obiettivo del presente studio è di analizzare l'utilità e i vantaggi offerti dalla pianificazione chirurgica virtuale nel trattamento chirurgico delle craniosinostosi, confrontando tale approccio con il trattamento standard. Inoltre, altro obiettivo dello studio è quello di condurre un'analisi di accuratezza circa il riposizionamento delle ossa della volta cranica, con il trasferimento delle informazioni provenienti dal VSP.

**Materiali e metodi:** il lavoro si configura come uno studio pilota unicentrico e prevede il confronto di due coorti storiche di pazienti affetti da craniosinostosi, alla prima coorte afferiscono pazienti che sono stati trattati mediante rimodellamento cranico tradizionale con tecnica chirurgica aperta, alla seconda coorte appartiene invece un paziente, il cui trattamento ha previsto l'esecuzione di una pianificazione chirurgica virtuale, la costruzione di dime di taglio e di impianti su misura per il paziente. Per valutare l'accuratezza del riposizionamento, nel paziente afferente alla seconda coorte, è stata condotta un'analisi di accuratezza, basata sull'analisi vettoriale di superficie.

**Risultati:** nello studio sono stati arruolati 16 pazienti, di cui 11 maschi (69%) e 5 femmine (31%), l'età media della popolazione in esame era di 14,81 mesi, di questi pazienti 10 hanno ricevuto diagnosi di scafocefalia, 2 di craniosinostosi complessa, 2 di craniosinostosi sindromica, 1 di trigonocefalia, 1 di plagiocefalia. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento di rimodellamento cranico, dei 16 pazienti presi in esame, 15 afferiscono alla prima coorte e sono andati incontro ad intervento di ricostruzione cranica aperto, mentre un paziente, afferente alla seconda coorte, è stato sottoposto ad una pianificazione chirurgica virtuale preoperatoria. Sono stati confrontati i tempi operatori e

le possibili complicanze. Per quanto riguarda il paziente afferente alla seconda coorte sono stati analizzati i risultati delle analisi vettoriali.

**Discussione:** l'esiguità del numero di pazienti analizzati non consente di ottenere risultati affidabili, tuttavia, basandosi anche su dati provenienti dalla letteratura, possiamo affermare che la pianificazione chirurgica virtuale offre dei vantaggi nella chirurgia delle craniosinostosi, in quanto consente di pianificare le osteotomie e di riconfigurare le ossa calvariali per ottenere il risultato estetico desiderato, inoltre, dal momento che la pianificazione è svolta durante la fase preoperatoria, si riduce il tempo operatorio e quindi il tempo in cui il paziente è esposto all'anestesia e ad i suoi potenziali effetti collaterali, si è poi osservata una riduzione delle perdite ematiche intraoperatorie e quindi della necessità di ricorrere ad emotrasfusioni.

La valutazione del risultato nel rimodellamento cranico di pazienti affetti da craniosinostosi è una questione ancora aperta, in quanto non sono stati concordati dei parametri oggettivi per la valutazione del risultato postoperatorio, in termini di miglioramento della morfologia cranica. La pianificazione chirurgica virtuale, con il supporto dell'imaging postoperatorio, consente di condurre analisi di accuratezza chirurgica, mediante analisi vettoriale di superficie; questo permette di confrontare i risultati chirurgici ottenuti in modo oggettivo e affidabile.

**Conclusioni:** l'applicazione della pianificazione chirurgica virtuale all'ambito delle craniosinostosi è recente, trova indicazione in particolare in quei casi di craniosinostosi complesse e sindromiche, nonché ai casi di plagiocefalia in cui risulti necessario effettuare avanzamento fronto-orbitario. Non trova invece applicazione ai casi di scafocefalia, nei quali il rimodellamento cranico aperto rappresenta ancora la tecnica raccomandata.

Sebbene ulteriori studi siano necessari, per condurre analisi statistiche e per valutare più approfonditamente l'accuratezza del risultato chirurgico, le informazioni provenienti dalla letteratura, riguardo l'applicazione della pianificazione chirurgica virtuale al trattamento delle craniosinostosi risultano incoraggianti.

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 Definizione di craniosinostosi

La craniosinostosi è un'anomalia dello sviluppo craniofacciale, che determina una alterazione della fisiologica conformazione cranica e un alterato sviluppo encefalico.

La causa principale della craniosinostosi è la chiusura prematura di una o più suture craniche. Di solito si verifica come una condizione isolata, ma può anche essere associata ad altre malformazioni come parte di sindromi complesse.

La craniosinostosi è un'anomalia dello sviluppo che si verifica come conseguenza di una fusione anormale e non fisiologica di una o più suture craniche. In un neonato, le ossa membranose della volta cranica sono separate dalle suture intermedie. Tale disposizione consente al cranio del bambino di passare più facilmente attraverso il canale del parto e consente la crescita compensatoria del cranio durante la crescita encefalica.

Quando una o più suture vanno incontro a prematura fusione, la crescita compensatoria inizia perpendicolarmente alle suture pervie, per consentire la crescita encefalica, che avviene nella direzione di minor resistenza. Da ciò risulta lo sviluppo di un cranio di forma anomala e, nei casi più gravi, un aumento della pressione intracranica (ICP), nonché disfunzioni sensoriali, respiratorie e neurologiche.

## 1.2 Classificazione

La craniosinostosi può essere classificata secondo diverse classificazioni basate sul meccanismo sottostante la patologia, sulla presenza di altri disturbi o sul numero di suture andate incontro a fusione. Le craniosinostosi primarie sono causate da un difetto primario dell'ossificazione.

D'altra parte, la craniosinostosi secondaria è il risultato di malattie sistemiche come disfunzioni ematologiche o metaboliche (rachitismo e ipotiroidismo). La craniosinostosi secondaria può anche svilupparsi nei neonati affetti da microcefalia, a causa di un fallimento della crescita cerebrale o in seguito al posizionamento di shunt in bambini affetti da idrocefalia.

Inoltre, la craniosinostosi può essere classificata in sindromica, come parte della sindrome di Apert, di Crouzon o di Pfeiffer o, più comunemente, come craniosinostosi non sindromica, che si sviluppa come un disturbo isolato.

La craniosinostosi semplice è un termine usato quando una sola sutura si fonde prematuramente, mentre la craniosinostosi complessa descrive una fusione prematura di più suture.

In base a quale sutura va incontro a fusione prematura le craniosinostosi semplici prendono diverso nome.

- Scafocefalia: forma di craniosinostosi in cui si verifica la prematura fusione della sutura sagittale. È comunemente osservata nei neonati prematuri. La testa assume una forma tipicamente allungata nella direzione antero-posteriore e accorciata nella direzione bilaterale. In alcuni bambini sono presenti bozze frontali e può essere palpata una salienza in corrispondenza della sutura sagittale. I maschi sono più frequentemente colpiti rispetto alle femmine, con un rapporto di 3,5:1. L'indice cefalico è ridotto (rapporto tra massima larghezza trasversa e la massima lunghezza antero-posteriore). I normogrammi per l'indice cefalico sono uno strumento per la valutazione della severità della scafocefalia.

Sfortunatamente l'indice cefalico consente di condurre misurazioni solo bidimensionali del cranio.

- Plagiocefalia anteriore: è il risultato di una fusione prematura di una metà della sutura coronale. Sul lato interessato, la fronte è appiattita a causa della crescita arrestata e i margini sopraorbitari più alti formano un segno caratteristico alle radiografie, noto come segno di arlecchino. Sul lato opposto, la fronte viene spinta in avanti. Ulteriori risultati includono guance piatte sul lato della sinostosi e deviazione del setto nasale verso il lato normale. È più comune nelle femmine che nei maschi (rapporto 2: 1). Nel caso in cui la fusione prematura sia bicoronale, la condizione è chiamata brachicefalia. Qui, la testa è in genere più corta e più larga.
- Plagiocefalia posteriore: è una sinostosi lambdoide unilaterale. Si può osservare la presenza di bozza frontale e occipitale controlateralmente al lato coinvolto. L'orecchio omolaterale e la mastoide possono essere spostati verso il basso. Nella maggior parte dei casi, l'orecchio è anche spostato nella direzione anteroposteriore. Clinicamente, la forma della testa dall'alto può assomigliare a un trapezio.
- Trigonocefalia: è il risultato di una fusione prematura della sutura metopica. La parte posteriore del cranio appare ampia, mentre la fronte risulta stretta e appuntita, quest'ultima se vista dall'alto appare di forma triangolare. Le orbite sono anormalmente vicine tra loro (ipotelorismo).
- Brachicefalia: è una sinostosi coronale bilaterale. Come risultato della fusione prematura della sutura coronale, il cranio risulta corto. La fronte e l'occipite sono appiattiti, l'osso frontale è prominente e allungato in direzione verticale. Le orbite sono anormalmente separate (ipertelorismo) e la malformazione di Arlecchino delle orbite è visibile alle radiografie.

La craniosinostosi può manifestarsi nel contesto di una sindrome congenita che presenta altre manifestazioni, tra le craniosinostosi sindromiche possiamo distinguere:

- **Sindrome di Muenke:** patologia a trasmissione autosomica dominante, costituisce la più comune tra le craniosinostosi sindromiche (incidenza pari a 1: 30.000). È causata dalla sostituzione di una prolina con un'arginina a livello dell'amminoacido 250 nel gene FGFR3. I pazienti generalmente presentano il coinvolgimento della sutura coronale (bilaterale > unilaterale), ritardo dello sviluppo e perdita neurosensoriale dell'udito, oltre a lieve ipoplasia medio-facciale, palato ad arco alto, e ipertelorismo. La sindrome di Muenke ha una notevole variabilità fenotipica dalla sinostosi coronale alla pan-sinostosi senza suture. La coalizione tarsale è una caratteristica distinta della sindrome di Muenke, come evidenziato dalla sua descrizione occasionale come "craniosinostosi coronale con brachidattilia e coalizione carpale / tarsale".
- **Sindrome di Saethre-Chotzen:** condizione a trasmissione AD dovuta alla mutazione del gene TWIST, caratterizzata dalla presenza di craniosinostosi (spesso del tipo brachicefalia), brachidattilia, attaccatura dei capelli bassa e palato ad arco alto con occasionale schisi palatale.
- **Sindrome di Crouzon:** è una condizione a trasmissione AD con penetranza completa ed espressività variabile, in cui si osserva la mutazione del gene FGFR2. Coinvolge frequentemente le suture coronali, con conseguente brachicefalia, ma possono essere influenzate più suture. Sebbene la mandibola si sviluppi in modo pressoché normale, l'ipoplasia della regione medio-facciale porta a malocclusione di terza classe. Inoltre, si verifica esoftalmo a causa della diminuzione del volume osseo dell'orbita. L'intelligenza è generalmente normale se i pazienti sono gestiti correttamente.
- **Sindrome di Apert:** la maggior parte dei casi si manifesta sporadicamente a causa di mutazioni insorte de novo, sebbene siano stati riportati alcuni casi familiari con trasmissione AD in cui si osserva la

mutazione del gene FGFR2. Il disturbo è caratterizzato da brachicefalia (con conseguente turricefalia) e ipoplasia della regione medio-facciale (con problemi orbitari e dentali associati). La sindrome di Apert è associata a sindattilia simmetrica delle mani e dei piedi e ad altre anomalie scheletriche assiali. I pazienti hanno un palato ad arco elevato che può avere schisi. I difetti della sindrome di Apert sono presenti alla nascita e l'intelligenza può essere compromessa.

- **Sindrome di Pfeifer:** patologia a trasmissione AD in cui si osserva la mutazione del gene FGFR2, caratterizzata da craniosinostosi che coinvolge le suture coronali, dando origine a brachicefalia, sebbene possano essere coinvolte anche le suture sagittale e lambdoide. I pazienti affetti possono avere ipoplasia del volto medio, con problemi orbitari e dentali, associati anche ad allargamento delle dita di mani e piedi.
- **Sindrome di Jackson-Weiss:** patologia a trasmissione AD con elevata penetranza ed espressività variabile, presenta caratteristiche simili alla sindrome di Pfeiffer. La brachicefalia è comune, così come le dita dei piedi anormalmente larghe, i pollici sono tipicamente normali, è comune anche l'ipoplasia medio-facciale.
- **Sindrome di Carpenter:** rara sindrome autosomica recessiva in cui la craniosinostosi può coinvolgere la sutura sagittale, lambdoide e le suture coronali. L'ipoplasia del volto medio, se presente, è generalmente lieve. Altre caratteristiche includono ritardo dello sviluppo, polisindattilia preassiale dei piedi.

Le craniosinostosi secondarie possono verificarsi a causa di eziologie congenite, metaboliche, iatrogene e infettive. Qualunque ne sia la causa, l'encefalo risulta iposviluppato, non riuscendo a guidare la normale crescita dell'osso calvariale, le suture craniche si fondono prematuramente e il cranio rimane spesso microcefalico. I disturbi ematologici (tra cui talassemia, anemia falciforme, policitemia vera) possono anche causare la fusione prematura delle suture craniche. Anomalie craniofacciali iatrogene possono verificarsi in pazienti che ricevono shunt ventricolari nell'infanzia. Nei bambini con suture craniche pervie l'overshunting del CSF può condurre a craniosinostosi indotta da shunt e

microcefalia. Traumi e neoplasie sono cause rare di deformità craniofacciali acquisite.

Oltre a queste presentazioni più comuni di craniosinostosi, esiste un piccolo sottogruppo di pazienti in cui si verifica un pattern complesso di fusione che coinvolge più suture craniche, perciò definite craniosinostosi complesse, non sindromiche, non avendo una sindrome sottostante facilmente identificabile.

Queste forme di craniosinostosi si verificano più raramente, rappresentando meno di 1:20 casi di craniosinostosi osservati.

### 1.3 Epidemiologia

La craniosinostosi è una patologia relativamente comune nella popolazione, si verifica in 1 su 2.000-2.500 nati vivi, come già evidenziato può essere classificata in due grandi categorie, sindromica e non sindromica. La CS sindromica rappresenta circa il 25% dei casi segnalati e può derivare da oltre 180 sindromi monogeniche identificate. Si ipotizza che i restanti casi non sindromici/idiopatici rappresentino un tratto multifattoriale con influenze genetiche e ambientali.

La CS sagittale è la più comune tra le forme non sindromiche, si verifica in circa 1 su 5.000 nascite e costituisce il 40-55% dei casi non sindromici riconosciuti, colpisce prevalentemente il sesso maschile con un rapporto maschio-femmina di 3,5:1,7. La maggior parte dei casi si verifica sporadicamente, mentre si ipotizza che un 6% dei casi sia a trasmissione familiare.

La sinostosi coronale è la seconda CS non sindromica più comune, rappresenta il 20-25% dei casi e si verifica in circa 1 su 10.000 nascite. Si verifica più frequentemente (60-75% dei casi) nelle femmine e ha maggiore probabilità di essere associata ad una sindrome genetica nota o ad una mutazione genetica, si ritiene che la sinostosi coronale non sindromica abbia una forte influenza genetica. Gli studi hanno identificato che l'8-15% dei pazienti con sinostosi coronale non sindromica ha una storia familiare positiva.

Il tasso di incidenza della sinostosi metopica è di circa 1 su 15.000 nascite. Rappresenta circa il 14% dei casi di CS non sindromica e ha un rapporto maschio-femmina di 3,3:1,5. Il 70% dei pazienti con sinostosi metopica ha un'insorgenza isolata senza altre malformazioni cliniche. Inoltre, il 5-10% dei casi di sinostosi metopica non sindromica ha una storia familiare positiva.

La sinostosi lambdoide rappresenta il 3-5% della CS non sindromica. Si verifica approssimativamente in 1 su 33.000 nascite. La genetica è in gran parte sconosciuta, ed è raro avere una storia familiare positiva con sinostosi lambdoide.

Il 5% dei casi di CS non sindromica coinvolge più suture distinte, denominate CS complesse, i pazienti affetti da tale condizione sono predisposti all'insorgenza di ipertensione endocranica, evenienza che si verifica nel 67% dei casi, e il 75% dei pazienti ha una malformazione di Chiari I, inoltre presentano una maggiore incidenza di ritardo dello sviluppo e maggiori probabilità di andare incontro a nuove sinostosi che richiedono ulteriori interventi chirurgici.

La causa precisa, i fattori e i meccanismi molecolari che causano la CS non sindromica non sono completamente compresi, sebbene vi siano prove che i fattori genetici svolgano un ruolo, ciò è suggerito dal più alto tasso di concordanza nei gemelli monozigoti rispetto ai gemelli dizigoti (30 vs 0% nella CS non sindromica sagittale; e 43 vs 5%, nella CS metopica), rischio di recidiva più elevato nelle famiglie colpite. Diversi fattori ambientali sono stati associati anche alla CS sagittale non sindromica, tra cui parità, prematurità, vincolo intrauterino e tabagismo materno o uso di droghe. Inoltre, più recentemente, uno studio di associazione genomewide ha identificato loci di suscettibilità vicino a *BMP2* e *BBS9* che possono influenzare lo sviluppo della CS sagittale.

## 1.4 Diagnosi e gestione clinica iniziale

Tipicamente la diagnosi di craniosinostosi è clinica e avviene comunemente nel primo anno di vita.

La valutazione clinica è volta a determinare:

- se è presente una craniosinostosi,
- se ci sono caratteristiche aggiuntive che suggeriscono una sindrome associata,
- se è necessaria una gestione urgente o si può optare per una gestione elettiva.

Come prima cosa si procede con un'attenta anamnesi personale e familiare, per determinare l'eziologia della craniosinostosi, l'attenzione si concentra sulla storia familiare, se ci sono stati altri casi di craniosinostosi, sull'esposizione prenatale a teratogeni e sull'evidenza di vincoli intrauterini dovuti a gravidanze multiple, primiparità, posizione fetale anormale o oligoidramnios. L'anamnesi deve includere anche la ricerca di complicazioni della gravidanza e le tappe di sviluppo raggiunte durante la prima infanzia.

L'esame clinico è una parte importante in cui si cercano segni tipici, in particolare possibili anomalie congenite (ad esempio, un pollice largo e deviato radialmente nella sindrome di Pfeiffer o sindattilia nella sindrome di Apert), caratteristiche dismorfiche del viso (iper o ipotelorismo, ipoplasia del midface, asimmetria, posizione, forma e dimensione delle orecchie), la forma del cranio in tutte le direzioni, la misurazione della circonferenza cranica per il calcolo dell'indice cefalico (il rapporto tra larghezza massima e lunghezza massima del cranio). Devono essere valutate anche eventuali creste suturali, vasi sanguigni prominenti sul cuoio capelluto, nonché, dimensioni, forma e tensione delle fontanelle.

Per valutare l'ipertensione intracranica, l'esame oftalmologico è di grande importanza. Nei casi con aumento dell'ICP, il papilledema è spesso presente. Quando si valutano le conseguenze funzionali della condizione, le informazioni

cliniche più importanti includono possibili ostruzioni delle vie aeree, difficoltà di alimentazione, protezione degli occhi e segni di aumento dell'ICP.

Sebbene la diagnosi di craniosinostosi in molti casi possa essere fatta con la sola valutazione clinica, è frequente il ricorso a tecniche di imaging per la conferma diagnostica, specialmente quando è previsto un trattamento chirurgico.

La diagnosi e il trattamento della craniosinostosi nell'ultimo decennio sono migliorati grazie all'introduzione di nuove e diverse tecniche. L'uso della tomografia computerizzata tridimensionale (TC 3D) consente una migliore visione del cranio.

La tomografia computerizzata (TC) con ricostruzione tridimensionale (3D) è considerata l'imaging più completo e accurato per porre diagnosi di craniosinostosi. Con questo metodo, tutte le suture possono essere valutate e si può quindi stabilire se risultano pervie. Inoltre, la scansione TC consente di stabilire se sussistono anomalie strutturali encefaliche (ad esempio ventricolomegalia, agenesia del corpo calloso e asimmetrie craniocerebrali). Tuttavia, a causa del rischio associato all'esposizione alle radiazioni, questo metodo diagnostico deve essere utilizzato con attenzione.

Rispetto alla TC, la radiografia semplice è meno accurata nella visualizzazione delle suture craniche. È tuttavia un metodo economico nei neonati con un basso rischio di craniosinostosi. Uno dei suoi vantaggi è che l'anestesia generale non è richiesta.

La risonanza magnetica (MRI) è un'ottima tecnica per la valutazione dell'encefalo, seppur meno accurata nella visualizzazione delle suture craniche rispetto alla TC. Generalmente, la risonanza magnetica è riservata ai pazienti in cui la TC rivela anomalie cerebrali. Inoltre, è un'importante modalità di imaging in combinazione con l'esame ecografico (US), specialmente nei neonati con sospette anomalie intracraniche e complicanze associate alla craniosinostosi (cioè craniosinostosi sindromica).

L'ultrasonografia è una tecnica di imaging veloce da usare, a basso costo, che non espone il paziente a radiazioni e può essere svolta in assenza di sedazione, d'altro canto ha il limite di essere una tecnica fortemente operatore dipendente. In ogni caso l'US è una tecnica applicabile solo a quei pazienti che presentano le fontanelle aperte. L'ecografia standard delle suture calvariali, in assenza di altre malformazioni craniofacciali, può essere un approccio utile per raggiungere la diagnosi di craniosinostosi semplice e non sindromica in utero. Un importante vantaggio dell'ecografia è la possibilità di visualizzare le suture craniche e seguirne lo sviluppo ad ogni esame, inoltre consente di misurare il cranio e una o più suture fuse prematuramente. In mani esperte, l'ecografia può essere considerata una tecnica di imaging affidabile quanto la TC. La diagnosi è possibile dopo il primo trimestre di gravidanza.

## 1.5 Trattamento chirurgico

Una volta raggiunta la diagnosi di craniosinostosi si procede generalmente con il trattamento chirurgico elettivo, con l'obiettivo di restituire una morfologia più armoniosa alla volta cranica; tuttavia, in alcuni casi possono presentarsi complicanze, tra cui l'incremento della pressione intracranica, che rendono necessario il ricorso all'intervento chirurgico in urgenza.

Analogamente alle cause sottostanti e alle caratteristiche cliniche, anche il trattamento delle craniosinostosi è molto eterogeneo. La maggior parte delle forme semplici e non sindromiche possono essere trattate elettivamente. Al contrario, alcuni casi di craniosinostosi sindromica richiedono intervento chirurgico in urgenza. Nei casi più gravi, l'attenzione si concentra sul mantenimento della pervietà delle vie aeree, sul supporto nutrizionale, sulla protezione degli occhi e sul mantenimento di una normale pressione intracranica.

Attualmente la tecnica chirurgica maggiormente utilizzata è la ricostruzione calvariale aperta. Tale approccio comporta la rimozione, il rimodellamento e il riposizionamento delle porzioni deformate della convessità ossea, nonché la rimozione della sutura andata incontro a fusione.

La procedura operatoria varia in base alla craniosinostosi e, quindi, in base alla sutura andata incontro a prematura fusione. Ad esempio, il trattamento chirurgico della scafocefalia prevede l'esecuzione di un'incisione bicoronale, l'esposizione della sutura sagittale e la sua conseguente asportazione, tecnica denominata suturectomia, in seguito si procede con l'esecuzione di osteotomie di espansione a livello parieto-temporale.

In caso di plagiocefalia e di oxicefalia, in cui si verifica l'ossificazione prematura emicoronale o della completa sutura coronale, l'intervento consiste in un avanzamento fronto-orbitale bilaterale standard con osteotomie di espansione, tale procedura può essere svolta in presenza o meno di un bandeau fronto-orbitale, vengono inoltre performate più osteotomie fronto-parietali di espansione.

L'intervento ha una durata variabile, in base alla patologia di base, al paziente e all'esperienza dell'equipe chirurgica, in ogni caso spesso possono presentarsi complicanze intraoperatorie, tra cui le perdite ematiche, che rendono necessario il ricorso ad emotrasfusione.

Nel post-operatorio, il bambino di solito è tenuto in osservazione per la prima notte nell'unità di terapia intensiva, dopodiché trascorre un periodo variabile di 5-7 giorni nel reparto neurochirurgico.

Nel postoperatorio il paziente può sviluppare edema peri-orbitale, che determina una difficoltosa apertura oculare, tuttavia, generalmente l'edema si riassorbe prima della dimissione.

Per ridurre il rischio chirurgico, l'operazione viene generalmente eseguita dopo che il bambino abbia raggiunto i sei mesi di vita. È improbabile che i pazienti affetti da craniosinostosi sperimentino sequele dell'aumento della pressione intracranica prima di allora.

La riparazione craniofacciale aperta continua ad essere il pilastro per la correzione delle craniosinostosi. Tuttavia, i neurochirurghi e i chirurghi maxillo-facciali continuano a dedicare un notevole ammontare di tempo operatorio a rimodellare e riconfigurare la volta cranica nell'inseguimento della simmetria. Questo può essere uno sforzo impegnativo ed è in gran parte dipendente dall'esperienza chirurgica, dal giudizio intraoperatorio, e dall'abilità tecnica.

Negli ultimi anni grazie ai miglioramenti che ci sono stati nelle tecniche di imaging, con il supporto della tomografia computerizzata e con le ricostruzioni tridimensionali, è stato possibile sfruttare, anche nel trattamento delle craniosinostosi, la pianificazione chirurgica virtuale.

La progettazione e la produzione assistita da computer (CAD/CAM) possono fornire una piattaforma, per ottimizzare la pianificazione preoperatoria e l'esecuzione intraoperatoria, nella chirurgia delle craniosinostosi a cielo aperto. Attraverso la pianificazione chirurgica virtuale (VSP), le osteotomie sono progettate e le ossa calvariali sono riconfigurate per ottenere l'aspetto della volta cranica desiderato. Le guide di taglio e sagomatura sono prodotte per la trasformazione del piano virtuale in realtà.

L'imaging 3D è un prerequisito fondamentale per la chirurgia assistita da computer, la ricostruzione tridimensionale fornisce eccellenti informazioni sull'anatomia ossea del cranio e facilita la pianificazione chirurgica in presenza di deformità craniofacciali complesse. Dal 1990, la chirurgia assistita da computer (CAS) ha continuato a svilupparsi, ed è un approccio consolidato nella chirurgia della testa e del collo.

L'uso delle informazioni provenienti dalla TC per studiare l'anatomia preoperatoria e quella postoperatoria dei pazienti con craniosinostosi è stato descritto per la prima volta da Marsh e Vannier (1987).

Le prime applicazioni della progettazione assistita da computer nello sviluppo di guide di taglio e successiva riconfigurazione sono state descritte nel 2013 (Seruya et al., 2013; Steinbacher, 2015).

L'accuratezza dell'imaging 3D è un fattore importante nella chirurgia assistita da computer. Negli adulti, le scansioni TC con uno spessore della fetta compreso tra 0,3 e 1,0 mm vengono utilizzate per soddisfare l'intero flusso di lavoro della chirurgia assistita da computer, compresa la produzione di patient specific implants (Gander et al., 2015a, 2015b).

L'esperienza nella progettazione assistita da computer (CAD) e nella produzione assistita da computer (CAM) influenza direttamente la progettazione di impianti riassorbibili specifici per il paziente.

Sono disponibili diversi materiali biodegradabili che vengono utilizzati abitualmente nella chirurgia cranio-maxillo-facciale. L'uso della placcatura metallica è in declino a causa di svantaggi, quali la migrazione transcranica dell'impianto e la palpabilità. Tra gli impianti biodegradabili, PDLLA e acido polilattico-co-glicolico (PLGA) sono i più comunemente usati e sono stati studiati in modo esaustivo. I materiali e i prodotti di degradazione dell'idrolisi possono indurre reazioni da corpi estranei.

La fissazione interna con piastre e viti o perni riassorbibili rappresenta il gold standard, nel trattamento chirurgico della craniosinostosi. Gli impianti 3D di forma individuale realizzati in materiale riassorbibile sono disponibili in commercio dal 2016.

La sovrapposizione delle immagini TC postoperatorie con la TC preoperatoria consente la visualizzazione della posizione appropriata del PSI riassorbibile in termini di contrasto con il progetto elaborato con tecnica assistita da computer. L'applicazione di PSI riassorbibili al riassetto di un impianto di osteosintesi può far risparmiare tempo e può anche consentire una maggiore complessità delle osteotomie.

## 2. SCOPO DELLO STUDIO

Il principale obiettivo dello studio è quello di analizzare l'applicazione della pianificazione chirurgica virtuale e degli impianti specifici per il paziente al trattamento chirurgico di pazienti affetti da craniosinostosi, confrontando tale approccio con lo standard precedente, che prevede lo svolgimento del rimodellamento cranico aperto senza l'utilizzo di dime di taglio.

Negli ultimi anni la chirurgia assistita da computer ha trovato un utilizzo sempre più ampio nella chirurgia cranio-maxillo-facciale. Le sue principali applicazioni sono: chirurgia ortognatica, osteotomie e riposizionamenti zigomatici, lembi liberi di fibula.

L'applicazione della CAS nel trattamento chirurgico delle craniosinostosi è assolutamente recente.

Con questo studio ci proponiamo di valutare l'utilità della chirurgia assistita da computer nei casi di malformazioni craniofacciali del tipo craniosinostosi.

La pianificazione chirurgica virtuale (VSP) può ridurre i tempi operatori e quindi l'esposizione all'anestesia, inoltre può ridurre le perdite ematiche intraoperatorie, che spesso complicano gli interventi open, richiedendo il ricorso a trasfusioni di emazie concentrate.

Altro scopo dello studio è di condurre un'analisi di accuratezza, riguardo il riposizionamento delle ossa della volta cranica con il trasferimento delle informazioni provenienti dal VSP, è stata quindi condotta un'analisi vettoriale di superficie.

## 3. MATERIALI E METODI

### 3.1 Disegno dello studio

Il lavoro si configura come uno studio pilota unicentrico di tipo retrospettivo che ha coinvolto le Unità Operative Complesse di Neurochirurgia e di Chirurgia Maxillo-Facciale del Policlinico Universitario di Padova.

Lo studio ha preso in considerazione due coorti di pazienti che hanno ricevuto diagnosi di craniosinostosi, sono stati analizzati pazienti con diagnosi di craniosinostosi semplice, complessa e sindromica.

Sono stati valutati per l'eleggibilità allo studio 19 pazienti, di questi 3 sono stati esclusi perché non rispettavano i criteri di inclusione, i restanti pazienti sono stati divisi in due coorti in base al tipo di intervento a cui sono stati sottoposti.

- Alla prima coorte afferiscono 15 pazienti che sono stati sottoposti ad intervento di rimodellamento cranico con tecnica open standard, tra questi 10 pazienti hanno ricevuto diagnosi di scafocefalia, 1 paziente di trigonocefalia, 1 paziente ha ricevuto diagnosi di craniosinostosi sindromica, 2 di craniosinostosi complessa e 1 paziente ha ricevuto diagnosi di plagiocefalia.
- Alla seconda coorte afferisce 1 paziente che ha ricevuto diagnosi di craniosinostosi sindromica (sindrome di Crouzon); il paziente è stato sottoposto ad intervento programmato previa pianificazione chirurgica virtuale, durante l'intervento sono state utilizzate delle dime di taglio e degli impianti custom made.

I criteri di inclusione allo studio sono stati:

- Diagnosi di craniosinostosi posta sulla base di dati clinico-radiologici, che necessitasse di intervento chirurgico per la presenza di complicanze (ipertensione endocranica) o per fini estetici.
- Età del paziente
- Registrazione del consenso informato
- Presenza di visite di controllo neurochirurgico postoperatorio per la valutazione del risultato estetico

Mentre i criteri di esclusione sono stati:

- Diagnosi di plagiocefalia posizionale, condizione benigna che non richiede intervento di correzione
- Presenza di controindicazioni anestesologiche all'intervento chirurgico

### 3.2 Prima valutazione del paziente

Tutti i pazienti hanno eseguito una valutazione preliminare presso gli ambulatori della UOC di neurochirurgia dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Durante la valutazione sono state eseguite:

- Accurata anamnesi
- Esame obiettivo con valutazione del dismorfismo cranio-facciale, valutazione della presenza di cresta ossea e misurazione della CC.
- Discussione con i genitori del paziente riguardo la possibilità di intraprendere un iter chirurgico per la correzione del difetto.
- Consegna dell'impegnativa per lo svolgimento di una TC del distretto cranio-facciale
- Valutazione anestesologica (in quanto la TC viene svolta in sedazione)
- Acquisizione del consenso informato alla partecipazione allo studio

### 3.3 Acquisizione della documentazione radiografica

Tra i pazienti afferenti alla prima coorte undici sono stati sottoposti a TC del distretto craniofaciale con ricostruzioni tridimensionali, per confermare la diagnosi di craniosinostosi, il cui sospetto era stato posto su base clinica, o sulla base delle informazioni di ecografie svolte in epoca prenatale. Due pazienti sono stati inoltre sottoposti a RMN di approfondimento e ad angio-RM per la valutazione del circolo cerebrale, un paziente affetto da malformazione di Chiari tipo 1 ha ricevuto diagnosi mediante l'esecuzione di RMN, tecnica utilizzata anche per la diagnosi di craniosinostosi di un altro paziente.

Per quanto riguarda i pazienti afferenti alla seconda coorte il protocollo ha previsto la pianificazione chirurgica assistita da computer, che inizia con l'acquisizione di tomografia computerizzata (TC) ad alta risoluzione del distretto craniofaciale, è stata richiesta l'acquisizione di immagini con slices di spessore minori di 1 mm. Le immagini vengono ricostruite con una matrice di almeno 512x512 pixel. Le singole immagini vengono convertite in Formato DICOM (digital imaging and communications in medicine) e inoltrate a Medical Modeling Inc (Golden, CO) o Materialise (Leuven, Belgio) per la ricostruzione tridimensionale (3D).

Si tiene quindi una teleconferenza su Internet, ospitata da GoToMeeting tra i gruppi di neurochirurgia, di chirurgia maxillo-facciale e di ingegneria biomedica, che permette di discutere riguardo la manipolazione virtuale preoperatoria del paziente 3D CT con modifiche e feedback in tempo reale.

### 3.4 Seconda valutazione del paziente

Durante la seconda valutazione, tutti i pazienti sono stati sottoposti a:

- Raccolta della documentazione fotografica
- Accertamenti preoperatori
- Valutazione anestesiologicala

Il paziente afferente alla seconda coorte, il cui trattamento ha previsto lo svolgimento della pianificazione chirurgica virtuale, è stato inoltre sottoposto a:

- Raccolta delle informazioni cliniche necessarie al VSP. Il primo operatore ha effettuato valutazioni riguardanti l'estetica e le proporzioni facciali riportando le informazioni in un apposito modulo preformato utilizzato in corso di VSP;
- Raccolta e catalogazione dei modelli in gesso;
- Raccolta e catalogazione dei file DICOM ottenuti da CT;

### 3.5 Scansione dei modelli in gesso

Il protocollo prevede la scansione dei modelli in gesso dei pazienti; per tale scopo è stato utilizzato uno scanner digitale 3Shape R1000 (Copenaghen, Danimarca), ottenendo dati in formato STL (Stereo Lithography interface format).

Il primo campo di applicazione della CAS sono stati i modelli stereolitografici, ottenuti tramite stampa 3D.

La ricostruzione utilizza una scansione TC DICOM, innanzitutto, Mimics 19.0® software (Materialise, Lovanio, Belgio) trasferisce i dati da DICOM in un formato 3D. Quindi le informazioni 3D vengono stampate in un dispositivo in poliammide. È possibile ottenere un risultato affidabile, che consente un'analisi molto accurata della malformazione. Questi modelli stereolitografici si possono utilizzare per simulare le osteotomie che devono essere eseguite sul paziente, per costruire delle dime di taglio e degli impianti paziente-specifici.

### 3.6 Elaborazione dei dati TC e VSP

A questo punto i dati DICOM derivanti dall'acquisizione TC dei pazienti afferenti alla seconda coorte, e i file STL ottenuti dalla scansione dei modelli in gesso, sono stati inviati con posta certificata all'azienda DePuy Synthes TRUMATCH Solutions© (Leuven, Belgio).

Con la collaborazione dei loro ingegneri, utilizzando il software DPS PROPLAN CMF® (Leuven, Belgio), i dati DICOM sono stati trasformati in file STL.

Mediante “surface best fit technique” i file STL dei modelli in gesso sono stati registrati con il file STL ottenuto dai dati DICOM, in modo da creare un modello tridimensionale accurato dello scheletro facciale.

In web-meeting con gli ingegneri, sotto supervisione del chirurgo, è stata eseguita un'analisi cefalometrica digitale tridimensionale.

Durante la fase preoperatoria, il chirurgo lavora fianco a fianco con l'ingegnere clinico, utilizzando il software CMF Planner3.0® (Materialise, Leuven, Belgio).

In questa fase preoperatoria è possibile simulare la procedura chirurgica, basandosi su un modello 3D virtuale appositamente progettato per ogni paziente.

Gli ingegneri clinici progettano le varie osteotomie virtuali e il riposizionamento seguendo le indicazioni del chirurgo. Il chirurgo può quindi visualizzare le osteotomie (angoli di taglio, dimensioni di resezione), il riposizionamento osseo e il risultato finale atteso.

Dopo tutti questi studi preliminari, si svolge una simulazione per stabilire il posizionamento delle future osteotomie. (fase 1)

Nel caso trattato, dopo aver eseguito l'analisi cefalometrica digitale tridimensionale per la programmazione degli spostamenti ossei, sono state pianificate le osteotomie, in particolare si pianifica l'osteotomia frontale, in corrispondenza della sutura coronale andata incontro a fusione, in seguito vengono pianificate le osteotomie in corrispondenza delle suture fronto-zigomatiche bilateralmente e della sutura fronto-nasale. A questo punto è stato

possibile pianificare la mobilitazione del complesso fronto-orbitario, determinandone la nuova posizione. Il software definisce la nuova posizione del bandeau e della fronte.

### 3.7 Realizzazione virtuale dei dispositivi individuali

Nello studio da noi condotto il paziente sottoposto a pianificazione chirurgica virtuale risulta affetto da sindrome di Crouzon, con precoce saldatura della sutura coronale e aspetto turricefalico del cranio, per cui la realizzazione delle dime di taglio individuali ha previsto la progettazione di un bandeau sopraorbitario, di un bandeau frontale e l'elaborazione del piano di taglio.

Una volta eseguita la simulazione chirurgica, la fase successiva è quella di costruire le guide di taglio e di riposizionamento. (fase 2) Questa fase utilizza il software 3-matic-11.0® (Materialise, Leuven, Belgio).

Ancora una volta, con l'aiuto degli ingegneri clinici, il primo compito è quello di calcolare una guida di taglio molto precisa che verrà utilizzata dal chirurgo come primo passo durante l'intervento chirurgico.

In secondo luogo, il software aggrega le varie parti del cranio che devono essere rimosse seguendo le istruzioni della fase 1, creando così una guida al riposizionamento che tenga conto delle forme delle nuove parti ossee e delle rispettive nuove posizioni.

Una guida al riposizionamento agisce come una struttura esterna che tiene insieme tutte le parti del nuovo cranio come un puzzle. La guida esterna viene fissata sulle parti rimanenti del cranio originale. Questa fase è la più importante, in quanto assicura la precisione del risultato finale.

Il protocollo di realizzazione delle guide di taglio prevede:

- Identificazione della posizione di n viti per lato per la fissazione della placca di osteosintesi,
- Progettazione di una dima di taglio frontale e di una dima sopraorbitaria custom made per l'intervento di avanzamento fronto-orbitario, entrambe costituite di poliamide,
- Progettazione virtuale di placche distanziatrici in Titanio inerte e biocompatibile,
- Progettazione di placche e viti riassorbibili custom made.

### 3.8 Produzione dei dispositivi individuali

Una volta terminata la fase di progettazione virtuale delle dime di taglio e delle placche specifiche per il paziente, il virtual surgical planning viene inviato all'azienda DePuy Synthes TRUMATCH solutions (Leuven, Belgio), per la produzione dei dispositivi. Il processo è avvenuto con tecnologia CAM, mediante l'utilizzo di stampante 3D e sintetizzatore laser.

Una volta prodotti i dispositivi sono stati inviati all'unità operativa di neurochirurgia dell'Azienda Ospedaliera di Padova con posta certificata.

### 3.9 Trattamento dei dispositivi prima dell'intervento

Il giorno precedente all'intervento chirurgico i dispositivi sono stati fotografati e sottoposti a sterilizzazione come da indicazioni della ditta produttrice.

### 3.10 Intervento chirurgico

Tutti gli interventi sono stati eseguiti in regime di anestesia generale con intubazione rino-tracheale, tranne il paziente afferente alla seconda coorte, intubato da cannula tracheostomica.

In tutti i casi è stata svolta un'accurata emostasi

L'operazione prevede il posizionamento del paziente disteso supino sul letto operatorio, con una leggera posizione di Trendelenburg inversa. La volta cranica è accessibile attraverso un'incisione coronale standard e una dissezione subgaleale, che viene eseguita avendo cura di preservare il pericranio.

I pazienti afferenti alla prima coorte sono stati sottoposti ad intervento di cranioplastica e rimodellamento cranico, il processo decisionale non si è basato sul virtual surgical planning, ma è stato applicato il tradizionale approccio decisionale intraoperatorio, basato sull'esperienza e sul giudizio estetico del chirurgo.

- I pazienti affetti da scafocefalia (10) sono stati sottoposti ad intervento di cranioplastica, che ha previsto l'esecuzione di un'incisione cutanea curvilinea, posteriormente alla sutura coronale, successivo scollamento anteriore e posteriore dei lembi cutanei, che sono stati fissati mediante fili. Viene quindi evidenziata la fusione della sutura sagittale, che viene asportata mediante craniotomo. Inoltre, mediante craniotomo vengono confezionate le osteotomie e i lembi craniotomici parietali e occipitali bilateralmente, si asportano quattro lembi, che vengono distratti per favorire l'acquisizione di una morfologia cranica più rotondeggiante.
- Un paziente affetto da craniosinostosi complessa, avente aspetto plagiocefalico, per prematura fusione delle suture coronale e lambdoide sinistra, è stato sottoposto ad intervento di cranioplastica, tale intervento ha previsto l'esecuzione di incisione bicoronarica a zig-zag, ribaltamento dei lembi cutanei e della galea, esposizione della volta cranica, si reperta

l'assente rappresentazione della sutura coronarica sinistra, l'osso parietale appare assottigliato e presenta soluzioni di continuo attraverso cui ernia la dura madre. Si procede alla craniotomia parietale con rimozione di opercolo, il tavolato interno è improntato da solchi e avvallamenti. Si espande postero-medialmente la craniectomia fino al seno sagittale. Si prepara il volet sopraorbitario sinistro fissato con placche riassorbibili, si riposizionano gli opercoli frontali fissati anteriormente con placche, viene fissato con placche riassorbibili al temporale.

- Un altro paziente affetto da craniosinostosi complessa, con saldatura precoce delle suture metopica, coronale e sagittale, il pz viene sottoposto ad intervento di rimodellamento cranico, che ha previsto l'esecuzione di lembo bicoronarico a zig-zag, ribaltamento del lembo anteriore fino ad esporre il margine sopraorbitario e il nasion, stessa manovra viene eseguita per ribaltare il lembo posteriore. Viene identificata la cresta ossea in corrispondenza della sutura sagittale e della sutura coronarica. Viene eseguito un foro di trapano paramediano destro, davanti alla sutura coronarica. Si procede con suturectomia sagittale e coronarica, osteotomie parietali, è stata confezionata una craniotomia frontale bilaterale. È stata poi eseguita una osteotomia fronto-orbitaria bilaterale di circa 1,5cm fissata centralmente/inferiormente con placca riassorbibile a 2 fori con 2 viti riassorbibili da 4mm, superiormente e lateralmente con fili da osso. Si modella l'osso frontale che viene poggiato e fissato con punti di sutura.
- Una paziente affetta da malformazione di Chiari 1 è stata sottoposta ad intervento chirurgico di decompressione della fossa cranica posteriore, mediante craniectomia suboccipitale e laminectomia di C1.
- Una paziente affetta da plagiocefalia è stata sottoposta ad intervento di rimodellamento cranico, l'intervento ha previsto l'esecuzione di un accesso bicoronale, con scheletrizzazione fino alle cornici orbitarie superiori, alla glabella e alle suture fronto-zigomatiche. Si procede con la craniotomia a fresa e creazione del volet frontale, inoltre viene creato un bandeau comprendente le cornici orbitarie superiori, la glabella e parte del temporale. Il bandeau viene modellato al banco e in seguito fissato nella

posizione desiderata mediante l'utilizzo di placche e viti riassorbibili, anche il volet frontale viene modellato al banco, riposizionato e fissato nella posizione desiderata mediante l'applicazione di placche e viti riassorbibili.

- Una paziente affetta da trigonocefalia con prematura fusione della sutura metopica è stata sottoposta ad intervento di rimodellamento cranico, che ha previsto l'esecuzione di un lembo bicoronarico a zig-zag, si ribalta il lembo anteriore, fino ad esporre il margine sovra-orbitario e il nasion, stessa manovra per ribaltare il lembo posteriore, si identifica la cresta ossea in corrispondenza della sutura metopica, si esegue quindi foro di trapano paramediale, si confeziona craniotomia frontale bilaterale. Il CMF esegue osteotomie fronto-orbitarie, a livello della cornice orbitaria superiore, laterale e in regione glabellare. Il bandeau viene modellato a banco e posizionato mediante placche e viti riassorbibili. L'osso frontale viene appoggiato e fissato con punti di sutura.

Il paziente afferente alla seconda coorte risulta affetto da craniosinostosi in sindrome di Crouzon, con aspetto del cranio acrobrachicefalico per precoce saldatura delle suture coronali, presenta inoltre iposviluppo facciale, con ipoplasia mascellare e ridotto sviluppo orbitario.

Per tale condizione il paziente è stato sottoposto inizialmente ad un intervento di cranioplastica e rimodellamento cranico che ha previsto l'asportazione della sutura coronale, con preservazione della fontanella anteriore, craniectomia occipito-parietale per ridurre la compressione esercitata sull'encefalo, osteotomia frontale, al davanti della fontanella e rimozione di bandeau; questo primo intervento è stato svolto affidandosi all'esperienza e al giudizio estetico del chirurgo, non ha dunque previsto lo svolgimento di un virtual surgical planning e l'utilizzo di impianti custom made.

Nonostante l'ampia apertura delle suture craniche colpite, pochi mesi dopo l'intervento si è verificata una progressiva ri-ossificazione del cranio, riportando il paziente allo stato preoperatorio, soprattutto nella regione frontale, con un grave esoftalmo associato con frequente lussazione spontanea dei bulbi oculari. Per tale

ragione dopo circa otto mesi dal primo intervento il paziente è stato sottoposto ad un secondo intervento di avanzamento del bandeau fronto-orbitario fissato con placche e viti riassorbibili; anche questo intervento non ha previsto l'esecuzione di VSP.

A distanza di circa tre anni dal primo intervento si è osservata una progressiva ri-ossificazione, in particolare a livello della regione frontale, infraorbitaria e sopraorbitaria, che hanno richiesto un ulteriore intervento. Si è deciso di procedere con una pianificazione chirurgica virtuale (VPS) con modelli di posizionamento per ottenere un risultato migliore, basato su una pianificazione preoperatoria più accurata, riducendo così al minimo i possibili errori intraoperatori dovuti al giudizio estetico del chirurgo.

L'intervento ha previsto la riapertura dell'incisione coronarica con bisturi e monopolare, ribaltamento in avanti del lembo cutaneo, esposizione dell'osso frontale e della metà superiore dell'orbita, lateralmente esposizione delle suture zigomatico-frontale e medialmente esposizione della sutura naso-frontale. Si procede con il posizionamento della dima di taglio ricercando un adattamento univoco alla superficie ossea e la sua stabilizzazione mediante viti in titanio (1,55 mm di diametro) di lunghezza idonea allo spessore osseo individuato dallo studio preoperatorio, sfruttando i fori deputati. Esecuzione, secondo l'inclinazione determinata dalle guide angolate presenti sulla dima, dei fori prestabiliti e necessari per la successiva fissazione della placca di sintesi finale. Dopo l'apposizione della dima di taglio frontale custom-made con viti in titanio si eseguono osteotomie con piezoelettrico. A questo punto si rimuovono le viti e la dima per completare l'osteotomia frontale. Si posiziona dunque la dima di taglio sopraorbitaria e si procede all'esecuzione delle osteotomie, successivamente si rimuovono le viti e la dima per completare le osteotomie. Si riposizionano quindi le ossa fronto-orbitarie mediante l'apposizione di placchette distanziatrici custom-made come da planning preoperatorio, le ossa vengono fissate con placche e viti riassorbibili, si può procedere dunque alla rimozione delle placchette distanziatrici.

### 3.11 Management del paziente e imaging postoperatorio

Il trattamento postoperatorio ha previsto la somministrazione di terapia antibiotica, mediante l'utilizzo di ampicillina+sulbactam, o amoxicillina+acido clavulanico, o cefazolina, inoltre è stata somministrata un'adeguata terapia antidolorifica con paracetamolo associato a tramadolo o, in alcuni casi a morfina cloridrato; a tutti i pazienti è stata somministrata elettrolitica equilibrata pediatrica per via endovenosa, per la reintegrazione di fluidi, elettroliti e per dare un apporto calorico (dose giornaliera 500ml), è stata impostata un'adeguata protezione gastrica.

Alla dimissione sono state fornite ai genitori dei pazienti indicazioni circa la terapia domiciliare e istruzioni comportamentali. È stata inoltre consegnata l'impegnativa per la prima visita di controllo, da svolgere circa 7 giorni dopo la dimissione, presso la UOC di Neurochirurgia dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Durante la prima visita di controllo è stata eseguita una medicazione della ferita chirurgica e la rimozione dei punti (nel caso in cui fossero stati utilizzati punti non riassorbibili), i successivi controlli sono stati svolti a circa 14 e 30 giorni dall'intervento, a seguire è stato impostato un controllo a tre e sei mesi e poi un controllo annuale, allo scopo di tenere sotto osservazione lo sviluppo della teca cranica, di valutare il risultato estetico e la completa ossificazione.

Durante l'intervento chirurgico le uniche complicanze che si sono presentate sono state le perdite ematiche, con conseguente anemizzazione, che hanno reso necessario il ricorso ad emotrasfusione di emazie concentrate.

Nel postoperatorio la complicanza più frequente è stata l'insorgenza di edema periorbitario, che è andato in remissione prima della dimissione dei pazienti; alcuni pazienti hanno presentato un rialzo termico, che è stato trattato con paracetamolo; un paziente ha sviluppato un'infezione del sito chirurgico ad un mese di distanza dall'atto operatorio, che ha reso necessario il drenaggio in urgenza in sala operatoria; un paziente ha presentato iperglicemia trattata con soluzione fisiologica in infusione a 50 ml/h; un paziente ha sviluppato ipotensione

e ipokaliemia, trattate rispettivamente con infusione di dopamina 5mg/kg/min e sciroppo di KCl.

Il paziente sottoposto ad intervento previa pianificazione chirurgica virtuale non ha presentato perdite ematiche che richiedessero il ricorso ad emotrasfusione, tuttavia nel postoperatorio ha presentato l'insorgenza di edema periorbitario con esoftalmo, emorragie subcongiuntivali e cornea esposta (maggiormente a sinistra che a destra), condizioni per cui è stato valutato dagli oculisti; inoltre ad una TC di controllo postoperatoria si è osservata la presenza di una raccolta fluida in sede frontale, al di sotto del lembo chirurgico; tale raccolta è stata drenata con aspirazione di 100cc di liquido siero-ematico. Alla successiva TC di controllo, svolta a tre giorni dall'intervento la raccolta risultava in remissione.

Il paziente sottoposto a virtual surgical planning ha svolto una TC a distanza di circa 6 mesi dall'intervento chirurgico, allo scopo di svolgere un'analisi di accuratezza, i cui risultati sono analizzati nel successivo paragrafo.

### 3.12 Analisi dei dati

Nello studio che presentiamo è stata condotta un'analisi di accuratezza, analizzando il file ottenuto dalla sovrapposizione del planning chirurgico e della TC postoperatoria; per condurre tale analisi dei dati è stata utilizzata un'analisi vettoriale di superficie.

Il protocollo di analisi prevede:

- a. *Produzione del file STL da dati DICOM.* Per la produzione di file STL a partire da file DICOM ottenuti da CT post-operatorie è stato utilizzato il Software VGstudio MAX 2.1® (Heidelberg, Germania) prodotto da Volume Graphics© (Heidelberg, Germania). Dopo aver importato il data set desiderato, è stato impostato un valore soglia di 550.00 HU; inoltre, sono stati impostati dimensioni dei triangoli formanti le mesh tali da ridurre il più possibile l'errore cordale. È stato quindi possibile esportare il file "STL post-op.";
- b. *Raccolta del file "STL planning".* I file STL prodotti dal software PROPLAN CMF® (Leuven, Belgio) sono stati inviati dagli ingegneri dell'azienda DePuy Synthes TRUMATCH Solutions© (Leuven, Belgio) tramite posta certificata.
- c. *Pulizia dei file ottenuti.* I file "STL post-op." e i file "STL planning" del paziente sono stati importati nel software Geomagic Studio® (Geomagic, Morrisville, NC, USA) con cui è stata condotta la successiva analisi di accuratezza. Una prima modifica delle mesh è avvenuta mediante specifica funzione "Mesh Doctor" che consente di eliminare imperfezioni delle mesh dovute ad artefatti metallici; in secondo luogo, sono state eliminate dalle mesh regioni anatomiche non analizzabili nello studio in questione: colonna cervicale, osso ioide, cranio posteriormente: tali operazioni sono fondamentali per ottenere una sovrapposizione ottimale;
- d. *Creazione di sistema di riferimento in "STL planning".* Attraverso uno specifico tool del software è stato possibile orientare l'oggetto "STL planning" in funzione di tre assi di riferimento ortogonali tra loro.

- e. *Prima sovrapposizione.* Grazie alla funzione allineamento, è stato possibile effettuare una sovrapposizione “surface best fit” tra il file “STL planned” e il file “STL post-op.”. In particolar modo, è stato effettuato un primo grossolano allineamento operatore dipendente basato su sedi non trattate chirurgicamente. A tale allineamento è seguito un secondo allineamento “globale” delle due mesh, automatico. Al fine di ottenere una sovrapposizione ottimale è stato necessario:
- Effettuare CT pre e postoperatoria con identiche impostazioni per quanto riguarda dimensione delle slices e mV;
  - Produrre STL con identici valori soglia, identici errori cordali, identico protocollo di pulizia;
  - Eseguire sovrapposizioni basate su sole superfici esterne delle sedi non interessate dall’intervento;
- f. *Segmentazione del file postoperatorio.* Il protocollo prevede quindi la segmentazione del file “STL post-op.” ad ottenere l’oggetto bandeau frontale e bandeau sopraorbitario; Le placche chirurgiche di osteosintesi inoltre sono state rimosse da apposita funzione del programma: tale aspetto è importante in particolare per non creare un errore nella stima della surface to surface distance, successivamente calcolata.
- g. *Seconda sovrapposizione.* L’oggetto segmentato viene quindi sovrapposto con l’oggetto “STL planning”; la sovrapposizione avviene con lo stesso protocollo utilizzato nella prima sovrapposizione, cioè con un iniziale allineamento manuale, cui segue un secondo allineamento globale.
- h. *Matrice di roto-traslazione.* Lo spostamento cui l’oggetto segmentato è sottoposto in seguito alla sovrapposizione viene descritto dal software attraverso una matrice di roto traslazione: questa contiene valori numerici che esprimono le componenti di traslazione dello spostamento (componente trasversale X, componente di profondità Y, componente di verticalità Z) e le componenti di rotazione dello spostamento (pitch, roll e yaw espressi rispettivamente con  $x^\circ$ ,  $y^\circ$  e  $z^\circ$ ).
- i. *Distance map.* Geomagic Studio® (Geomagic, Morrisville, NC, USA) consente di esprimere graficamente la surface to surface distance della

seconda sovrapposizione attraverso una distance map, ovvero una mappa in cui sono riportati graficamente i valori di distanza tra le due mesh.

## 4. RISULTATI

Nello studio sono stati arruolati 16 pazienti il cui quadro di craniosinostosi ha richiesto un intervento chirurgico di rimodellamento cranico. I dati clinico-anagrafici dei pazienti sono riportati nella tabella **TAB. 1**. I pazienti da 1 a 15 sono stati trattati con l'intervento chirurgico open standard, mentre il paziente 16 è stato sottoposto a virtual surgical planning, l'intervento ha previsto l'utilizzo di dime di taglio customizzate e di impianti elaborati su misura per il paziente.

Anche nelle tabelle successive si mantiene la stessa numerazione per i pazienti.

L'età media della popolazione in esame è di 14,81 mesi, di cui 11 maschi (69%) e 5 femmine (31%), non sono state riportate comorbidità sistemiche, 10 pazienti presentavano una scafocefalia (63%), 2 pazienti presentavano un quadro di craniosinostosi complessa (13%), 1 paziente presentava una plagiocefalia (6%), 1 paziente presentava un quadro di trigonocefalia (6%) e 2 pazienti presentavano un quadro di craniosinostosi sindromica (13%), rispettivamente una paziente presentava una malformazione di Chiari di tipo I e un altro paziente una sindrome di Crouzon.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad intervento di rimodellamento cranio-facciale, che ha previsto la suturectomia della sutura prematuramente saldata, nei pazienti da 1 a 15 l'intervento è stato svolto affidandosi all'esperienza e al giudizio estetico del chirurgo, mentre per quanto riguarda il paziente 16 sono state sfruttate delle dime di taglio custom made.

pz.	età	sexso	comorbidità	craniosinostosi
1	88 mesi	F	No	malformazione di chiari I
2	5 mesi	M	No	scafocefalia
3	8 mesi	M	No	scafocefalia
4	9 mesi	M	No	scafocefalia
5	7 mesi	F	No	scafocefalia
6	5 mesi	M	No	plagiocefalia
7	6 mesi	M	No	scafocefalia
8	6 mesi	M	No	scafocefalia
9	7 mesi	M	No	craniosinostosi complessa
10	7 mesi	F	No	trigonocefalia
11	9 mesi	M	No	scafocefalia
12	11 mesi	M	No	scafocefalia
13	6 mesi	F	No	scafocefalia
14	11 mesi	F	No	plagiocefalia
15	6 mesi	M	No	scafocefalia
16	46 mesi	M	No	sindrome di Crouzon

**TAB. 1** *caratteristiche cliniche ed anagrafiche della popolazione*

A seguire abbiamo analizzato la durata dell'intervento, il tempo di degenza e la presenza di complicanze intraoperatorie, i dati sono riassunti nella tabella **TAB. 2**.

La durata media dell'intervento è stata di 185 minuti.

Si sono presentate complicanze intraoperatorie in 12 pazienti, in particolare in corso di intervento i pazienti sono andati incontro a perdite ematiche e anemizzazione che hanno richiesto il ricorso ad emotrasfusione.

La durata media della degenza è stata di  $6 \pm 1$  giorni.

pz	tempo chirurgico	complicanze	tempo di degenza
1	135 minuti	No	6 giorni
2	60 minuti	No	5 giorni
3	135 minuti	Si	5 giorni
4	210 minuti	Si	7 giorni
5	130 minuti	Si	7 giorni
6	330 minuti	Si	7 giorni
7	105 minuti	Si	5 giorni
8	60 minuti	Si	6 giorni
9	375 minuti	Si	7 giorni
10	300 minuti	Si	6 giorni
11	105 minuti	No	7 giorni
12	105 minuti	Si	4 giorni
13	105 minuti	Si	4 giorni
14	280 minuti	Si	6 giorni
15	70 minuti	Si	5 giorni
16	450 minuti	No	18 giorni

**TAB. 2** *Intervento e degenza*

Per quanto riguarda il paziente 16, il cui intervento ha previsto una programmazione mediante virtual surgical planning, abbiamo analizzato i dati riguardanti la surface-to-surface distance della prima sovrapposizione; sono state registrate tra loro le sedi delle STL non interessate a spostamenti chirurgici.

Si evidenzia una buona efficacia nelle sovrapposizioni, i valori delle componenti vettoriali ottenuti mediante analisi vettoriale di superficie sono X: -0,23; Y: 0,74; Z: -0,26.

Va sottolineato il fatto che le componenti vettoriali di traslazione o rotazione possono presentare valori negativi o positivi: i primi esprimono una correzione deficitaria rispetto alla posizione pianificata, i secondi esprimono invece un eccesso di correzione.

## 5 DISCUSSIONE

### 5.1 VSP

Negli ultimi anni le tecnologie tridimensionali e il virtual surgical planning stanno riscuotendo sempre maggior interesse; le tecniche di computer assisted surgery e VSP sono state applicate inizialmente alla chirurgia ortognatica, ma già a partire dal 1996 si è iniziata a considerare la loro applicazione all'ambito delle craniosinostosi.

Il rimodellamento craniofacciale mediante tecnica chirurgica open continua ad essere il pilastro per la correzione delle craniosinostosi. Nonostante i miglioramenti che ci sono stati negli ultimi tre decenni i chirurghi continuano a dover dedicare una notevole quantità tempo operatorio alla pianificazione, modellazione e riconfigurazione della volta cranica con l'obiettivo di restituirle la simmetria. Questo sforzo può essere impegnativo e dipende in gran parte dall'esperienza del chirurgo, dal giudizio intraoperatorio, e dall'abilità tecnica.

Al giorno d'oggi l'introduzione della pianificazione chirurgica virtuale (VSP) consente di pianificare le osteotomie e di riconfigurare le ossa calvariali per ottenere il risultato estetico desiderato. Tale processo è consentito dalla costruzione di guide di taglio e sagomatura prodotte per la trasformazione del piano virtuale in realtà.

Grazie all'introduzione del virtual surgical planning è possibile pianificare le osteotomie e gli spostamenti dei segmenti cranici in un setting preoperatorio, risparmiando dunque tempo durante l'atto operatorio.

La CAS è uno strumento che può essere utilizzato nella maggior parte dei casi di craniosinostosi, non trova tuttavia indicazione nei casi di scafocefalia, in cui si verifica la prematura fusione della sutura sagittale, malformazione che viene operata mediante craniectomia, tecnica che attualmente continua ad essere il gold standard terapeutico.

Valutando la letteratura si evince come, la computer assisted surgery trovi indicazione in caso di craniosinostosi, che necessitino di interventi di avanzamento fronto-orbitario, come in caso di plagiocefalia, o in quadri di craniosinostosi sindromica e complessa, o ancora, per trattare le sequele della craniosinostosi negli adulti.

La CAS non è un presidio necessario e obbligatorio per il trattamento chirurgico delle craniosinostosi. Tuttavia, si tratta di uno strumento che permette di calcolare in modo molto preciso le curve ottimali e il posizionamento delle componenti scheletriche, che è unico in termini di precisione e risparmio di tempo.

Dal punto di vista storico, i primi passi verso l'introduzione di un trattamento chirurgico delle craniosinostosi assistito da computer sono stati compiuti nel 1996, da Vander Sloten e colleghi, che hanno proposto per la prima volta l'idea di utilizzare la progettazione assistita da computer (CAD) nella chirurgia delle craniosinostosi. Utilizzando la tecnologia CAD, i dati TC del neurocranio sono stati trasformati in un modello matematico che poteva essere manipolato interattivamente per progettare il piano operatorio.

Nel 2001, Mommaerts et al hanno applicato questo concetto ad un paziente con sinostosi metopica e ad un secondo paziente con sinostosi unicoronale. Utilizzando un database contenente informazioni riguardo le distanze craniche di riferimento, sono state effettuate una serie di prove virtuali allo scopo di sviluppare un piano chirurgico, che consentisse di ridurre al minimo il numero di osteotomie e la necessità di osteosintesi, riducendo quindi anche il tempo operatorio e migliorando il più possibile il risultato estetico.

Nel 2011, Burge e colleghi hanno introdotto l'applicazione della computer assisted manufacturing (CAM) nella prefabbricazione di modelli stabiliti in base all'età del paziente per le procedure di rimodellamento fronto-orbitale in pazienti con craniosinostosi. Sono stati valutati centotré bambini di età compresa tra 8 e 12 mesi, aventi forma cranica normale. Per ogni soggetto è stato generato un modello 3D computerizzato del cranio, creato segmentando le regioni ossee su singole

immagini 2D e ottenendo una rappresentazione volumetrica. Un cranio composito, o "super-cranio" è stato quindi creato da tutti i 103 crani, ciò ha fornito una stima più accurata possibile di come dovesse apparire un normale cranio di bambino.

L'esecuzione di interventi di rimodellamento cranico, con l'utilizzo di tecniche di progettazione chirurgica virtuale, per trattare craniosinostosi semplici, complesse e sindromiche ha mostrato la versatilità e l'utilità di queste tecnologie.

Sulla base dei dati provenienti dalla letteratura, si può affermare che la tecnologia CAD/CAM può offrire diversi vantaggi, tra questi il principale è la riduzione dei tempi operatori, in quanto le fasi che richiedono più tempo durante l'atto operatorio cioè il processo decisionale, che conduce alla progettazione delle osteotomie e alla modellazione cranica, sono spostati alla fase preoperatoria tramite la pianificazione chirurgica virtuale.

Questo elimina la necessità di "scrutare" le osteotomie calvariali e la riconfigurazione durante la fase intraoperatoria, tradizionalmente tali interventi delicati hanno buoni risultati quando eseguiti da chirurghi maxillo-facciali e neurochirurghi esperti. Inoltre, nel contesto accademico, questo può accelerare la curva di apprendimento per i chirurghi più giovani e per i medici in formazione specialistica.

Il Virtual Surgical Planning può ridurre lo stress a cui è sottoposto l'operatore, stress fisiologico che si ripercuote sul paziente, che è causato dal tentativo di formulare rapidamente un piano operatorio, di eseguire le osteotomie e procedere alla modellazione cranica, mentre le perdite ematiche e l'esposizione all'anestesia si accumulano. Infatti, ogni minuto aggiuntivo di intervento chirurgico si traduce in un aumento incrementale del livello di perdite ematiche e verosimilmente anche in una maggiore probabilità di alterato sviluppo cerebrale associato all'anestesia.

Oltretutto, le osteotomie generate dal computer e le dime di taglio, vengono confrontate con le specifiche caratteristiche del paziente e con la sua morfologia cranica, questo consente di ottenere una corrispondenza precisa tra la pianificazione chirurgica virtuale e il risultato reale.

Il VSP consente di eliminare l'irregolarità delle osteotomie eseguite a mano libera, che spesso richiedono la ripetizione dei tagli e l'eliminazione delle sbavature per ottenere bordi ossei più lisci per l'osteosintesi.

## 5.2 Imaging preoperatorio

Alla base della pianificazione chirurgica virtuale e della costruzione di impianti biodegradabili paziente-specifici nelle craniosinostosi vi è la necessità di eseguire uno studio di imaging TC tridimensionale.

L'utilizzo della tomografia computerizzata (TC) nella diagnosi delle craniosinostosi è controverso a causa del rischio associato all'esposizione alle radiazioni ionizzanti (Cerovac et al., 2002; Schweitzer et al., 2012).

Nelle craniosinostosi semplici, in cui si verifica la fusione di una singola sutura, è possibile giungere ad una diagnosi affidabile anche attraverso la sola analisi clinica del paziente (Schweitzer et al., 2012).

Tuttavia, la TC è eseguita in molti centri in tutto il mondo come esame di routine (Furuya et al., 1984) ed è uno strumento diagnostico standard (Panchal e Uttchin, 2003).

Una scansione TC dovrebbe essere eseguita prima di un intervento chirurgico complesso e nei casi in cui sussista un dubbio diagnostico residuo.

Pertanto, la controversia esistente dovrebbe essere rivalutata in vista del valore terapeutico aggiunto della pianificazione chirurgica preoperatoria assistita da computer e dell'utilizzo di impianti su misura per il paziente.

Altro motivo di controversia riguarda la necessità di sottoporre il paziente ad anestesia, trattandosi di un paziente di età pediatrica questa risulta necessaria per l'esecuzione dello studio di imaging, ma non si dimostra scevra da implicazioni negative.

La Food and Drug Administration degli Stati Uniti (FDA) ha richiamato l'attenzione sulle crescenti preoccupazioni relative alla sicurezza dell'anestesia nei bambini e nei neonati e ha tentato di fornire ai medici alcune informazioni utili per la pratica clinica.

A marzo, l'agenzia ha convocato un gruppo di esperti per valutare il crescente ammontare di prove, provenienti da studi sugli animali, le quali suggeriscono che gli agenti anestetici possono determinare un'alterazione dello sviluppo cerebrale, portando a deficit comportamentali e cognitivi di lunga durata, sono stati inoltre analizzati i dati emergenti dagli studi clinici, che suggeriscono che gli anestetici possono essere associati a deficit cognitivi in pazienti pediatrici, portatori di alcune condizioni.

La Risonanza Magnetica (MRI), con sequenze specifiche che consentano la segmentazione dell'osso potrebbe svolgere un ruolo nella valutazione preoperatoria dei pazienti affetti da craniosinostosi.

### 5.3 Impianti

Gli impianti fabbricati su misura per il paziente, vengono elaborati sulla base delle informazioni derivanti dalla pianificazione computer assistita preoperatoria, possono essere in diversi materiali biodegradabili, questi vengono utilizzati abitualmente in interventi di chirurgia cranio-maxillo-facciale.

L'utilizzo di placche in metallo è in calo negli ultimi, a causa dei numerosi svantaggi ad esse connessi, tra cui la migrazione transcranica dell'impianto e la possibilità di percepire le placche al tatto (Imola et al., 2001; Surpure et al., 2001; Weingart et al., 2001).

I materiali biodegradabili più utilizzati nella costruzione degli impianti ricordiamo il PDLLA (poly d, l lactic acid) e PLGA (poly lactic co-glycolic acid), tali materiali sono stati studiati in modo esaustivo.

I materiali e i loro prodotti di degradazione possono indurre delle reazioni da corpo estraneo.

Le placche attualmente disponibili di PDLLA hanno dimostrato delle moderate reazioni infiammatorie da corpo estraneo negli studi condotti sugli animali (Xue et al., 2014).

Il fissaggio interno con placche e viti o perni riassorbibili rappresenta il gold standard, soprattutto nel trattamento chirurgico delle craniosinostosi.

Gli impianti 3D realizzati su misura per il paziente in materiale riassorbibile sono disponibili sul mercato dal 2016.

Per quanto riguarda le placche in materiale metallico, il materiale più utilizzato è il titanio, in quanto è una lega metallica non corrosiva, biocompatibile, relativamente radiotrasparente, con elevata resistenza alla trazione e flessibilità, mentre le reazioni infiammatorie da corpo estraneo sono relativamente poco comuni. Inoltre, si è scoperto che ha il più basso tasso di incidenza di infezione, rispetto a tutti gli altri materiali utilizzati negli interventi di cranioplastica. Non vi è alcun rischio di riassorbimento con il titanio poiché è biologicamente inerte, migliorando così l'esito, a lungo termine, per chi si sottopone a rimodellamento cranico con placche in titanio su misura, come dimostrato dallo studio effettuato di Park et al. e William et al.

Gli impianti in titanio, costruiti su misura per il paziente, sono una delle ultime modalità utilizzate, soprattutto nella cranioplastica pediatrica. Questi impianti in titanio specifici per il paziente, presentano un ottimo allineamento anatomico, quindi forniscono eccellenti risultati estetici.

Park et al. hanno utilizzato degli impianti su misura con una struttura a nido d'alveare, struttura che ha reso gli impianti più leggeri e compatti, riducendo la quantità di materiali richiesti e quindi riducendo al minimo il costo complessivo. Questa particolare struttura a nido d'alveare aiuta l'integrazione con i tessuti, riducendo così il tessuto di infiammazione e le complicanze infettive, peraltro facilita la crescita ossea riducendo la necessità di revisione della cranioplastica. Tuttavia, il principale svantaggio nell'utilizzo di impianti in titanio è l'aumento dei costi iniziali di utilizzo del materiale.

L'utilizzo di impianti riassorbibili, negli interventi di rimodellamento cranio-maxillo-facciale, ha modificato il trattamento chirurgico di bambini affetti da malformazioni craniche, o da lesioni traumatiche della testa. Sebbene l'utilizzo delle placche sia iniziato già da un po' di tempo, queste continuano a migliorare in termini di qualità, flessibilità e facilità di applicazione.

Gli impianti riassorbibili sono composti da acidi poliglicolici e polilattici. Questi acidi sono gli stessi componenti che si trovano nella sutura di Vicryl e sono generalmente considerati sicuri. Il riassorbimento avviene attraverso una reazione di idrolisi.

I recenti progressi nella chirurgia maxillo-facciale sono stati ottenuti anche grazie all'introduzione di impianti composti da materiali riassorbibili. Questi sono particolarmente utili nei pazienti di età pediatrica in cui le ossa craniche sono ancora abbastanza morbide e più adatte a materiali di fissaggio meno rigidi.

Tali impianti sono unici, in quanto le macromolecole utilizzate quando vanno incontro ad idrolisi e dissoluzione non determinano l'attivazione del sistema immunitario, prevenendo reazioni infiammatorie, quindi, il sito di fissazione è reso meno incline alle complicanze infiammatorie e alla formazione di reazioni granulomatoze, che invece si verificano con una certa frequenza nel caso di utilizzo di placche in materiale metallico.

Inoltre, dopo il riassorbimento dell'impianto, non c'è più un sito che possa andare incontro a sovrainfezione.

L'utilizzo dell'acido polilattico ha consentito di aumentare il tempo di riassorbimento, raggiungendo per il sistema di placcatura riassorbibile tempi compresi tra i 12 e i 36 mesi, variabile principalmente in base al rapporto tra i polimeri e in base ai metodi di produzione.

Il riassorbimento avviene per idrolisi, il copolimero viene degradato in acidi lattico e glicolico, ulteriormente degradati in diossido di carbonio e acqua attraverso il ciclo di Krebs.

Gli impianti riassorbibili hanno dimostrato di avere molti vantaggi rispetto alle placche in leghe metalliche e in titanio.

Un vantaggio importante è che non determinano erosione dell'osso sottostante quando utilizzate nei pazienti di età pediatrica. L'erosione è un problema comunemente documentato con le leghe metalliche tradizionali.

Le placche riassorbibili sono vantaggiose anche durante le successive valutazioni di imaging medico, perché una volta riassorbite, non oscurano le scansioni mediante tomografia computerizzata (TC).

## 5.4 Contributi e limiti del VSP

Dall'analisi della letteratura emergono numerose implicazioni riguardo l'utilizzo della chirurgia assistita da computer; il principale contributo di questa tecnica è la possibilità di ottenere una pianificazione precisa delle osteotomie e degli spostamenti ossei da eseguire, nonché la possibilità di progettare degli impianti su misura per il paziente, in tal modo consente una preparazione più accurata dell'intervento chirurgico e una spiegazione più dettagliata del risultato previsto al paziente.

In secondo luogo, durante la fase preoperatoria, più tempo è dedicato alla spiegazione necessaria agli ingegneri clinici per gestire il software Mimic 19.0® (Materialise, Lovanio, Belgio) e per calcolare i luoghi esatti di estrazione e impianto osseo; tuttavia, una volta che gli ingegneri clinici sono stati formati in un

tipo specifico di caso, sono in grado di eseguire il software molto più velocemente per i casi successivi.

Durante l'intervento chirurgico, molto tempo viene risparmiato grazie alla precisione della pianificazione delle fasi chirurgiche da eseguire, svolta nella fase preoperatoria, questo risulta essere un grande vantaggio sia per il gruppo operatorio, che per il paziente.

Il chirurgo può fare affidamento sulla pianificazione chirurgica virtuale, inoltre, le guide di taglio consentono di accelerare e di eseguire osteotomie più accurate, ogni volta che è richiesta la rimozione ossea. Anche il posizionamento osseo è più veloce e più preciso.

Questa combinazione di risparmio di tempo e precisione è un grande vantaggio: i pazienti trascorrono meno tempo in sala operatoria; quindi, sono sottoposti per meno tempo all'anestesia e ai suoi possibili effetti collaterali.

La ricostruzione è più anatomica, in quanto si adatta alla morfologia del singolo paziente; tuttavia, rimane cruciale per il gruppo operatorio prestare attenzione ai tessuti molli. Le simulazioni che possono essere eseguite nella fase preoperatoria di pianificazione chirurgica virtuale sono, per definizione, uno strumento molto flessibile e con un'ampia varietà di usi. Il suo principale limite è che si rivolge unicamente alla struttura ossea, non potendo fornire dati riguardo i tessuti molli.

Un altro limite riguarda l'accuratezza della TC, infatti, per garantire la corretta resa dell'anatomia nel modello 3D: devono essere utilizzate fette infra-millimetriche.

La simulazione è uno strumento flessibile, ma una volta che il piano chirurgico è stato definito e i dispositivi sono stati prodotti, non sono consentite ulteriori modifiche, se qualsiasi modifica viene apportata in modo preoperatorio, i dispositivi non possono essere utilizzati al loro massimo potenziale.

Inoltre, la simulazione si basa su dati acquisiti in un dato momento di tempo; qualsiasi modifica circa l'anatomia del soggetto tra la scansione preoperatoria e l'atto chirurgico aumenta il rischio di non conformità. Per tale motivo deve essere

posta particolare attenzione quando si tratta di pazienti pediatrici ancora in crescita.

Questo è un fattore importante di cui tenere conto al momento della pianificazione chirurgica, in quanto la simulazione, la modellazione e la produzione di dispositivi richiedono almeno due settimane di tempo.

La chirurgia assistita da computer offre anche l'opportunità di utilizzare nuovi approcci per la formazione dei medici in formazione specialistica. Oltre alle solite fotografie e alle scansioni TC visualizzate sulla parete o su uno schermo del computer in sala operatoria, tutte le immagini generate da Mimic 19.0 software (Materialise, Leuven, Belgio) possono essere visualizzate in sala operatoria, dando ai chirurghi e agli specializzandi una visione prospettica accurata delle fasi chirurgiche che saranno attuate.

Più precisamente, le guide di taglio, le placche e le viti in materiale riassorbibile, o in titanio, che verranno utilizzate per riassembleare le componenti craniche possono essere visualizzate in colori diversi, in modo da chiarire quali sono le fasi successive, soprattutto nei casi più complessi.

Un altro importante vantaggio di queste immagini è che vengono evidenziati i vari dettagli che richiedono un'attenzione specifica.

I chirurghi che sfruttano la chirurgia assistita da computer e la pianificazione chirurgica virtuale, spesso considerano il risultato molto impressionante in termini di conformità con il piano iniziale.

Nel complesso, la chirurgia assistita da computer offre infinite possibilità. Una volta che il dialogo con gli ingegneri clinici è stato avviato, tutto diventa possibile: impianti personalizzati, casi complessi, osteotomie di vario tipo.

Da un punto di vista più pragmatico ed economico, la chirurgia assistita da computer riduce i tassi di occupazione della sala operatoria e quindi il costo complessivo della chirurgia.

Tuttavia, è importante considerare il fatto che questa tecnologia porta con sé dei costi finanziari non indifferenti, per cui è necessario rivedere le spese sanitarie, per stabilire se la chirurgia assistita da computer abbia dei costi proibitivi.

Va inoltre sottolineato che la tecnologia CAD/CAM funge da guida piuttosto che da assoluto piano operatorio. I chirurghi devono ancora esercitare il loro giudizio clinico quando si intraprende una ricostruzione della volta cranica, se il piano si discosta dalla realtà, devono essere fluidi e in grado di lavorare al di fuori della pianificazione preoperatoria.

I medici in formazione specialistica devono anche rendersi conto che questa piattaforma integra, ma non sostituisce, i principi alla base del rimodellamento della volta cranica mediante tecnica aperta. Se ci si trasferisce a un'istituzione che non supporta la chirurgia assistita da computer, devono poter contare su metodi "tradizionali" per l'esecuzione della chirurgia della volta cranica.

## 5.5 Analisi di accuratezza

La valutazione del risultato nel rimodellamento cranico di pazienti affetti da craniosinostosi è una questione ancora aperta, come evidenziato da Hankinson et al. I neurochirurghi e i chirurghi maxillo-facciali non hanno ancora concordato dei mezzi oggettivi per la valutazione del risultato postoperatorio, in termini di miglioramento della morfologia cranica. Sarebbe quindi utile, concordare strumenti craniometrici oggettivi per la valutazione degli esiti operatori, che consentano di confrontare le varie tecniche chirurgiche che sono attualmente disponibili.

La categorizzazione di Whittaker è stato il primo sistema ad essere utilizzato da diversi studi per esaminare quantitativamente il risultato. È stato riconosciuto come "l'eccellenza della correzione" sia in definitiva un giudizio estetico soggettivo, a cui contribuiscono sia il chirurgo che il paziente o la famiglia.

La classificazione di Whittaker identifica quattro categorie sulla base del risultato della correzione e sulla necessità o meno di andare incontro ad un intervento di revisione.

- La categoria I include quei pazienti per i quali le revisioni non sono state ritenute opportune o necessarie, dal chirurgo o dal paziente e, quindi, non sono stati eseguiti interventi chirurgici di perfezionamento.
- Nella categoria II, le revisioni del contorno osseo o dei tessuti molli sono auspicabili, indipendentemente dal fatto che siano state eseguite o meno.
- La categoria III comprende pazienti in cui si sono dimostrate necessarie, o sono state eseguite osteotomie alternative o procedure di innesto osseo
- La categoria IV comprende pazienti in cui è stato necessario svolgere una procedura craniofaciale maggiore essenzialmente replicando o aumentando l'estensione rispetto all'intervento chirurgico originale.

Il successivo sviluppo nell'analisi dei risultati è stato l'utilizzo di analisi antropometriche bidimensionali (lineari), la misurazione più comunemente utilizzata è stata l'indice cefalico. Fearon et al., nel loro studio condotto sulle craniosinostosi semplici, hanno utilizzato quattro specifiche misurazioni, nella valutazione del risultato chirurgico, le misurazioni scelte sono quelle che, secondo il parere degli autori, potevano meglio definire le dimensioni della volta cranica in pazienti affetti da craniosinostosi semplice. Queste misurazioni erano: larghezza frontale minima (ft-ft, distanza tra i due punti fronto-temporali), circonferenza cranica (CC), lunghezza cranica massima (g-op, linea retta dalla glabella all'opistocranion) e larghezza cranica massima (eu-eu, distanza in linea retta tra i due euryon, punti localizzati sul parietale).

Tuttavia, è ben documentato come la selezione di punti di riferimento antropometrici incorra in errori, di cui gli autori potrebbero non tenere considerazione, nella loro valutazione finale dei calcoli. Il principale limite delle analisi antropometriche dirette è l'errore inter- e intra-osservatore, ma un altro aspetto da valutare è la difficoltà logistica nell'acquisizione delle misure in un paziente pediatrico giovane e non collaborativo.

In uno studio, Khechoyan e colleghi, hanno messo in luce ulteriori aspetti da valutare nel confronto dei risultati chirurgici, affermano infatti di confrontare la gravità della deformità preoperatoria e il successo della ricostruzione, con i controlli normali. In quanto mettendo a confronto e notando le differenze tra le immagini preoperatorie e quelle postoperatorie, si ignora l'obiettivo chiave dell'intervento chirurgico: la correzione delle deformità craniofacciali e il raggiungimento di un aspetto "normale". A tal fine, il Centre for Image Guided Innovation & Therapeutic Intervention (CIGITI) presso l'Hospital for Sick Children, Toronto, ha creato una grande libreria di TC normative estratte dalle TC di 103 neonati normali, di età compresa tra 8 e 12 mesi. Da questa libreria è stato generato un "super cranio" composito, con un algoritmo computazionale che elimina la necessità dell'utente di stabilire specifici landmarks cranici.

La creazione di questo "super cranio" normativo offre al chirurgo un'opportunità unica, in quanto consente di estrarre informazioni normative specifiche per ogni regione, può quindi guidare la ricostruzione di una specifica regione cranica. Nello studio in questione, sfruttando le informazioni provenienti dal "super-cranio", è stato estratto il bandeau sopra-orbitario normativo e tramite modelli di CAD è stata generata una dima specifica per il paziente, tenendo conto della larghezza bitemporale.

L'utilizzo di dime di taglio specifiche per il paziente consente di condurre studi di analisi dei risultati chirurgici; un modello virtuale delle dime paziente specifiche è stato utilizzato per valutare la sagoma del bandeau sopra-orbitario ricostruito e per quantificare il grado di deformità preoperatorio.

L'area intercorrente tra le due curve viene calcolata (tra la dima e il contorno osseo del bandeau sopra-orbitario).

Il valore di questa AUC in millimetri quadrati serve come surrogato matematico per valutare la concordanza delle sagome delle due curve.

Nello studio condotto da Khechoyan e colleghi, si è osservata una riduzione media dell'AUC, ottenuta confrontando la TC preoperatorio e la TC postoperatoria con il bandeau sopraorbitario normativo virtuale, notevolmente

maggiore nel gruppo trattato con template paziente-specifici, rispetto al gruppo di controllo (no-template).

Recentemente, grazie all'introduzione della tomografia computerizzata, è stato possibile introdurre nuove tecniche di analisi dei risultati, tra cui abbiamo la tecnica di analisi vettoriale 3D, che utilizza un programma chiamato 3DVA per generare rappresentazioni di nuvole di punti cranici utilizzando le scansioni TC importate in formato DICOM, le scansioni TC del distretto cranio-facciale devono essere effettuate prima e dopo l'intervento chirurgico. Questo processo, definito nuvola di punti, è basato su vettori generati automaticamente dal dorso della sella alla superficie cranica della scansione TC.

Ogni nuvola consiste di più di 37.000 punti e può essere orientata in base alle posizioni selezionate dall'utente del dorso sella, del nasion e del vertice.

I dati di ogni cranio sono stati salvati come una matrice di direzioni e magnitudine dei vettori, in modo da definire ciascun punto. Marcus et al. nel loro studio hanno riconosciuto l'importanza del confronto delle differenze di forma pura tra il cranio dei pazienti e i controlli normativi; hanno anche normalizzato tutte le nuvole di punti dei controlli affinché tengano conto delle differenze di dimensioni complessive e di morfologia tra i diversi crani. Questo processo di normalizzazione ha permesso agli autori di concentrarsi sull'analisi di forme pure.

Un istogramma di colore sovrapposto alla nuvola di punti tridimensionale è stato utilizzato per rappresentare la deviazione dalla norma. Uno studio di follow-up dello stesso gruppo ha applicato il metodo quantitativo della nuvola di punti 3D per analizzare la deformità cranica riscontrata in pazienti affetti da craniosinostosi con prematura fusione delle suture metopica e sagittale combinata, validando l'analisi 3D come metodo di analisi della morfologia cranica.

Gli studi TC e tridimensionali di analisi vettoriali sono arrivati molto vicino al raggiungimento di un'analisi quantitativa completa della morfologia cranica, ma presentano ancora tre problemi principali.

- Innanzitutto, per misurare il cambiamento nella forma cranica tutti i metodi si sono basati sulla selezione di un landmark di riferimento stabilito dall'utente.
- In secondo luogo, il limite dell'analisi vettoriale 3D è che ogni punto di superficie si riferisce ad un punto di riferimento intracranico. Questo ignora la relazione tra due punti di superficie e le variazioni intercorrenti di forma e di curvatura.
- In terzo luogo, per monitorare i cambiamenti post-operatori longitudinali nella morfologia cranica, il paziente è tenuto a sottoporsi ad un ulteriore (e potenzialmente non indicato) studio di imaging TC, con il rischio connesso all'esposizione a radiazioni ionizzanti.

Nel presente studio è stata condotta un'analisi di accuratezza dei risultati, basata sul calcolo di differenze lineari e angolari, utilizzando la tecnica surface to surface distance, tecnica sviluppata da Cevidanes et al., esprime la distanza media tra due mesh; il calcolo viene effettuato in maniera semi-automatica da specifici software. Il principale vantaggio di tale metodica è la possibilità di esprimere attraverso un unico valore operatore-indipendente l'accuratezza globale di una tecnica chirurgica. Vi sono tuttavia diversi svantaggi: costante rischio di sottostima della reale distanza presente tra due mesh, necessità di eseguire gli spostamenti chirurgici rispetto alla linea osteotomica programmata, acquisizione di informazioni poco applicabili nella pratica chirurgica.

## 6. CONCLUSIONI

Nel presente lavoro abbiamo analizzato il caso di un paziente, affetto da sindrome di Crouzon, il cui quadro di craniosinostosi complessa è stato trattato mediante pianificazione chirurgica virtuale, a causa dei precedenti fallimenti nel trattare il suddetto caso con tecnica chirurgica tradizionale. Inoltre, sono stati presi in esame altri 15 casi di pazienti affetti da craniosinostosi, trattati mediante rimodellamento cranico con tecnica chirurgica aperta.

La limitatezza della popolazione analizzata non ci ha consentito di condurre un'analisi statistica e, quindi, di produrre risultati statisticamente significativi, tuttavia, l'applicazione della pianificazione chirurgica virtuale all'ambito del rimodellamento cranico, in pazienti pediatriche affette da craniosinostosi, è un'applicazione assolutamente recente, i cui vantaggi sono stati osservati in numerosi studi.

Da un'analisi della letteratura, come già affermato, si evince come la pianificazione chirurgica virtuale sia raccomandata in quei casi di craniosinostosi complessa e sindromica, e in quei casi in cui si renda necessario il ricorso all'avanzamento fronto-orbitario, la sua applicazione non è invece raccomandata in caso di scafocefalia, craniosinostosi semplice in cui il rimodellamento cranico con tecnica aperta rappresenta ancora la tecnica raccomandata.

Sebbene ulteriori studi siano necessari, per condurre analisi di accuratezza più approfondite e per elaborare dati statistici significativi, possiamo affermare, anche basandoci sui dati provenienti dalla letteratura, che i benefici apportati dalla pianificazione chirurgica virtuale, nell'ambito delle craniosinostosi, tra cui la riduzione dei tempi operatori, la riduzione del tasso di complicanze intraoperatorie, il miglioramento dei risultati estetici, rendono tale tecnica un approccio da raccomandare in tutti i casi che possano trarne giovamento.



## 7. BIBLIOGRAFIA

- Ahmad N., Lyles J., Panchal J., Deschamps-Braly J.; *Outcomes and complications based on experience with resorbable plates in pediatric craniosynostosis patients*, in “*Journal of Craniofacial Surgery*”, 2008 May; 19(3): p855-60, DOI: [10.1097/SCS.0b013e31816ae358](https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31816ae358).
- Al-Namnam N.M.N., Hariri F., Rahman Z.A.A.; *Distraction osteogenesis in the surgical management of syndromic craniosynostosis: a comprehensive review of published papers*, in “*The British Journal of Oral Maxillofacial Surgery*”, 2018 June; 56(5): p353-366. DOI: [10.1016/j.bjoms.2018.03.002](https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2018.03.002).
- Apolloni F., *Riposizionamento del mascellare in chirurgia ortognatica: tecnica “splintless” o tecnica “splint CAD/CAM”? Confronto tra metodi di analisi dell’accuratezza e proposta di un nuovo protocollo*, Tesi di Specializzazione, Università di Verona, Scuola di Specializzazione in chirurgia maxillo-facciale, anno accademico 2017/2018, Relatore Fusetti S.
- Boraso G., *Confronto tra sequenze chirurgiche e presidi customizzati nella chirurgia ortognatica del mascellare: studio prospettico di coorte*, Tesi di Laurea, Università degli studi di Padova, Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, anno accademico 2019/2020, Relatore Fusetti S.
- Branch L.G., Crantford C., Cunningham T., Bharti G., Thompson J., Couture D., David L.R.; *Long-Term Outcomes of Pediatric Cranial Reconstruction Using Resorbable Plating Systems for the Treatment of Craniosynostosis*, in “*The Journal of Craniofacial Surgery*”. 2017 January; 28(1): p26-29. DOI: [10.1097/SCS.00000000000003166](https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000003166).
- Czerwinski M., Kolar J.C., Fearon J.A.; *Complex Craniosynostosis in “Plastic and Reconstructive Surgery”*. 2011 October; 128(4):955-961. DOI: <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3182268ca6>.
- Delshaw J.B., Persing J.A., Broaddus W.C., Jane J.A.; *Cranial vault growth in craniosynostosis*, in “*Journal of Neurosurgery*” 1989 February, volume 70 issue 2, page 159-165, DOI link: <https://doi.org/10.3171/jns.1989.70.2.0159>.

- Esparza J., Hinojosa J., García-Recuero I., Romance A., Pascual B., Martínez de Aragón A.; *Surgical treatment of isolated and syndromic craniosynostosis. Results and complications in 283 consecutive cases*, in “*Neurocirugia (Astur)*.” 2008 December;19(6):509-29.  
DOI:[10.1016/s1130-1473\(08\)70201-x](https://doi.org/10.1016/s1130-1473(08)70201-x).
- Essig H., Lindhorst D., Gander T., Schumann P., Könü D., Altermatt S., Rücker M.; *Patient-specific biodegradable implant in pediatric craniofacial surgery* in “*Journal of Cranio-maxillo-facial Surgery*”, 2017 Feb;45(2):216-222. DOI: [10.1016/j.jcms.2016.11.015](https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.11.015)
- Fearon J.A., Ruotolo R.A., Kolar J.C., *Single sutural craniosynostoses: Surgical outcomes and long-term growth*, in “*Plastic and Reconstructive Surgery (2009)*”, 2009 February; 123(2): p635-42, DOI: [10.1097/PRS.0b013e318195661a](https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318195661a).
- García-Mato D., Ochandiano S., García-Sevilla M. et al.; *Craniosynostosis surgery: workflow based on virtual surgical planning, intraoperative navigation and 3D printed patient-specific guides and templates*, in “*Scientific Reports*”, 2019 November, 9, 17691, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54148-4>.
- Governale L.S., *Craniosynostosis*, in “*Pediatric Neurology (2015)*”, volume 53, issue 5, P394-401, 2015 November, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.07.006>.
- Greenwood J., Flodman P., Osann K., Boyadjiev S.A., Kimonis V.; *Familial incidence and associated symptoms in a population of individuals with nonsyndromic craniosynostosis*, in “*Genet Med.*” 2014 Apr;16(4):302-10, DOI: [10.1038/gim.2013.134](https://doi.org/10.1038/gim.2013.134)
- Hankinson T.C., Fontana E.J., Anderson R.C., et al. *Surgical treatment of single-suture craniosynostosis: An argument for quantitative methods to evaluate cosmetic outcomes*, in “*Journal of Neurosurgery. Pediatric*”, 2010 Aug;6(2):193-7, DOI: [10.3171/2010.5.PEDS09313](https://doi.org/10.3171/2010.5.PEDS09313).
- Kajdic Nina, Spazzapan Peter, Velnar Tomaz; *Craniosynostosis - Recognition, clinical characteristics, and treatment* in “*BOSNIAN JOURNAL OF BASIC MEDICAL SCIENCES*” 2018 May 20, 2018;18(2):110-116. DOI: <http://dx.doi.org/10.17305/bjbms.2017.2083>.

- Khechoyan D.Y., Saber N.R., Burge J., Fattah A., Drake J., Forrest C.R., Phillips J.H.; *Surgical outcomes in craniosynostosis reconstruction: the use of prefabricated templates in cranial vault remodelling*, in “*The Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*”, 2014 January; 67(1): p9-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2013.09.009>.
- Kuehn B.M.; *FDA considers data on potential risks of anesthesia use in infants, children*, in “*JAMA*”, 2011 May 4; 305(17): p1749-50, 1753. DOI: [10.1001/jama.2011.546](https://doi.org/10.1001/jama.2011.546)
- Kung W.M., Tzeng I.S., Lin M.S.; *Three-Dimensional CAD in Skull Reconstruction: A Narrative Review with Focus on Cranioplasty and Its Potential Relevance to Brain* in “*Applied Sciences*” 2020, 10(5), 1847. DOI: <https://doi.org/10.3390/app10051847>.
- Laure B., Louisy A., Joly A., Travers N., Listrat A., Pare A., *Virtual 3D planning of osteotomies for craniosynostoses and complex craniofacial malformations*, in “*Neurochirurgie (2019)*”, 2019 november; 65(5):269-278, DOI: [10.1016/j.neuchi.2019.09.012](https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2019.09.012).
- Lloyd M.S., Buchanan E.P., Khechoyan D.Y.; *Review of quantitative outcome analysis of cranial morphology in craniosynostosis*, in “*Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery (2016)*”, 2016 November; 69(11): p1464-1468. DOI: [10.1016/j.bjps.2016.08.006](https://doi.org/10.1016/j.bjps.2016.08.006).
- Marcus J.R., Domeshek L.F., Loyd A.M., et al. *Use of a threedimensional, normative database of pediatric craniofacial morphology for modern anthropometric analysis*, in “*Plastic and Reconstructive Surgery (2009)*”, 2009 December; 124(6): p2076-84, DOI: [10.1097/PRS.0b013e3181bf7e1b](https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181bf7e1b).
- Nguyen D. C., Woo A. S., Farber S. J., Skolnick G. B., Yu J., Naidoo S. D., & Patel K. B.; *Comparison of Resorbable Plating Systems: Complications During Degradation*, in “*The Journal of craniofacial surgery*”, 2017 january, 28(1), p88–92. DOI: <https://dx.doi.org/10.1097%2FSCS.0000000000003216>.
- Panchal J., Uttchin V.; *Management of craniosynostosis*, in “*Plastic and Reconstructive Surgery*”, 2003 May; 111(6): p2032-48; DOI: <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000056839.94034.47>.

- Park E.K., Lim J.Y., Yun I.S., Kim J.S., Woo S.H., Kim D.S., Shim K.W.; *Cranioplasty Enhanced by Three-Dimensional Printing: Custom-Made Three-Dimensional-Printed Titanium Implants for Skull Defects*, in “*The Journal of Craniofacial Surgery*”, 2016 June; 27(4): p943-9. DOI: [10.1097/SCS.0000000000002656](https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002656).
- Salam A.A., Ibbett I., Thani N.; *Paediatric cranioplasty: a review*, in “*Interdisciplinary Neurosurgery*”, 2018 september; 13, p. 59-65, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.inat.2018.03.004>
- Seruya M., Borsuk D.E., Khalifian S., Carson B.S., Dalesio N.M., Dorafshar A.H. *Computer-aided design and manufacturing in craniostylosis surgery*, in “*Journal of Cranio-facial Surgery*”, 2013 Jul;24(4):1100-5; DOI: [10.1097/SCS.0b013e31828b7021](https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31828b7021).
- Wang J.C., Nagy L., Demke J.C.; *Syndromic Craniosynostosis*, in “*Facial Plastic Surgery Clinics of North America*” 2016 November, volume 24, issue 4, page 531-543, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2016.06.008>.
- Wilkie A.O., Byren J.C., Hurst J.A., Jayamohan J., Johnson D., Knight S.J., Lester T., Richards P.G., Twigg S.R., Wall S.A.; *Prevalence and complications of single-gene and chromosomal disorders in craniostylosis*, in “*Pediatrics*”, 2010 Aug; 126(2): p391-400. DOI: [10.1542/peds.2009-3491](https://doi.org/10.1542/peds.2009-3491).