



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova
Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze DNS
Direttore: Ch.mo Prof. Edoardo Stellini

U.O.C di Chirurgia Plastica
Direttore Ch.mo Prof. Franco Bassetto

TESI DI LAUREA

COMBINAZIONE DI BIOMATERIALI

NEL TRATTAMENTO DELL' IPOTROFIA MASCELLARE

Relatore: Ch.mo Prof Franco Bassetto

Correlatore: Ch.mo Prof. Oriano Marin
Ch.mo Prof. Vincenzo Vindigni

Laureando:

Antonio Mallardo

Matr. 2057316

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

INDICE

1. Introduzione

- 1.1 Ipotrofia mascellare
- 1.2 La biologia dell'osso e della cute

2. Eziopatogenesi dell'atrofia mascellare

- 2.1 Implicazioni psicologiche

3. Scopo dello studio

4. Materiali e Metodi

- 4.1 Classificazione dei biomateriali
- 4.2 Materiali metallici: il titanio
- 4.3 Materiali naturali
 - 4.3.1 Acido ialuronico (HA)
 - 4.3.2 Idrossiapatite (CaHA)

5. Tecniche chirurgiche

- 5.1 Trattamento dei pazienti ipotrofici per cause genetiche ereditarie
 - 5.1.1 S.A.R.P.E. (*Surgical Assisted Rapid Palatal Expansion*)
 - 5.1.2 Le Fort 1
- 5.2 Trattamento dei pazienti ipotrofici per cause legate a malattia paradontale grave
 - 5.2.1 Implantologia Zigomatica
 - 5.2.2 All On 4

6. Risultati

7. Discussione e conclusioni

8. Bibliografia

9. Ringraziamenti

ABSTRACT

Introduzione

L'ipotrofia ossea mascellare è una condizione che può avere implicazioni significative per la salute orale e la qualità della vita di un individuo, caratterizzata dalla perdita di massa ossea, iposviluppo dei tessuti molli, in termini di qualità e quantità, determinando l'insorgenza di deformità dento facciali. Può essere causata da una varietà di fattori tra cui:

- **Cause genetiche:** possono predisporre a un maggior insorgenza di atrofia ossea.
- **Perdita di denti:** provoca la riduzione della stimolazione ossea da parte delle radici dentali. ciò può portare a una riduzione della densità ossea.
- **Radiazioni ionizzanti:** come quelle utilizzate nella radioterapia, possono danneggiare le cellule ossee, causare necrosi ed ipotrofia.
- **Processi infiammatori cronici:** come la parodontite, possono danneggiare le ossa mascellari e portare ad un riassorbimento osseo.

Le conseguenze che ne derivano sono importanti limitazioni funzionali della masticazione, della respirazione e dell'estetica facciale con disagi psicologici.

Il trattamento dell'ipotrofia ossea della mascella si concentra su due obiettivi principali: fermare ulteriori perdite ossee e ricostruire l'osso perduto.

Lo scopo del mio studio è stato quello di utilizzare **biomateriali** di ultima generazione, con ottime proprietà chimico – fisiche, quali alta resistenza, capacità di essere metabolizzati senza nessun effetto dannoso sulle funzioni vitali del nostro organismo, che combinati tra loro mi hanno permesso di ottenere una soluzione sia delle problematiche funzionali che estetiche, attraverso l'utilizzo di **tecniche chirurgiche** innovative ed altamente predicibili.

Materiali e metodi

Ho esaminato nello specifico 15 pazienti con caratteristiche diverse, i quali sono stati seguiti per 12 -18 mesi con indagini radiologiche quali *tac cone beam* ed ecografie.

Pazienti che presentavano una grave ipotrofia del mascellare superiore per deficit genetico di crescita, inversione del morso ed appiattimento della regione malare, difficoltà nella masticazione, nella fonazione e nella deglutizione, disagi estetici e psicologici.

Pazienti che mostravano una perdita degli elementi dentari dell'arcata superiore per grave parodontite e relativa ipotrofia mascellare, problematiche di tipo funzionale e masticatorio, atrofia della regione zigomatica, problematiche di tipo estetico e psicologico.

Essi sono state trattati rispettivamente con tecniche chirurgiche diverse: *Sarpe, le Fort1 con avanzamento del mascellare superiore i primi, intervento di implantologia zigomatico-mascellare, all-on4 mandibola i secondi*, insieme

all'utilizzo di biomateriali quali *titanio, acido ialuronico ed idrossiapatite di calcio*.

Risultati

Buona compatibilità dei **biomateriali** utilizzati, nuova formazione di collagene da parte dei fibroblasti con aumento dello spessore del derma, protezione della pelle contro lo stress ossidativo, idratazione, osteointegrazione degli impianti in **titanio**, nessuna frattura delle placchette e viti da osteosintesi in **titanio**, nessun processo infiammatorio in atto, nessuna reazione allergica. Eccellente *compliance* da parte delle pazienti, miglioramento della qualità della vita.

Conclusioni

Ritengo che il presente studio sia stato appropriato ed innovativo. Posso affermare che la scienza ci offre, attualmente, la possibilità di scegliere, in pazienti con problematiche diverse, materiali altamente biocompatibili che associati a tecniche chirurgiche predicibili, determinino il ripristino veloce delle normali funzioni anatomiche, limitando il trauma e le complicità e di recuperare il disagio psicologico che ne deriva.

1. INTRODUZIONE

1.1 IPOTROFIA MASCELLARE

Con il termine atrofia ossea mascellare identifichiamo la perdita di massa ossea del mascellare superiore o inferiore in termini di qualità e quantità, di entità tale da rappresentare un handicap anatomico e funzionale. Coloro che presentano tale condizione hanno una funzione masticatoria compromessa (soprattutto nei casi di cross-bite), difficoltà fonetiche (nei casi di *long face*, *deep bite* e riduzione dello spazio linguale con malposizionamento della stessa), problematiche respiratorie (legate ad una riduzione dello spazio retro-faringeo), atrofia della cute e dei tessuti di sostegno, con conseguenti ripercussioni da un punto di vista estetico, tali da determinare discriminazioni nell'ambito dei rapporti sociali. Dati recenti mostrano che la metà dei pazienti esaminati presso la Clinica Dentofacciale dell'Università del Nord Carolina presentano livelli elevati di disagio psicologico tali da far presagire continui problemi nelle relazioni interpersonali.

1.2 LA BIOLOGIA DELL'OSSO E DELLA CUTE

L'osso è un tessuto anatomico connettivo specializzato per la funzione di sostegno formato da cellule e sostanza intercellulare organica composte da fibre collagene e sostanza fondamentale amorfa che deriva dal tessuto mesenchimale, tessuto che funge da matrice per tutti i tessuti connettivi. La peculiarità del tessuto osseo è quella di essere mineralizzato: la sostanza intercellulare è per la maggior parte impregnata di cristalli minerali, in prevalenza fosfato di calcio. La presenza di minerale conferisce a questo tessuto spiccate proprietà di durezza e resistenza alla pressione, alla trazione e alla torsione.

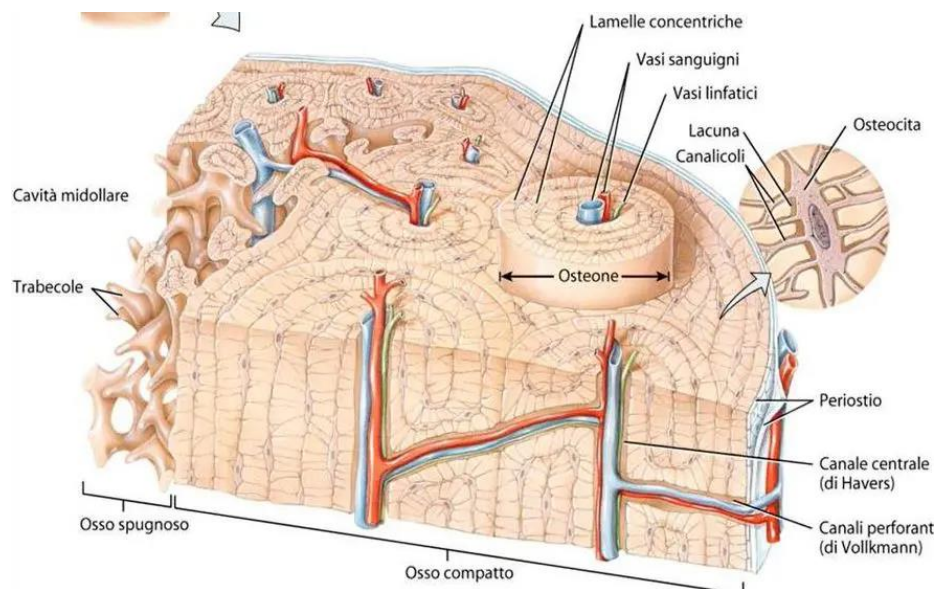


Fig.1 Struttura biologica dell'osso.

Da un punto di vista macroscopico (*Fig.1*) si distinguono due varietà di osso: **osso spugnoso** che si ritrova principalmente a livello delle ossa brevi, delle ossa piatte e delle epifisi delle ossa lunghe e **osso compatto** che forma la porzione più superficiale delle ossa brevi, delle ossa piatte e delle ossa lunghe, di cui costituisce la diafisi. Alla componente organica del tessuto osseo si aggiunge la componente minerale. Le fibre connettivali sono rappresentate per la quasi totalità da fibre collagene composte dal *collagene di tipo I* come nella maggioranza dei tessuti connettivi. L'osso è avvolto da uno strato di tessuto connettivale, detto *periostio*, dal quale si dipartono spessi fasci di fibre collagene che penetrano all'interno del tessuto osseo corticale e si perdono nella sostanza intercellulare dell'osso. Questi fasci costituiscono le fibre perforanti di Sharpey che ancorano il periostio alla superficie dell'osso. La sostanza fondamentale amorfa ha una composizione particolare ed in una buona misura differente da quella degli altri tessuti connettivi. Di essa fanno parte varie classi di macromolecole: **glicoproteine**, di solito fosforilate o solfatate, considerate fondamentali nei processi di mineralizzazione dell'osso; **sialoproteine**, glicoproteine peculiari contenenti residui glucidici di acido sialico che consentono l'adesione delle cellule alla matrice ossea; **proteoglicani**, composti da glicosamminoglicani acidi, solitamente solforati uniti da brevi catene amminoacidiche; proteine contenenti l'acido gamma-carbossiglutammino, un peculiare amminoacido con due gruppi carbossilici liberi e

ravvicinati che a pH fisiologico sono ionizzati e carichi negativamente e in quanto tali sono capaci di agire come chelanti per ioni bivalenti quali lo ione calcio (Ca^{++}). La componente minerale è rappresentata da *cristalli di sali di calcio*, prevalentemente fosfato di calcio a cui si aggiungono quantità minori di carbonato e tracce di altri sali (fluoruro di calcio, fosfato di magnesio).

Il fosfato di calcio è presente sotto forma di cristalli di apatite la cui unità fondamentale ha la forma di un prisma esagonale appiattito con formula chimica avente due cariche positive neutralizzate dal legame con due ioni ossidrile (OH^-), formando così l'idrossiapatite. I cristalli si originano dall'impilamento nelle singole celle elementari e tendono a disporsi parallelamente tra di loro e le microfibrille collagene di cui ricoprono la superficie e permeano le porosità. Il processo di mineralizzazione dell'osso è finemente regolato dalle cellule ossee tramite la produzione di specifiche molecole della matrice ossea. Le cellule proprie del tessuto osseo sono morfologicamente distinguibili in quattro varietà:

1. Le **cellule osteoprogenitrici o preosteoblasti**: hanno forma fusata ovale con citoplasma scarso e basofilo e nucleo eucromatico con grande nucleolo. Esse si collocano sulle superfici libere dell'osso e a livello del tessuto connettivo lasso che riveste le cavità interne dell'osso. Sono dotate di grande capacità proliferativa infatti sono capaci di produrre e secernere fattori di crescita e differenziamento autocrini. Quando imboccano la via del differenziamento le cellule osteoprogenitrici si trasformano in osteoblasti.
2. Gli **osteoblasti**: sono cellule primariamente responsabili della sintesi della sostanza intercellulare dell'osso e della sua mineralizzazione. Esse hanno forma globosa o poliedrica e tendono a sovrapporsi le une alle altre a formare delle lamine epitelioidi a ridosso delle superfici ossee in formazione. Sono uniti tra loro e con gli osteociti tramite giunzioni serrate (gap junctions) tramite le quali le cellule si scambiano molecole segnale per la coordinazione dell'attività metabolica e di deposizione della matrice ossea. L'osteoblasto è la sede di sintesi delle molecole organiche della sostanza intercellulare che vengono successivamente esocitate ed assemblate al di fuori della cellula e, inoltre, esso presiede alla mineralizzazione della sostanza intercellulare.
3. Gli **osteociti**: cellule tipiche dell'osso maturo responsabili del suo mantenimento e capaci di avviarne il rimodellamento. Morfologicamente l'osteocita è una cellula

dotata di un corpo cellulare e numerosi prolungamenti citoplasmatici. Il corpo dell'osteocita rimane racchiuso in una nicchia scavata nella sostanza intercellulare ossea, detta lacuna ossea, mentre i prolungamenti sono accolti all'interno di sottili canali scavati nel tessuto osseo e definiti canalicoli ossei. Tra la membrana plasmatica del corpo cellulare e dei prolungamenti e la matrice mineralizzata rimane uno spazio sottile occupato da tessuto osteoide che non mineralizza; attraverso il tessuto osteoide delle lacune e dei canalicoli, l'acqua e le sostanze disciolte riescono a raggiungere tutti gli osteociti. Quando l'osteocita giunge al termine del suo ciclo vitale ritrae i propri prolungamenti citoplasmatici e muore per apoptosi (morte cellulare programmata).

4. Gli **osteoclasti**: cellule che permettono il riassorbimento osseo. Non sono cellule autoctone del tessuto osseo in quanto non appartengono alla linea cellulare che deriva dalle cellule osteoprogenitrici. I precursori degli osteoclasti, detti *preosteoclasti*, originano dal midollo osseo ematopoietico e sono vicini ai monociti. Essi sono cellule giganti provviste di numerosi nuclei in quanto originate dalla fusione di singoli precursori mononucleati. L'osteoclasta attivato è aderente alla matrice mineralizzata in fase di riassorbimento ed è accolto in una cavità detta *lacuna di Howship*, che si forma in seguito all'azione erosiva della cellula sull'osso. Una volta formata la prima lacuna, l'osteoclasta si distacca dalla matrice ossea, si muove su una porzione di osso adiacente a quella appena riassorbita e aderisce nuovamente formando una nuova lacuna. Procedendo in questo modo l'osteoclasta si muove lungo l'osso scavandovi dei solchi profondi.

La cute umana è sottoposta a specifici cambiamenti associati all'invecchiamento. I segni clinici di tale processo includono la comparsa di secchezza, ruvidità, perdita di elasticità, ingiallimento, iper/ipopigmentazione e la tendenza a sviluppare neoplasie pre-maligne o maligne (*Coopmann S.A. et al., 1996*); questi cambiamenti sono accentuati dal rimodellamento delle ossa e dei muscoli facciali che determinano la formazione di rughe più o meno profonde.

I fattori responsabili dell'invecchiamento cutaneo sono suddivisi in esogeni ed endogeni. I primi sono strettamente collegati all'ambiente, allo stile di vita, al tipo di alimentazione, allo stress, ad elementi climatici (polveri ambientali) ed all'esposizione alle radiazioni solari (*photoaging*), al fumo di sigarette; i secondi sono dipendenti dal patrimonio genetico, dalle caratteristiche chimico fisiche della

cute e dalle condizioni del microcircolo cutaneo.

Per venire incontro alle esigenze legate alla cura della pelle negli ultimi anni sono state introdotte tecniche di *skin-care* meno traumatiche delle tradizionali tecniche chirurgiche: *peeling* chimici e *laser CO2 resurfacing*. Tra queste tecniche trova sempre più spazio l'utilizzo dei *fillers* (Johl S.S. et al., 2006).

I *fillers*, letteralmente “riempitivi”, sono materiali impiegati per il trattamento di rughe, cicatrici introflesse o per aumentare il volume di alcuni distretti anatomici come le labbra e gli zigomi. Per contrastare il processo d'invecchiamento cutaneo i *dermal fillers* possono dare una risposta immediata e, se somministrati con regolarità, possono avere una buona durata nel tempo senza creare effetti collaterali. L'obiettivo è stimolare il derma migliorandone il *turn-over* cellulare in modo da incrementare la produzione di elastina e collagene che andranno a riempire le aree depresse e rallentano l'invecchiamento cutaneo.

Un uso razionale dei *fillers* è possibile solo conoscendo la pelle. Essa consiste di tre strati: l'epidermide, il derma e l'ipoderma (Fig. 2-3).

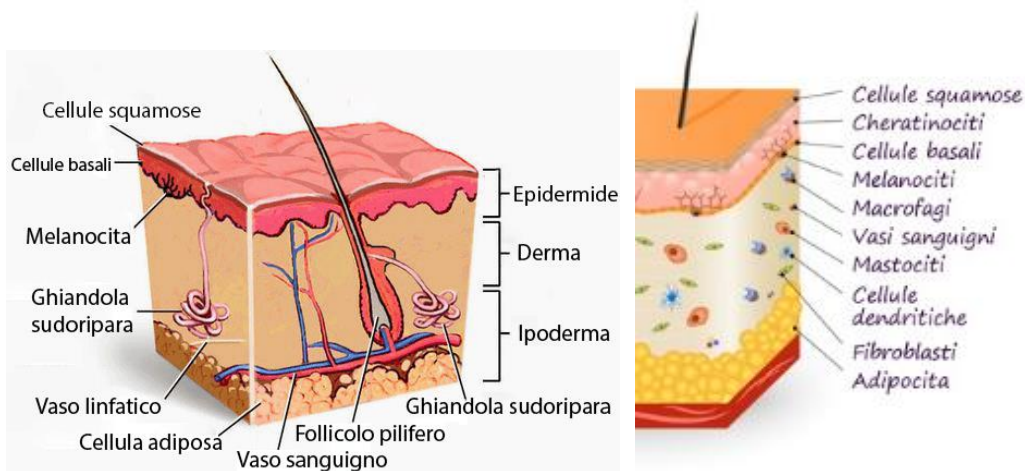


Fig. 2-3

I tre strati di cui è composto l'apparato tegumentario. L'epidermide è un epitelio pavimentoso stratificato cheratinizzato che si trova sopra il derma, una regione di tessuto connettivo che contiene anche ghiandole, follicoli piliferi e recettori sensoriali. Sotto il derma c'è lo strato sottocutaneo che contiene tessuto adiposo e vasi sanguigni. A destra, sono rappresentate le cellule costituenti epidermide, derma ed ipoderma.

Lo strato più superficiale della pelle, epidermide, svolge un ruolo di barriera contro gli agenti esterni ed è costituito da cellule strettamente impacchettate sottoposte ad un costante rinnovamento (cheratinociti e melanociti). Tale processo rallenta con l'avanzare degli anni, la pelle tende a rilassarsi e compaiono le rughe. L'epidermide si compone di uno strato superficiale detto corneo al di sotto del quale troviamo, in ordine, lo strato granuloso, lo strato lucido e lo strato basale.

Sotto l'epidermide troviamo il derma, uno strato per lo più acellulare costituito essenzialmente da una matrice extracellulare di tessuto connettivo comprendente collagene, tessuto elastico e componente amorfa. Sono presente, inoltre, annessi piliferi, ghiandole sudoripare, vasi ematici e linfatici. Il collagene è l'elemento strutturale principale del derma e si dispone a livello più esterno in modo da formare una fine trama di fibre intrecciate, mentre nello strato più profondo forma spessi fasci (Ardnt K.A. et al., 1996). Ben undici dei 18 tipi di collagene conosciuti sono stati trovati nella pelle umana (Baumann L. et al., 2004).

Il collagene di tipo I rappresenta l'80% di quello presente nella pelle umana e fornisce alla stessa forza tensile (Ardnt K.A. et al., 1996); il collagene di tipo III rappresenta il 15% del collagene totale ed è stato trovato al di sotto della membrana basale dell'epidermide; esso ha la funzione di ancorare l'epidermide al derma (Uitto J et al., 1996). Le fibre elastiche costituiscono il 3% del peso secco del derma e giocano un ruolo importante nel dare elasticità e resilienza alla pelle. La componente amorfa riempie gli spazi tra la componente fibrillare e quella cellulare del derma; dona turgidità alla pelle ed è composta da mucopolisaccaridi, proteine plasmatiche, elettroliti e acqua. I mucopolisaccaridi sono costituiti da glicosaminoglicani e acido uronico. Nel derma i più comuni glicosaminoglicani sono l'acido ialuronico e il dermatan solfato. Questa struttura chimica altamente complessa è in grado di assorbire acqua per un massimo di 1000 volte il suo volume (Uitto J. et al., 1996).

I **fillers** possono essere inseriti nel derma superficiale (*fillers superficiali*) andando a correggere le rughe meno profonde oppure possono essere iniettati nel derma profondo o nel tessuto sottocutaneo (*fillers profondi*) per correggere le depressioni, gli svuotamenti o i veri e propri solchi della pelle. Infine, l'ultimo strato è costituito da tessuto adiposo che dà volume alla pelle. L'invecchiamento riduce la quantità di tale tessuto provocando la comparsa di ulteriori inestetismi.

2. EZIOPATOGENI DELL'ATROFIA OSSEA MASCELLARE

L'atrofia ossea mascellare è dovuta a diversi fattori eziologici. Riconosciamo l'importanza delle *cause genetiche* in cui l'eziologia ha chiaramente origine durante lo sviluppo prenatale (es. sindrome alcolica fetale, microsomia emifacciale, disostosi mandibolo-facciale), lo sviluppo postnatale (sjogren, neoformazioni benigne tipo emangiomi, ecc) e in alcuni casi certi tipi di deformità rappresentano l'evoluzione di una tendenza evidente nelle generazioni precedenti (individui con alterazioni tali che spesso mostrano somiglianze con altri membri della famiglia). Recentemente è stata revisionata la letteratura sui contributi genetici nella patogenesi di sindromi cranio-facciali. Fino a che punto la deformità dentofacciale possa essere dovuta a cause genetiche? Questo è stato argomento di un vivace dibattito per almeno un secolo e non c'è alcun dubbio che certi tipi di deformità siano caratteristiche di alcune famiglie (si pensi al prognatismo mandibolare della famiglia reale europea tanto diffuso da prendere il nome di "*mandibola degli Asburgo*"). Questi pazienti presentano un deficit soprattutto da un punto di vista quantitativo della componente ossea: le due componenti corticali e midollari sono adeguatamente rappresentate, il deficit riguarda soprattutto la posizione dell'osso mascellare rispetto alla mandibola da un punto di vista tridimensionale (ridotti i diametri antero-posteriore e trasverso) seguito da un iposviluppo dei tessuti molli extraorali, mancando il supporto osseo. Le conseguenze che ne derivano sono molteplici soprattutto per i pazienti affetti da sindromi prenatali laddove il quadro sindromico è complicato da un corredo sintomatologico generale molto complesso. Laddove, invece, il deficit genetico è da attribuire esclusivamente ad un problema principalmente funzionale ed estetico la risoluzione dei problemi diventa più semplice.

Oltre alle cause genetiche, non meno importanti, sono le cause legate alla radioterapia.

Le radiazioni ionizzanti, utilizzate per la cura dei tumori, possono avere spiacevoli effetti collaterali tra cui il danneggiamento dei vasi sanguigni che irrorano il tessuto osseo e lo mantengono in vita: l'osso è un tessuto vivo che si nutre di sangue e di ossigeno, quando le due componenti vengono a mancare si ha una morte prematura e quindi **osteonecrosi**. Tale fenomeno è molto comune nella ossa che presentano

una componente midollare molto rappresentata ed il mascellare è una di queste.

I pazienti possono presentare degli eczemi cutanei, dolorabilità e si espongono facilmente a fratture ossee. Le immagini radiologiche mostrano evidenti zone radiotrasparenti con margini non definiti che possono estendersi non solo alla componente midollare ma anche a quella corticale.

Infine abbiamo le cause legate **agli elementi dentari** e al loro sistema di supporto, ***cioè il parodonto***. La presenza o l'assenza dei denti e della funzione a loro deputata incidono in maniera importante nel bilancio del metabolismo osseo mascellare: la perdita di uno o più elementi dentari innesca un processo di atrofia dell'osso alveolare che progressivamente ed irreversibilmente evolve in maniera più o meno marcata, diversa da paziente a paziente. Inoltre la presenza di fattori concomitanti locali, ad esempio la malattia parodontale, può significativamente accelerare questo processo di riassorbimento osseo. La progressiva perdita degli elementi dentari fino all'edentulia colpisce soprattutto le persone di età avanzata. In questi pazienti l'evoluzione morfostrutturale delle ossa mascellari è principalmente determinata dalle alterazioni funzionali del complesso maxillo-facciale: il riassorbimento progressivo dell'osso alveolare prima e in seguito dell'osso basale è influenzato dalla somma dei fattori locali quali la mancanza di stimolazione meccanica conseguente alla perdita degli elementi dentari e la progressiva erosione indotta dall'azione traumatica sui tessuti di protesi mobili tradizionali.

Infine di grande importanza è l'alterazione che ne consegue dalla dinamica masticatoria che porta ad un diverso trofismo delle masse muscolari del complesso maxillofacciale.

Il riassorbimento osseo crestale in senso verticale nell'adulto si stabilizza in media a circa 0,1 mm all'anno con ampie variazioni individuali. A livello dell'osso midollare la compromissione del microcircolo vascolare (accentuata nei pazienti anziani) ne riduce la mineralizzazione. Nelle persone anziane le alterazioni del metabolismo scheletrico come quelle che si possono osservare sia nelle osteoporosi di tipo I, dovuta alla carenza di estrogeni, sia nelle osteoporosi di tipo II, dovute ad alterazioni della funzione renale ed intestinale, sono in grado di influenzare l'omeostasi fosfocalcica dell'organismo. *Esiste una stretta correlazione fra denti e processo alveolare che continua per tutta la vita.* L'osso alveolare, infatti, non si forma in assenza dei denti decidui e permanenti.

Anche nelle edentule singole e intercalari, che interessano pochi elementi dentari, è possibile osservare significativi cambiamenti nella morfologia dell'osso crestale. Sul piano trasversale il riassorbimento osseo si manifesta in modo più evidente a carico del versante vestibolare dove la corticale più sottile è meno resistente all'azione di rimaneggiamento degli osteoclasti ed è compromessa da processi infettivo-infiammatori odontogeni. Le corticali linguali e palatali invece, col loro spessore, oppongono maggiore resistenza al progressivo riassorbimento e permangono ad un livello più coronale fino ad uniformarsi al margine osseo vestibolare più apicalmente. Ne consegue una riduzione del volume osseo prima in spessore e successivamente in altezza.

Nel mascellare superiore si realizza un importante riassorbimento non solo verticale ma anche orizzontale. Il riassorbimento in spessore è più marcato frontalmente ed evolve in modo centripeto con un processo crestale che presenta una progressiva palatinizzazione man mano che l'atrofia si fa più marcata.

La **classificazione quantitativa** del riassorbimento osseo maggiormente riconosciuta è quella del 1988 di Cawood e Howell (*A classification of the edentulous jaws. Int J Oral Maxillofac Surg. 1988 Aug;17(4):232-6.*) ((Fig.4)

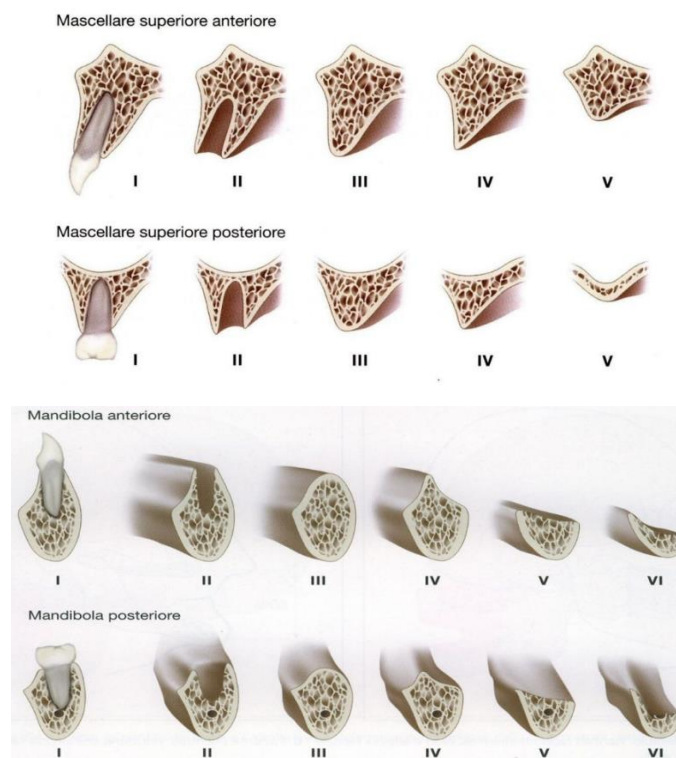


Fig.4 Classificazione ossea secondo Cawood e Howell nel mascellare e in mandibola.

Tale classificazione è stata formulata dopo lo studio anatomico delle modifiche che si erano determinate nella morfologia dei mascellare in seguito alla perdita degli elementi dentari. I loro studi documentano che il riassorbimento osseo, secondario alla progressiva perdita dei denti, segue delle modalità pressoché costanti e ripetibili. Questa classificazione distingue nelle fasi dell'atrofia ossea sei classi che rappresentano gli stadi progressivi della perdita di elementi dentari (*Pietrokovski J, Massler M.1967*).

I classe: la cresta alveolare presenta gli elementi dentari integri.

II classe: la cresta alveolare presenta gli alveoli post-estrattivi.

III classe: la cresta alveolare è arrotondata con osso di altezza e spessore sufficiente.

IV classe: la cresta alveolare è a lama di coltello, con altezza sufficiente e spessore insufficiente.

V classe: la cresta è appiattita con altezza e spessore insufficienti.

VI classe: solo a livello mandibolare.

Recentemente degli autori hanno proposto l'introduzione di una **settima classe** che caratterizza le edentule estreme con riassorbimento anche dell'osso basale. Esiste anche una **classificazione ossea qualitativa** proposta da Lekholm e Zarb, che prevede una divisione in quattro classi.

Nella pianificazione del piano di trattamento in funzione della qualità ossea è importante tenere presente:

- Il grado di alterazione della qualità ossea in quel segmento che presenta chiaramente una riduzione della densità, a causa dell'assenza di stimoli funzionali determinati dai denti.
- La natura di base del segmento anatomica mascellare su cui è necessario intervenire.

Nel mascellare superiore la differenza anatomica di più facile riscontro è tra il riassorbimento che avviene a livello anteriore rispetto ai quadranti posteriori. **Nel mascellare superiore anteriore** il riassorbimento provoca una progressiva e marcata riduzione di dimensione ossea vestibolo palatale con arretramento sul piano sagittale che si realizza a spese dell'osso corticale vestibolare (*Araújo MG, Lindhe J. 2005*) In genere permane un osso residuo ridotto di spessore ma quasi sempre adeguato in altezza. In questo settore particolare attenzione deve essere

posta al riconoscimento del canale naso-palatino valutabile tramite TAC, documentando le sue dimensioni in base al grado di atrofia. Con la scomparsa della bozza canina ne consegue anche un'alterazione dell'anatomia mascellare con importanti ripercussioni estetiche che devono essere tenute in considerazione durante il processo di riabilitazione implanto-protetica.

Nel mascellare superiore posteriore il riassorbimento dell'osso è condizionato dall'eccessiva pneumatizzazione dei seni mascellari dovuta alla perdita degli elementi dentari. Il pavimento del seno mascellare aumenta le sue dimensioni in direzione cranio-caudale mentre la cresta alveolare si riassorbe in direzione opposta, fino a raggiungere dimensioni di osso residuo molto ridotte (1mm).

L'eccessiva pneumatizzazione riduce notevolmente anche lo spazio del premaxilla. Nelle gravi atrofie i due riassorbimenti sono entrambi presenti.

A tale scopo, sulla base della **qualità ossea**, si configurano tre approcci chirurgici principali.

Atrofia di grado I

In condizioni normali, un segmento mascellare costituito da osso di classe I è riscontrabile unicamente nella regione della sinfisi mentoniera. Pertanto stadi atrofici medi a carico dei segmenti edentuli compresi nello spazio interforaminale saranno costituiti da un osso prevalentemente corticale con scarso apporto vascolare. Dal punto di vista chirurgico, un'atrofia di questo grado con un'alta densità ossea unita ad una scarsa vascolarizzazione, non rappresenta un terreno ideale all'attecchimento di un innesto, o di impianti osteointegrati.

Atrofia di grado II e III

Le atrofie ossee di grado II e III sono le più diffuse nelle ossa mascellari. Si riscontrano prevalentemente nella regione frontale del mascellare superiore e nelle regioni posteriori della mandibola. Quella di classe II rappresenta la situazione migliore per la chirurgia ricostruttiva e implantare in quanto costituita sia da una componente corticale che da una componente midollare di spessore ridotto. L'osso di classe III è caratterizzato da una midollare meno densa e meno vascolarizzata, comunque sufficientemente ricca di vasi da riuscire a promuovere una buona rigenerazione ossea. Nei segmenti ossei costituiti da questi due tipi di osso, vista la

qualità, la pianificazione della tecnica ricostruttiva dipenderà prevalentemente dalla quantità ossea e quindi dallo stadio dell'atrofia.

Atrofia di grado IV

In condizioni normali i segmenti ossei di classe IV caratterizzano le regioni posteriori del mascellare superiore. Questi segmenti presentano una qualità ossea difficile da rigenerare in quanto sono caratterizzati da una corticale molto sottile che non permette un'adeguata stabilità dei mezzi di fissazione e da una midollare scarsamente vascolarizzata e rarefatta.

Dal punto di vista chirurgico un segmento osseo che presenta questa qualità ossea necessita di una *terapia rigenerativa* non solo quantitativa ma anche qualitativa, adottando scelte mirate come:

- Approccio chirurgico implantare di tipo zigomatico, per la possibilità di una riabilitazione protesica immediata
- Aumenti verticali del mascellare superiore con tecniche di rialzo del seno paranasale;
- Evitare il più possibile tecniche che richiedono l'utilizzo di numerose e grandi viti di sintesi come l'onlay e la distrazione ossea oppure tecniche basate sull'utilizzo di membrane in titanio;
- Utilizzare membrane auto-ritentive non riassorbibili o membrane riassorbibili di corticale con ridotti ancoraggi;
- Aumenti orizzontali con tecniche di split crest, riempiendo le lacune con particolati composti possibilmente da osso autologo;
- Pianificare accorgimenti finalizzati a favorire la vascolarizzazione del letto ricevente l'innesto, come ad esempio la realizzazione di mini fori multipli sulla cresta ossea da ricostruire.

2.1 IMPLICAZIONI PSICOLOGICHE

La ragione più importante per la quale i pazienti con atrofia ossea mascellare richiedono il trattamento chirurgico è quella di superare le limitazioni sociali derivanti da un aspetto anomalo del volto. Un disturbo funzionale, come la difficoltà nel masticare il cibo, il discomfort e il dolore sono validi motivi di

trattamento ma nella maggioranza dei casi, meno importanti rispetto alla sensazione di inadeguatezza e bassa autostima che avverte il paziente. In un passato abbastanza recente le opinioni e le percezioni del paziente erano considerate elementi “secondari”, meno importanti di quanto si potesse fisicamente determinare durante un esame clinico o con l’analisi dei record diagnostici. Ciò è cambiato drasticamente negli anni’90 quando l’attenzione si è spostata dal controllo della patologia vera e propria al controllo delle condizioni di salute correlate alla qualità della vita. Quindi è corretto dire che la ragione principale per il trattamento di problemi dentofacciali consiste nel migliorare la qualità della vita. È di grande importanza il modo in cui il paziente percepisce il proprio problema. Soggetti che sentono la propria condizione come al di fuori di un range di normalità richiedono e accettano più facilmente il trattamento rispetto a coloro che si considerano normali o prossimi alla normalità. Quello che per una persona è un problema grave può essere sentito come minore da un'altra e viceversa. Una interiorizzazione da parte del paziente con una disarmonia mascellare delle implicazioni sociali e culturali è sostenuta da una associazione statistica abbastanza forte ($r = 0,61$) tra il benessere sociale e le motivazioni per il trattamento legate alla percezione del proprio aspetto. L’obiettivo nella valutazione delle *aspettative* del paziente è indagare se esse siano *realistiche*. Un paziente con un disordine dentofacciale che si aspetta dal trattamento solo un miglioramento funzionale e nessun cambiamento di natura estetica può rimanere insoddisfatto nonostante i benefici funzionali poiché le modifiche estetiche, seppur minime, sono inevitabili. Di contro, coloro che credono che il trattamento chirurgico li renderà estremamente attraenti, possono soddisfare tali aspettative ma rimanerne anche delusi se le loro aspettative sono poco realistiche.

Permettere al paziente di vedere una simulazione del possibile risultato prima del trattamento o prima dell'intervento chirurgico può essere un valido aiuto per prefigurare *aspettative realistiche* dei cambiamenti facciali. Dunque, è importante integrare *considerazioni psicologiche e sociali* nella valutazione e nella gestione dei pazienti in ciascuno stadio del trattamento di problemi dentofacciali.

3. SCOPO DELLO STUDIO

La ricerca di nuovi materiali biocompatibili e facilmente impiantabili propone continuamente nuove molecole con caratteristiche biologiche, chimiche e fisiche sempre più adattabili alla chirurgia estetica e ricostruttiva.

I biomateriali, infatti, sono largamente utilizzati per la realizzazione di dispositivi medici e il ripristino dei tessuti compromessi senza recare alcun effetto dannoso sulle funzioni vitali del nostro organismo. Tre classi di biomateriali, attualmente, rispondono meglio a questi requisiti: *acido ialuronico*, *idrossiapatite* e *titanio*.

L'esito dell'utilizzo di questi biomateriali nell'applicazione clinica, sia che vengano a contatto con i tessuti molli che con il sangue, dipende soprattutto dalla loro biocompatibilità. Un materiale scarsamente biocompatibile può indurre una risposta aggressiva del sistema immunitario tale da compromettere il buon esito della sua applicazione. L'utilizzo dei biomateriali abbinati a tecniche chirurgiche altamente predicibili e consolidate mi ha consentito di poter gestire casi clinici differenti per età e problematiche diverse con risultati soddisfacenti. Tali tecniche le ho scelte in alternativa ad innesti di materiali non riassorbibili (siliconi) dove ci sarebbe stato un maggior rischio di sviluppare infiammazione dei tessuti riceventi, e di chirurgie molto più invasive quali prelievi osteo-mucosi, con tempi di ripresa sicuramente più lunghi ed aumentato rischio di complicanze post operatorie.

4. MATERIALI E METODI

Nel corso di questi 12-18 mesi ho esaminato, con particolare attenzione mediante esami clinici e radiologici quali, TAC ConeBeam ed Ecografie 15 pazienti, di cui 5 presentavano malformazioni di tipo genetico/ereditarie e 10 presentavano problemi relativi a grave malattia paradontale, in cui ho abbinato tecniche chirurgiche diverse per la correzione dell'ipotrofia mascellare insieme all' utilizzo di biomateriali per il ripristino dei tessuti di sostegno. Pazienti con cause età e anamnesi differenti, laddove l'ipotrofia aveva generato problematiche di natura anatomo-funzionali, estetiche e psicologiche. Ho utilizzato biomateriali metallici quali il titanio e biomateriali naturali quali acido ialuronico e idrossiapatite, essi seppur combinati

con tecniche chirurgiche differenti, mi hanno permesso di ottenere risultati sovrapponibili.

La definizione di *biomateriale* venne formulata durante il *II° International Consensus Conference on Biomaterials*, nel 1991, “*Qualsiasi materiale o combinazione di materiali, al di fuori dei farmaci, di origine sintetica o naturale, utilizzabile per qualsiasi periodo di tempo, che aumentano o sostituiscono parzialmente o totalmente qualsiasi tessuto, organo o funzione del corpo, al fine di mantenere o migliorare la qualità della vita dell’individuo*”.

I biomateriali hanno risposto al bisogno dell’uomo di sostituire o integrare tessuti e organi, non più attivi dal punto di vista funzionale o metabolico, danneggiati da eventi traumatici o patologici.

4.1 CLASSIFICAZIONE DEI BIOMATERIALI

In base alle loro applicazioni mediche i materiali venivano classificati in (H. Suh, 1998):

- **Materiali di I classe:** non sono utilizzati a diretto contatto con i tessuti del corpo.
- **Materiali di II classe:** prendono contatto con i tessuti solo in un primo momento o in momenti diversi ad intermittenza.
- **Materiali di III classe:** sono costantemente a contatto con i tessuti dell’ospite.

Sono proprio i materiali della III classe quelli che oggi vengono definiti biomateriali o materiali biomedicali e ulteriormente suddivisi in tre categorie in base alle loro interazioni biologiche con i tessuti circostanti:

- **Materiali Bio-inerti:** non producono una risposta immunitaria nell’ospite e la loro struttura rimane inalterata nel corpo dopo l’impianto (*titanio*);
- **Materiali Bio-attivi:** hanno funzioni biologiche mediante le quali mimano il tessuto in cui sono stati impiantati;
- **Materiali Biodegradabili:** vengono lentamente degradati dall’ospite e rimpiazzati con tessuto naturale rigenerato (*acido ialuronico e isrossiapatite*) (Williams, 1987)

4.2 MATERIALI METALLICI

Titanio

Il titanio è l'elemento chimico della tavola periodica con numero atomico 22, simbolo Ti. È il primo elemento del gruppo 4 del sistema periodico, facente parte del blocco D pertanto è un elemento di transizione. Rappresenta uno dei materiali metallici più utilizzati in applicazioni cliniche. Possiede un'ottima tollerabilità e biocompatibilità. La formazione di uno strato ossidato di TiO₂ sulla superficie previene la corrosione e promuove l'osteointegrazione.

E' meno soggetto a problemi biomeccanici rispetto ad altri metalli. I ricercatori della *Tokyo Medical and Dental University* (Tmdu) hanno scoperto cosa conferisce agli impianti in titanio la loro straordinaria biocompatibilità (*Kim SC, Hanawa T, Manaka T, Tsuchiya H, Fujimoto S. 2022*). Grazie alla sua particolare robustezza e resistenza alla corrosione è ampiamente utilizzato in campo odontoiatrico e ortopedico. La capacità di questo metallo di reagire con i corretti ioni presenti nel liquido extracellulare consente al corpo umano di "riconoscerlo" non attivando alcun tipo di risposta immunitaria per tentare di rimuoverlo.

Ti-6Al-4V e Ti-6Al-4V ELI offre una maggiore resistenza alla frattura quando viene utilizzato in impianti dentali, il Ti-5Al-4V ELI viene utilizzato per la realizzazione di viti e placche da osteosintesi. La procedura di impianto inizia con l'inserimento di una vite in titanio nella mascella. La vite assomiglia e si comporta come la radice del dente. Dopo un certo periodo di tempo (4-6 mesi) è possibile collegare il dente all'impianto. Non è stata determinata la rugosità ideale, ma gli studi di Wennenberg e coll, riportano che una rugosità di 1,5 mm determina una risposta favorevole rispetto alle superfici lisce che sono invece da preferire in chirurgia-maxillo per un maggior grado di resistenza e per la non necessità di osteointegrazione (Scarano A., lezzi G., Petrone G., Quaranta A., Piattelli A., , 2003). Le cellule mostrano una diversa affinità per le superfici: i macrofagi prediligono le superfici ruvide, i fibroblasti le superfici lisce, gli osteoblasti sono responsabili della formazione di osso intorno agli impianti, la superficie dell'impianto può essere liscia (passato) o irruvidita (presente) da trattamenti con metodi sottrattivi (sabbatura e mordenzatura) o con metodi additivi (plasma spray

di titanio o idrossiapatite).

La migrazione ossea delle cellule osteogenetiche verso la superficie del titanio è di fondamentale importanza per la guarigione ossea peri-implantare.

Nell'interfaccia osso-impianto raramente si evidenziano presenza di cellule multinucleate, linfociti o altre cellule tipiche dell'infiammazione, né tantomeno matrice ossea non mineralizzata o gap. Questo è possibile grazie a delle superfici implantari osseo-induttive di elevata performance e biocompatibilità. (Fig.5)

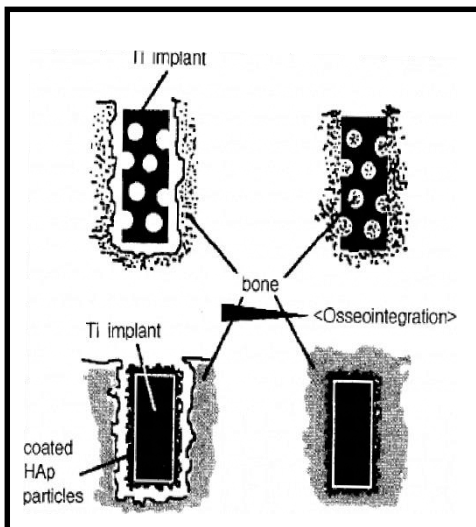


Fig.5 Diagramma schematico del processo d'osseointegrazione a livello di un impianto di titanio. Gli osteoblasti proliferano all'interno dei pori dell'impianto e l'osso maturo viene fissato direttamente alla superficie di titanio. Le particelle di idrossiapatite (HAp), poste sulla superficie metallica dell'impianto, vengono chimicamente legate dal tessuto osseo (Suh H., 1998).

Il titanio offre diversi vantaggi per le sue caratteristiche:

- Forte
- Leggero
- Resistente alla corrosione
- Cost-efficient
- Non tossico
- Biocompatibile
- Lunga durata
- Non ferromagnetico
- Osteointegrazione (la giunzione di osso con impianto artificiale)
- Disponibilità a lungo raggio
- Flessibile ed elastico

Il titanio è anche incredibilmente resistente in relazione al tempo. Quando il titanio

viene utilizzato nel nostro organismo, può durare per più di 20 anni, in campo odontoiatrico un impianto può durare anche più a lungo.

Altro vantaggio è la sua proprietà non ferromagnetico che permette ai pazienti con impianti in titanio di poter fare in modo sicuro risonanze magnetiche e Tac.

Il coefficiente elastico del Ti è meno della metà di quello dell'acciaio inossidabile e della forma legata del cromo cobalto. In questo senso, un impianto di Ti riduce i problemi biomeccanici e, inoltre, la percentuale di fratture dovute al continuo sforzo fisiologico risulta essere molto più bassa rispetto ad impianti fatti con altri noti metalli (*Cochran D.L. et al., 1998*).

Gli svantaggi relativi all'utilizzo del titanio in campo medico sono da ricercare in alcune caratteristiche intrinseche del metallo in questione. E' noto che il titanio ha una bassa forza di taglio, scarsa resistenza all'abrasione, è difficile da trattare a causa dei movimenti attivi degli atomi, inoltre lo strato ossidato superficiale tende a demolirsi sotto l'azione degli ioni rilasciati dal metallo che inducono fenomeni immunitari, ma la sua tollerabilità resta comunque più alta rispetto ad altri metalli (*Suh H., 1998*).

Si prevede che l'uso all'interno del settore biomedicale continuerà a crescere e l'industria medica a continuare la ricerca per utilizzi sempre più innovativi.

4.3 MATERIALI NATURALI

Sostanze che derivano da fonti biologiche, come tessuti, piante o animali. Essi sono utilizzati in applicazioni mediche e odontoiatriche per le loro proprietà biocompatibili e per la loro capacità di integrarsi con il corpo umano.

4.3.1 ACIDO IALURONICO

Struttura chimica e caratteristiche fisiche

HA è un polisaccaride lineare costituito da unità disaccaridiche ripetute di acido D-glucuronico e N-acetil glucosammina unite da 6 legami glicosidici β (1,4) e β (1,3) (*Fig. 6*). In condizioni fisiologiche forma un sale sodico, quindi carico negativamente (ialuronato di sodio), in queste condizioni è altamente idrofilo,

circondato da una sfera di molecole d'acqua legate tramite legami a idrogeno. Le proprietà chimico-fisiche di HA sono state oggetto di studi approfonditi (Day & Sheehan, 2001; Lapcik, De Smedt, Demeester, & Chabreck, 1998; Laurent & Fraser, 1992).

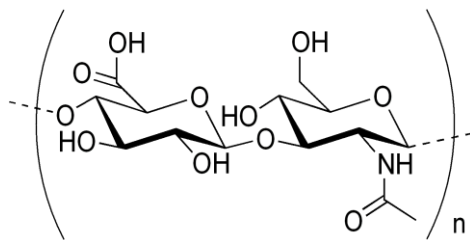


Fig 6 Struttura chimica dell'HA

A causa dell'elevato peso molecolare e delle forti interazioni intramolecolari, le soluzioni acquose di HA sono altamente viscosi e presentano un tipico comportamento *shear thinning*.

HA è naturalmente presente negli organismi vertebrati così come nei batteri. Esso è altamente presente nel corpo umano, nella matrice extracellulare (MEC) dei tessuti connettivi. È particolarmente abbondante nel liquido sinoviale del ginocchio, nel derma della pelle e nel corpo vitreo dell'occhio (Fraser, Laurent, & Laurent, 1997; Laurent & Fraser, 1992; Robert, Robert, & Renard, 2010). In condizioni fisiologiche tutti i gruppi carbossilici dell'acido glucuronico sono completamente ionizzati conferendo alla molecola di acido ialuronico la capacità di coordinare molte molecole di acqua raggiungendo un elevato grado d'idratazione. Nella matrice amorfa di un tessuto connettivo e in generale nella matrice extracellulare (ECM), l'acido ialuronico si occupa quindi di mantenerne il grado di idratazione, la turgidità, la plasticità e la viscosità trattenendo un notevole numero di molecole d'acqua. L'alto peso molecolare dell'acido ialuronico insieme al suo alto grado di idratazione permette a più catene di organizzarsi a formare una struttura dinamica di tipo reticolare con due funzioni principali:

- creare un'impalcatura molecolare con architettura interna nanoscopica per mantenere la forma ed il tono del tessuto;
- funzionare come filtro contro la diffusione libera nel tessuto di particolari sostanze, batteri, agenti infettanti.

Solamente le sostanze con peso molecolare abbastanza basso da poter passare attraverso le "maglie" di questo reticolo (Fig.7) potranno diffondere liberamente

nel tessuto: le molecole e i metaboliti così come i batteri o i virus con dimensioni maggiori (qualche micron) saranno trattiene nelle maglie del reticolo.

È stato anche dimostrato e confermato che HA è coinvolto nelle attività intracellulari che includono i processi di regolazione, migrazione e adesione cellulare (*Laurent, Laurent, & Fraser, 1995; Lee & Spicer, 2000*). L'alto peso molecolare conferisce, inoltre, delle proprietà anti-angiogeniche e anti-infiammatorie: HA possiede dei siti specifici di legame su alcuni recettori (CD44, RHAMM e ICAM-1) tutti coinvolti in meccanismi cellulari come la riparazione cellulare, la proliferazione, la motilità e la regolazione della risposta infiammatoria (*Weiss JM, 1998.; Tzircotis G, 2005.*)

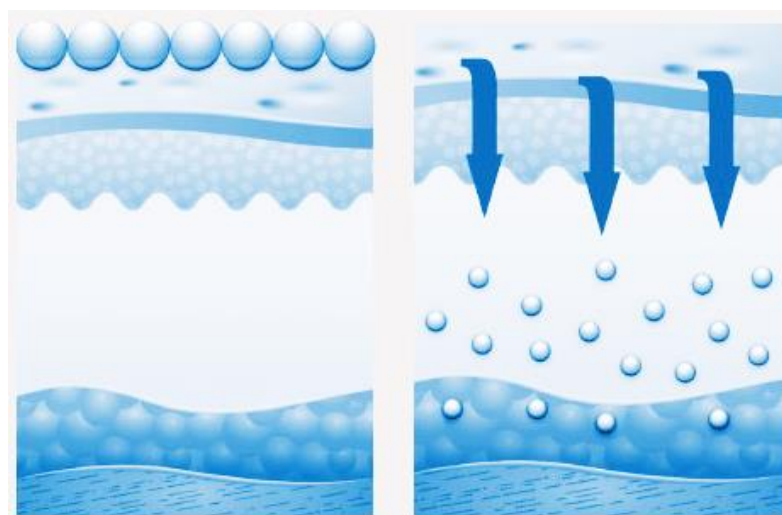


Fig 7 A sinistra l'HA ad alto peso molecolare agisce in superficie legandosi allo strato corneo con effetto tensore e protettivo. A destra l'HA a basso peso molecolare agisce in profondità coadiuvando lo stimolo alla produzione di proteine preposte alla compattezza e all'elasticità cutanea nonché alla riparazione del tessuto.

Indicazioni terapeutiche

Diversi preparati di acido ialuronico sono disponibili per molte indicazioni approvate dalla FDA. Le indicazioni di applicazione più comuni sono in medicina estetica, sebbene siano disponibili anche molte altre forme oftalmiche e topiche.

I filler di gel di acido ialuronico vengono iniettati al fine di ripristinare i volumi persi a causa dell'età o di una patologia, rimodellare il contorno del viso e aiutare a mantenere un aspetto più giovane. (*Fig. 8*)

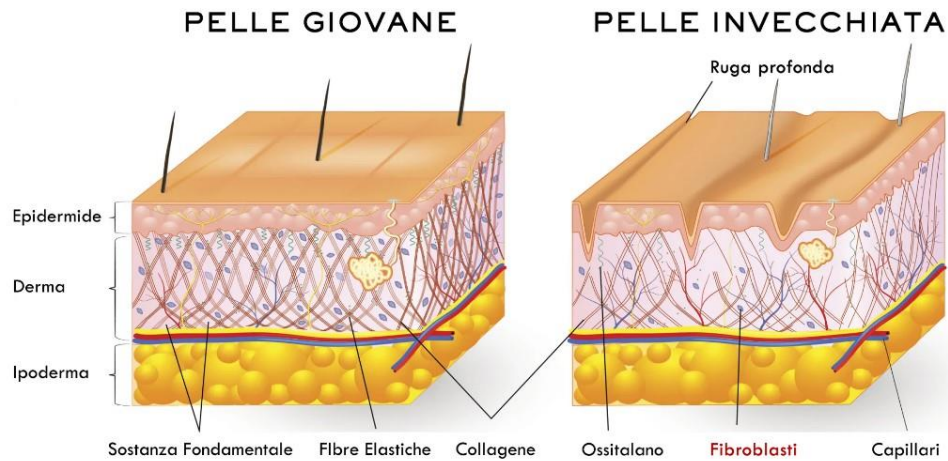


Fig.8 Differenza nel derma con l'invecchiamento (diminuzione dello spessore, fibroblasti e collagene) aumento stress ossidativo.

I filler di gel di acido ialuronico differiscono nella loro concentrazione, dimensione di particelle, densità di reticolazione, durata e presenza di lidocaina. I fillers ad alta densità e grandi particelle sono raccomandati per iniezioni dermiche profonde mentre quelli a bassa densità e piccole particelle sono raccomandati per le linee sottili. Questo trattamento medico-estetico è diventato popolare grazie alla sua bassa risposta allergica, facilità di iniezione, rapido recupero, riproducibilità e risultati immediati.

I siti di iniezione comuni sono (Fig.9) glabella, pieghe naso-labiali, pieghe melo-mentoniere e melo-labiali, labbra, regioni malari, regioni infraorbitali, ritidi periorali.



Fig.9 Regioni del viso in cui vengono iniettati i fillers naturali.

Anche le iniezioni intra-articolari di acido ialuronico sono ampiamente utilizzate anche per alleviare il dolore nei pazienti con osteoartrosi delle ginocchia. Sono disponibili in commercio diversi preparati: ialuronato di sodio, polimeri hylan A e B e ialuronano (*Braz A., Sakuma T. Filler dermici, Anatomia del volto e tecniche iniettive, 2017, RJ, Brasile*).

Meccanismo d'azione

HA rappresenta la componente più abbondante della matrice di tessuto connettivo che si trova nel derma. Forma la matrice fluida elasto-viscosa in cui le fibre di collagene ed elastina sono immerse (*Baumann L. et al., 2019*). A differenza del collagene, la sua struttura chimica appare conservata tra le diverse specie viventi abbassando così la sua immunogenicità. La natura idrofilica dell'acido ialuronico (HA) richiama e trattiene acqua all'interno dello spazio extracellulare determinando un aumento del volume del derma e una maggiore compattezza. La pelle invecchiata mostra un livello più basso di HA rispetto alla pelle giovane con perdita di idratazione del tessuto, questo potrebbe spiegare la successiva disorganizzazione delle fibre di collagene ed elastina che caratterizza la pelle invecchiata (*Baumann L. et al., 2019*).

Tra i fillers naturali, l'acido ialuronico è in grado di riorganizzare e di integrare la matrice extracellulare, dando maggiore compattezza e turgore al tessuto. Interagendo con i fibroblasti, stimola la produzione di nuovo collagene, elastina e acido ialuronico endogeno e contrasta i radicali liberi.

L'utilizzo di HA come dermal filler nella sua forma naturale comporta nella zona d'iniezione una rapida degradazione (1-2 giorni) e una successiva trasformazione di questo in acqua e CO₂ a livello del fegato (*Murray C.A. et al., 2005*) per aumentarne la permanenza lo si rende più stabile attraverso un processo di *crosslinking*.

Il cross-link è un processo che permette di legare tra di loro molecole di acido ialuronico lineare, per ottenere delle nuove strutture costituite da più filamenti di acido ialuronico con un peso molecolare più elevato.

Questi legami crociati sono, ponti trasversali che uniscono insieme più catene con l'obiettivo di creare macromolecole di Acido Ialuronico aventi maggiore

dimensione, peso molecolare più alto, e, di conseguenza, una maggiore densità e permanenza.

L'*HA crosslinked* prende il nome di hylans o acido ialuronico gelificato. Esso viene rigonfiato d'acqua per il 95% del suo peso ed ha caratteristiche uniche di viscosità dinamica: la sua viscosità decresce all'aumentare delle forze di taglio (*Narins R.S. et al., 2005*). Sotto la pressione dell'iniezione (forte forza di taglio), il gel passa facilmente attraverso un fine ago della siringa in quanto la viscosità decresce e nel momento in cui l'iniezione è terminata e, con essa cessa la forza di taglio, il filler acquista viscosità e difficilmente migra al di fuori del sito d'impianto.

Altra caratteristica che rende unico l'HA è la cosiddetta degradazione isovolumetrica (*Narins R.S. et al., 2005*): in altre parole, sebbene alcune molecole di HA vadano incontro a degradazione, quelle restanti sono in grado di assorbire ancora più acqua in modo da mantenere inalterato il volume del gel. Clinicamente è dimostrato che l'impianto tende a mantenere più del 95% del suo volume iniziale sino a che non viene riassorbito del tutto (*Narins R.S. et al., 2005*).

Sono quattro le formulazioni di fillers basati su HA ad essere state approvate dalla *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Per ognuna di esse è stato approvato l'impianto sia nel derma superficiale che profondo allo scopo di correggere tutti i tipi di rughe facciali, dalle moderate alle severe. Inoltre vengono utilizzate per il rimodellamento delle labbra e per il loro aumento di volume, per le cicatrici infossate, per le malformazioni congenite o traumatiche (*Johl S.S. et al., 2006*).

Grazie alle particelle reticolate di acido ialuronico i fillers hanno una maggiore resistenza alla degradazione chimica e fisica: durante la degradazione e la disgregazione del filler di acido ialuronico l'acqua prende lentamente il suo posto occupando la stessa quantità di volume. Questa azione è chiamata "*degradazione isovolumetrica*".

Gli effetti del filler all'acido ialuronico dura fino a 4-6 mesi a seconda della posizione, della marca specifica di filler utilizzata e della tecnica di iniezione.

Somministrazione

Il filler di acido ialuronico è disponibile in siringhe precaricate e la concentrazione dipende dalla marca specifica scelta. La preparazione del sito deve includere la rimozione di qualsiasi traccia di trucco e la pulizia con un agente antisettico, in genere alcol isopropilico o clorexidina. La tecnica deve essere il più asettica possibile per prevenire il biofilm. La riduzione del dolore nel sito di iniezione è ottenibile attraverso anestetici topici o iniettabili e impacchi di ghiaccio.

Il filler di acido ialuronico viene iniettato nel derma medio-profondo e le tecniche includono punture seriali, filettatura lineare, ventaglio e tratteggio incrociato. La tecnica utilizzata dipende dal sito di iniezione e dal problema specifico affrontato. Ad esempio, per il riempimento dell'angolo naso-labiale, l'ago viene posizionato sulla linea mediana del piano sopraperiosteale, al di sopra della spina nasale antero-superiore, mentre per il riempimento sopraperiostale temporale, l'ago viene inserito nella regione temporale mediale superiore, al di sotto dell'arteria temporale superficiale. (Fig.10;11).

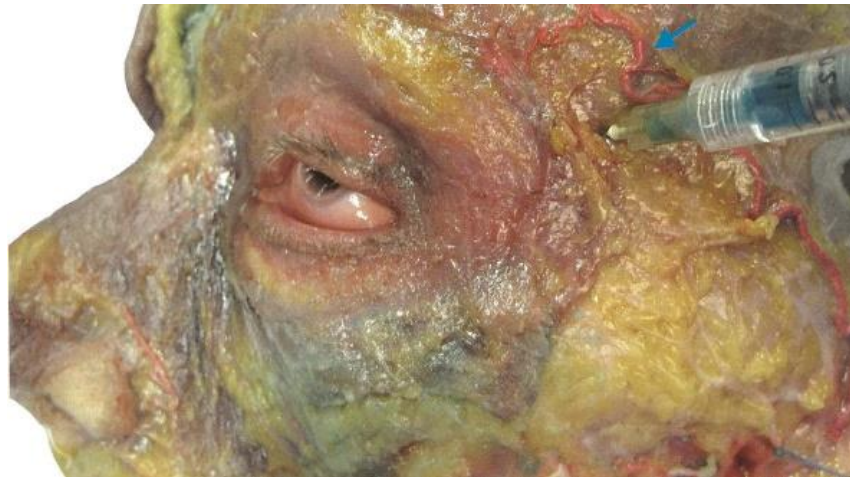


Fig.10 *Emivolto sx di cadavere fresco in cui è stato introdotto un ago nella regione temporale mediale superiore, simulando il riempimento sopraperiostale temporale. La freccia blu mostra il ramo anteriore dell'arteria temporale superficiale*



Fig.11 Rilascio del prodotto di colore verde, sopra la spina nasale antero-superiore, su un preparato anatomico fresco, per riempire l'angolo naso labiale

Per il solco malare, invece che rappresenta un'estensione del solco naso-giugale nella regione malare (parte esterna sopra lo zigomo, parte interna che poggia il muscolo elevatore del labbro superiore), la tecnica prevede l'infiltrazione tramite cannule atraumatiche, previo disegno del campo d'infiltrazione della suddetta regione (Fig. da 12 a 14), permettendo l'aumento del volume del derma in maniera rapida e poco invasiva, con risposta eccellente dei tessuti determinando in questo modo un elevato trofismo, con risultati mediamente duraturi (circa 12 mesi). In questo modo si evita, di sottoporre la paziente ad innesto di protesi zigomatiche in silicone laddove il citato biomateriale risulta essere maggiormente a rischio infiammatorio e la sua applicazione richiede tecniche chirurgiche più complesse.



Fig. 12-13 *Disegno ed applicazione di HA cross-linkato in regione malare.*
Fig.14 *Durante l'iniezione la paziente è stata sottoposta ad esame ecografico per monitorare il corretto posizionamento del fillers.*

Il paziente deve astenersi da attività fisica intensa o prolungata per almeno 48 ore dopo l'iniezione. Sono disponibili diversi preparati ciascuno con differenze nel numero di iniezioni in ciascuna serie, peso molecolare, viscosità, presenza o assenza di reticolazione.

Per uso topico è necessario pulire la ferita con soluzione salina normale e sbrigliare la ferita, se necessario, prima di applicare il preparato a base di acido ialuronico; applicare uno strato sottile sull'ulcera o sulla ferita evitando un eccessivo sfregamento. Dopo l'applicazione, la ferita deve essere coperta con una garza o una medicazione sterile antiaderente. Per l'uso nelle dermatosi il preparato a base di acido ialuronico può essere applicato direttamente sulla zona interessata (*Braz A., Sakuma T. Filler dermici, Anatomia del volto e tecniche iniettive, 2017, RJ, Brasile*).

Effetti collaterali

Gli effetti avversi più comuni associati al filler di acido ialuronico sono dolore, lividi, arrossamento, prurito e gonfiore; essi si risolvono in 5/7 giorni. Si possono attenuare applicando un impacco di ghiaccio sul sito di iniezione e, una settimana prima della procedura, sospendendo farmaci o integratori che aumentano il rischio di sanguinamento, ad esempio aspirina, farmaci antinfiammatori non steroidei, vitamina E, oli di pesce, ginkgo biloba. Effetti collaterali estremamente rari dell'iniezione di gel di acido ialuronico comprendono: infezione, necrosi dei tessuti, corpo estraneo granulomatoso e attivazione dell'herpes labiale.

L'infezione è dovuta all'inoculazione batterica attraverso il sito di iniezione che è prevenibile con un'adeguata tecnica asettica e garantendo che non vi sia infezione attiva vicino al sito di iniezione.

La necrosi tissutale può derivare dall'occlusione vascolare dovuta all'iniezione intra-arteriosa di filler di acido ialuronico e sottolinea l'importanza di comprendere l'anatomia facciale ed eseguire un test di aspirazione del sangue prima dell'iniezione. Se si sospetta questa complicanza avversa è necessario applicare immediatamente la ialuronidasi che dissolverà le particelle di gel di acido ialuronico.

La reazione granulomatosa da corpo estraneo è stata una reazione documentata

molto rara all'iniezione di filler di acido ialuronico e si ritiene che sia causata da una reazione alle impurità batteriche rimanenti dal processo di produzione. Il processo di purificazione del filler di acido ialuronico è migliorato significativamente, determinando un minor numero di casi di reazioni di ipersensibilità.

Quando si eseguono iniezioni per l'aumento del volume delle labbra, soprattutto se il paziente ha una storia di infezione da virus dell'herpes simplex o ha una storia di riattivazione del virus dell'herpes simplex dopo una precedente iniezione di riempitivo, è opportuna la prescrizione di aciclovir per via orale.

Gli effetti avversi delle iniezioni intra-articolari di acido ialuronico sono generalmente lievi e possono risolversi con riposo e farmaci antinfiammatori. Le infezioni intra-articolari non sono state riportate negli studi clinici e sono estremamente rare nella pratica clinica. Sono state riportate reazioni di ipersensibilità, incluse anafilassi e angioedema.

4.3.2 IDROSSIAPATITE

Struttura chimica e caratteristiche fisiche

Il composto di fosfato di calcio più comune utilizzato negli innesti ossei è il CaHA ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), (Fig.15).

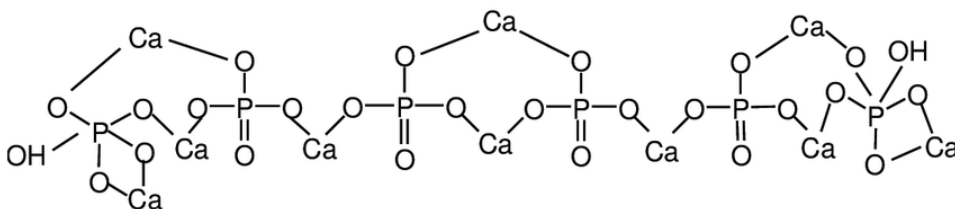


Fig.15 *Struttura Chimica*

La sua struttura è simile a quella della fase minerale dell'osso e presenta un'ottima biocompatibilità. Il CaHA è osteoconduttivo e bioattivo, ovvero l'osso si lega chimicamente ad esso e viene inglobato nel derma da parte dei fibroblasti stimolandoli nel produrre collagene. Il CaHA viene spesso sintetizzato ad alta temperatura (tipicamente superiore a 1800 F) per formare granuli o blocchi, ma può anche essere precipitato da una soluzione sovrasatura di ioni calcio (Ca^{2+}) e fosfato (PO_4^{2-}). I trattamenti ad alta temperatura forniscono un CaHA più cristallizzato

che mostra un riassorbimento minimo da parte dell'attività degli osteoclasti e può rimanere nel sito dell'impianto per anni o addirittura decenni (Khan SN, Tomin E, 2000). Questo può essere un vantaggio per alcune applicazioni ma uno svantaggio per altre. Nei pazienti più giovani sono preferibili gli impianti riassorbibili.

L'uso di innesti ossei sintetici risale a più di 100 anni fa con l'impianto di solfato di calcio. Il primo caso segnalato, in cui il solfato di calcio è stato utilizzato per trattare le cavità ossee, risale al 1892 da Dreesmann (*Dreesmann H, 1892*) in Germania, che operò otto pazienti con grandi difetti ossei innestando su di essi γ -solfato di calcio emiidrato. Rapporti successivi hanno mostrato buoni risultati con rigenerazione ossea completa in casi infetti e non infetti in piccole serie (*Kovacevic B., 1953*). Peltier (*Peltier LF19, 1961*) ha riferito su 20 pazienti e ha concluso che il solfato di calcio mostrava una buona biocompatibilità e non causava alcuna complicanza anche nelle cavità infette, ma veniva riassorbito rapidamente. La maggior parte degli studi recenti sono stati eseguiti su pellet di solfato di calcio prodotti da emiidrato con cristalli di forma e dimensione regolari. Questi pellet mostrano meno variazioni nella solubilità e nel riassorbimento (*Blaha JD, 1998*). Da uno studio multicentrico, Kelly et al. riportano che i pellet di solfato di calcio da soli hanno fornito una migliore crescita ossea rispetto a quando miscelati con innesti, come autotrapianti, matrice ossea demineralizzata, aspirato di midollo osseo (*Kelly CM, Wilkins RM, Gitelis S, Hartjen C, Watson JT, Kim PT, 2001*). Queste differenze nella crescita ossea interna sono durate fino a 12 mesi dopo l'intervento chirurgico, ma non sono state fornite specifiche relative alle dimensioni del difetto per ciascun trattamento.

Per ottenere una guarigione ossea completa, il materiale deve essere poroso per consentire la penetrazione del tessuto vivo. La vacuolizzazione all'interno del materiale è il passo iniziale dell'integrazione del materiale nell'ambiente locale. La migrazione delle ossa cellule formanti, osteoblasti e successivamente osteoclasti derivati da macrofagi consentono la formazione di matrice ossea all'interno dell'area del difetto e il rimodellamento della superficie materiale-ossea. Nel corso degli anni, è stato affermato che solo la macroporosità (dimensione dei pori >100 μ m) è fondamentale per una buona crescita ossea poiché consente la migrazione cellulare (*Bignon A, Chouteau J, Chevalier J et al, 2003*). Più recentemente è stata evidenziata anche l'importanza della microporosità. È stato osservato che le cellule

si attaccano alle superfici microporose e che la microporosità è necessaria per il flusso dei fluidi corporei e la crescita dei vasi. Studi in vivo mostrano che la manipolazione della microporosità può accelerare l'osteointegrazione e avere un effetto promotore dell'osso (Malmström J. 2007). Infine, si ritiene che una superficie microporosa migliori l'assorbimento delle proteine e favorisca l'adesione e la proliferazione delle cellule ossee umane con una conseguente maggiore crescita ossea. L'idrossiapatite è utilizzata anche nel derma come filler.

Meccanismo d'azione

Nel nostro studio abbiamo utilizzato nello specifico l'Radiesse®, anche conosciuto come Radiance o Radiance FN (*BioForm Medical, San Mateo, California, U.S.A.*) E' stato approvato dalla FDA americana per la correzione di difetti maxillofacciali, principalmente della regione malare zigomatica, corde vocali insufficienti e come marker tissutale radiografico (*Johl S.S. et al., 2006*).

La principale componente di Radiesse® è il calcio di idrossiapatite, presente sottoforma di sfere di dimensioni che variano dai 25 ai 45 µm di diametro, sospese in un gel acquoso con glicerina e idrossicellulosa di sodio. L'idrossiapatite è la componente minerale dell'osso, per cui ha un'eccellente biocompatibilità e non richiede preventivi test allergologici. Essa agisce come struttura che sostiene la crescita al suo interno del collagene (*Narins NS et al., 2005*) nei tessuti molli. È un ottimo riempitivo bioristrutturante con effetti liftanti, viene utilizzato in diverse direzioni a seconda dell'effetto che si vuole ottenere, può essere utilizzato puro per riempire i volumi persi o per ridefinire le linee del volto oppure diluito come biostimolante. Il risultato finale sarà una proliferazione dei fibroblasti con aumento di collagene di tipo 3 e conseguente aumento di collagene tipo 1, quest'ultima è la proteina fondamentale del derma che garantisce forza e resilienza alla pelle e aumento della vascolarizzazione cutanea, quindi con aumentato apporto di ossigeno ai tessuti e rinascita cellulare. È un filler sicuro, facilmente utilizzabile e riassorbibile, la carbossimetilcellulosa scompare dopo circa un mese, le microsfele di idrossiapatite di calcio perdurano per circa un anno e vengono fagocitate dai macrofagi. Il risultato sarà un aumento dello spessore del derma, un cambiamento della texture cutanea, un ripristino dei volumi persi e un effetto lifting.

Somministrazione

Il prodotto è particolarmente viscoso, ma può essere iniettato con opportuni aghi in distretti subdermali e intramuscolari previo disegno del campo di infiltrazione. E' importante modellare il prodotto, una volta iniettato, tramite massaggi (*Flaharty P., 2004*). Il materiale iniettato è molto più denso rispetto al tessuto che lo circonda e risulta palpabile per 2-3 mesi; successivamente la crescita di collagene ristabilisce nella zona trattata le caratteristiche naturali di morbidezza. Prima dell'iniezione, disinfettare la zona e disegnare in maniera opportuna la regione. Dopo l'iniezione (*Fig. 16-17*), il gel in cui le sfere di idrossiapatite sono immerse viene gradualmente assorbito e degradato dall'azione fagocitaria dei macrofagi nel giro di 6-8 mesi; contemporaneamente i fibroblasti, arrivati in risposta del nuovo impianto, incapsulano le sfere attraverso la produzione di fibre di collagene, impedendone la migrazione (*Flaharty P., 2004*).

Le particelle di CaHA vengono completamente degradate in calcio e ioni fosfato nel giro di alcuni anni. L'effetto estetico dura in media da 2 a 3 anni.



Fig.16 Emivolto dx di cadavere fresco con un lungo ago inserito fino al sopra periostio dell'osso zigomatico. Applicazione di prodotto (blu scuro) alla giunzione dell'eminenza zigomatica e dell'osso mascellare. Il forame infraorbitario è segnalato dall'ago di colore verde.



Fig.17 Emivolto dx di cadavere fresco che espone il compartimento adiposo della regione malare.

Evidenze ecografiche e radiografiche, mostrano la presenza di materiale anche 7 anni dopo l'impianto, ma escludono fenomeni di calcificazione o di formazione di ossa (Flaharty P., 2004).

È indicato per il trattamento di rughe profonde, solchi e grinze della pelle. Sconsigliato per impianti nelle labbra a causa delle formazioni nodulari nella sottomucosa (Johl S.S. et al., 2006).

Volumizzare la regione malare richiede una profonda conoscenza dell'anatomia, un acuto senso estetico e abilità dell'operatore. L'eccessiva correzione della regione zigomatica può allargare il diametro orizzontale del volto, provocando un aspetto maschile nelle donne. Il risultato sarà un elevato trofismo, con risultati mediamente duraturi nel tempo (circa 12- 18 mesi). In questo modo si evita, di sottoporre la paziente ad innesto di protesi zigomatiche in silicone che risulta essere maggiormente a rischio infiammatorio e la sua applicazione richiede tecniche chirurgiche più complesse. (Fig. 18-19)



Fig. 18-19

Applicazione di idrossiapatite in regione malare.

Durante l'iniezione la paziente è stata sottoposta ad esame ecografico per monitorare il corretto posizionamento del fillers.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali della procedura iniettiva di Radiesse® sono del tutto sovrapponibili a quelli comunemente osservabili con gli altri filler riassorbibili. Il rischio di complicanze gravi è molto basso: è riportata in letteratura la comparsa di noduli cutanei visibili, che tuttavia sono da attribuirsi ad una tecnica scorretta di inoculo, cioè troppo superficiale. Tali noduli, qualora si formassero, possono essere facilmente ridotti mediante energici massaggi ripetuti. E' raro che si rendano necessarie misure più aggressive, come l'escissione chirurgica o le infiltrazioni di steroidi, per la rimozione di accumuli di CaHA. Non vi è evidenza della formazione di granulomi in rapporto all'inoculo di idrossiapatite.

L'infiammazione è una reazione di un tessuto vivente vascolarizzato ad un danno locale. Essa è necessaria ad isolare, neutralizzare, eliminare gli agenti responsabili di tale danno e scatena una serie di eventi che portano alla guarigione e alla ricostituzione del tessuto danneggiato attraverso la rigenerazione delle cellule parenchimali native, la formazione di tessuto cicatriziale (fibroblasti) o la combinazione di entrambi i processi (*Anderson J. M., 2004*). Questa complessa sequenza di eventi, che coinvolge proteine ematiche, cellule del tessuto ospite e superficie del biomateriale, termina con la restaurazione dell'omeostasi attraverso meccanismi locali e sistemici ed è caratterizzata da due stadi principali: lo stadio acuto e lo stadio cronico (*Fig.20*).

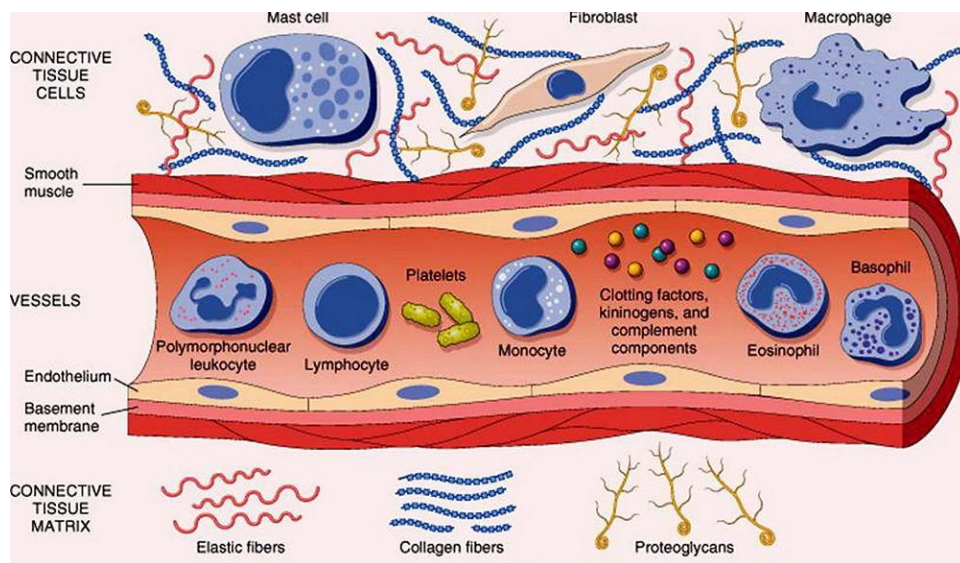


Fig.20 Edema infiammatorio nelle cellule e nei vasi sanguigni.

La risposta infiammatoria di fase acuta (*acute phase response*, APR) rappresenta la difesa immediata che l'organismo attiva contro il corpo estraneo; si sviluppa nel giro di pochi minuti, ore o al massimo giorni e la sua durata e intensità dipendono dall'estensione del danno. La risposta infiammatoria di fase cronica (*chronic phase response*, CPR) subentra quando lo stimolo infiammatorio persiste; tale reazione spesso si sovrappone all'APR.

L'infiammazione acuta (APR) è caratterizzata da un rapido cambiamento nei livelli di proteine plasmatiche conosciute come proteine di fase acuta (*acute phase proteins*, APPs). Le APPs rappresentano un gruppo eterogeneo di proteine coinvolte in varie funzioni biologiche; in particolare svolgono un'azione modulatrice sulla risposta immune, sulla coagulazione, sulla fibrinolisi, sull'attivazione della cascata del complemento, dei processi chemiotattici e di opsonizzazione e della proteolisi (Koj A., 1985). Durante l'APR si assiste ad un aumento nella produzione delle APPs cosiddette "positive" capaci di amplificare l'infiammazione (siero amiloide-A, proteina C, fibrinogeno, antitripsina α -1, proteine del complemento come il fattore B e C3, aptoglobine) e contemporaneamente ad una diminuzione delle APPs cosiddette "negative" come l'albumina, la transferrina e la transtiretina (Rihova B., 1996). In questa fase si verifica il rilassamento delle pareti arteriolari con un conseguente dilatamento del lume dei vasi che comporta un forte afflusso di sangue nel tessuto danneggiato. Inoltre aumenta la permeabilità vascolare e ciò facilita la migrazione dei leucociti, in particolare neutrofili, nel sito infiammatorio. Tale fenomeno è mediato dall'adesione dei leucociti alle pareti dei vasi grazie all'interazione con tre principali famiglie di recettori: le selettine, le integrine e membri della superfamiglia delle immunoglobuline (Jones D.A. et al., 1996). L'azione principale dei neutrofili consiste nel fagocitare microrganismi e corpo estraneo. La fagocitosi è un processo suddiviso in tre fasi che comprendono il riconoscimento e la formazione di un coniugato con l'agente infiammatorio a cui fanno seguito l'*engulfment* (internalizzazione) e, infine, la degradazione o l'uccisione dello stesso. Sebbene i biomateriali non vengano fagocitati dai neutrofili o dai macrofagi a causa delle loro grandi dimensioni, si verificano comunque le fasi di riconoscimento e attacco al corpo estraneo: infatti, il biomateriale viene ricoperto da proteine plasmatiche chiamate "opsonine", in particolare

immunoglobulina G (IgG) e la frazione C3b del complemento, che vengono riconosciute da recettori presenti su neutrofili e macrofagi. Altre proteine plasmatiche quali fibronectina, fibrinogeno e vitronectina favoriscono l'adesione cellulare alla superficie del biomateriale. La fase acuta, inoltre, è caratterizzata dalla degranolazione dei mastociti con conseguente rilascio di istamina (Zdolsek J et al., 2007; Tang L et al., 1998), che media il reclutamento di fagociti e la loro adesione alla superficie dell'impianto e delle linfocine IL-4 e IL-13 che promuovono la fusione dei macrofagi in cellule giganti multinucleate (FBGCs) (Chang D.T. et al., 2008). I neutrofili hanno una breve emivita (24-48 h), motivo per cui vengono rapidamente sostituiti dai monociti che hanno differenziato in macrofagi la cui migrazione nel tessuto danneggiato continua per un periodo più lungo, da giorni a mesi, a seconda della persistenza del danno e degli stimoli chemiotattici (Fig.21) (Anderson J.M., 2004).

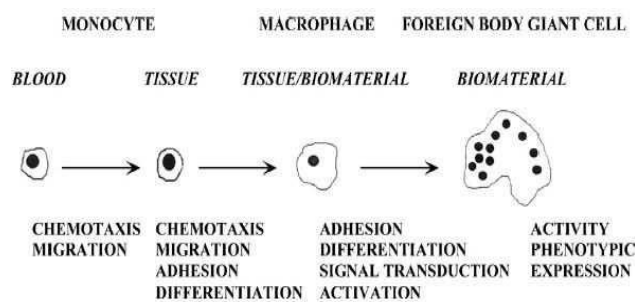


Fig 21 percorso dei monociti dal sangue periferico fino all'interfaccia tessuto-biomateriale e successivi stadi del loro differenziamento fino a macrofagi e FBGCs (Anderson JM et al., 2007)

La fase acuta si risolve rapidamente, generalmente entro una settimana.

La risposta infiammatoria cronica è caratterizzata dalla presenza di cellule mononucleate ossia monociti, macrofagi, linfociti e plasmacellule e dalla formazione di vasi sanguigni e tessuto connettivo. Essa si verifica quando lo stimolo infiammatorio persiste, come nel caso di un biomateriale che non venga fagocitato a causa delle sue grandi dimensioni: i macrofagi che falliscono nella fagocitosi possono fondersi tra loro dando origine a cellule giganti multinucleate (FBGCs) che, insieme ai fibroblasti, al collagene rilasciato da questi ultimi e ai capillari neoformati, formano il cosiddetto "tessuto di granulazione".

La formazione di questo tessuto è indice di guarigione: il collagene e i proteoglicani rilasciati incorporano il biomateriale all'interno di una capsula fibrosa che impedisce al materiale di diffondere nell'ambiente circostante e allo stesso tempo

garantisce il rifornimento di ossigeno e di nutrienti alle cellule della capsula.

In altri casi, più rari, il tessuto danneggiato dall'impianto può essere sostituito da cellule parenchimali dello stesso tipo e riacquistare completamente la sua struttura originaria: ciò dipende dalla capacità proliferativa cellulare e dalla estensione del danno (*Anderson J. M., 2004*). Se il materiale impiantato diventa uno stimolo permanente, poiché subisce una degradazione lenta e non viene circondato dalla capsula, può indurre la formazione di un "granuloma", che si distingue dal tessuto di granulazione in quanto formato da macrofagi modificati chiamati "cellule epitelioidi" (*Anderson J. M., 2004*). Se il materiale è tossico, quest'ultimi falliscono nella digestione delle particelle che hanno incorporato, pertanto muoiono e rilasciano nell'ambiente circostante enzimi che provocano la necrosi dei tessuti (*Fournier E. et al., 2003*).

Controindicazioni

E' imperativo considerare l'ipersensibilità dei biomateriali o ad uno qualsiasi dei componenti della formulazione: ogni individuo è unico e una reazione avversa potrebbe manifestarsi in coloro che presentano una sensibilità particolare a questi materiali. Allo stesso modo, chi ha già sperimentato gravi reazioni allergiche o anafilassi all'acido ialuronico dovrebbe essere escluso da questo tipo di trattamento. Una particolare attenzione deve essere rivolta a coloro che mostrano una reazione di ipersensibilità alle proteine batteriche gram-positive, specialmente nei casi in cui i prodotti sono derivati da fonti batteriche.

La presenza di una reazione di ipersensibilità alla lidocaina, nei prodotti che la contengono, deve essere attentamente valutata prima di procedere con l'applicazione del filler. Inoltre è importante considerare eventuali disturbi emorragici del paziente; infatti può comportare un rischio aggiuntivo per coloro che presentano problemi di coagulazione del sangue o altre condizioni emorragiche. La valutazione accurata della storia clinica del paziente è, dunque, essenziale prima di intraprendere qualsiasi procedura.

Infine, quando si tratta di iniezioni di biomateriali, è fondamentale rispettare scrupolosamente i siti raccomandati per l'etichettatura. L'iniezione in siti diversi da quelli specificamente indicati potrebbe comportare rischi aggiuntivi e risultati imprevedibili.

E' importante evitare l'applicazione in presenza di infezioni o malattie della pelle nelle vicinanze del sito di iniezione o in un'articolazione settica.

Effetti avversi sistemici come eruzione cutanea, artralgia, mialgia, crampi muscolari e nausea sia per l'HA che per l'idrossiapatite sono stati riportati in meno del 2% dei casi negli studi clinici.

5. TECNICHE CHIRURGICHE

5.1 TRATTAMENTO DEI PAZIENTI IPOTROFICI PER CAUSE GENETICHE EREDITARIE:

Anamnesi familiare positiva per III classe scheletrica ereditaria con ipoplasia del mascellare (*da Fig.22 a 25*) asimmetria frontale, disfunzione masticatoria con open-bite, cross-bite, overjet diminuito, riduzione del diametro trasverso e anteroposteriore del mascellare, grave atrofia dei tessuti molli della regione malare e problematiche respiratorie dovute a una riduzione dello spazio retro-faringeo.

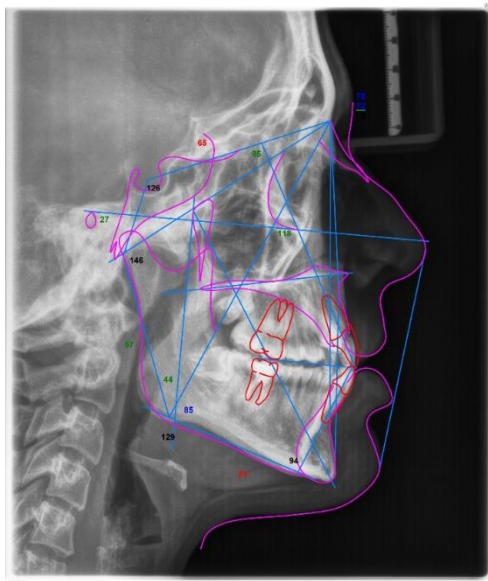


Fig.22 Evidenza della III classe scheletrica mediante esame teleradiografia cefalometrica.

Fig.23 Retroposizione del mascellare superiore per evidente deficit di crescita.



Fig. 24 *Esame ortopantomografico*



Fig. 25 *Check-up diagnostico*

Per la risoluzione delle problematiche esposte e dopo un'attenta valutazione clinica, radiologica, anamnestica e psicologica i pazienti sono stati sottoposti ai seguenti interventi chirurgici assistiti da terapia ortodontica:

- S.A.R.P.E. (*Surgical Assisted Rapid Palatal Expansion*)
- LE FORT I

5.1.1 S.A.R.P.E.

L'ipoplasia mascellare trasversa, sia in adolescenti che negli adulti, è frequentemente osservata in pazienti non sindromici e sindromici compresi i pazienti con schisi. Nei pazienti scheletricamente maturi, l'ipoplasia trasversa uni o bilaterale può essere corretta mediante un'espansione mascellare rapida chirurgicamente assistita. Il trattamento è una combinazione di ortodonzia e procedure chirurgiche e fornisce spazio nell'arcata dentale per l'allineamento dei denti. L'intervento provoca un sostanziale allargamento della base apicale mascellare e della volta palatina, fornendo spazio alla lingua per una corretta deglutizione e prevenendo così le ricadute. Si osserva un netto miglioramento soggettivo della respirazione nasale associato all'allargamento della valvola nasale verso valori normali con aumento del volume nasale in tutti i compartimenti. L'espansione palatale rapida chirurgicamente assistita (*SARPE*) è una forma di distrazione osteogenetica (DO).

Nel senso più puro, la DO craniofacciale fu segnalato per la prima volta all'inizio del 1860 da Angell, molto prima che i principi di guarigione biologica della DO fossero conosciuti. Essa implica il processo di generazione di nuovo osso in uno spazio tra due segmenti ossei, in cui il nuovo osso è il risultato di uno stress di trazione attraverso lo spazio osseo (*Swennen G et al. 2001 - Yen SL. 1997*). La caratteristica unica della DO è la stabilità e il concetto biologico di espansione simultanea di una matrice di tessuti molli, inclusi vasi sanguigni, nervi, muscoli, mucosa e periostio (*Cope JB et al. 1999 - Al-Daghreer S et al. 2008*). Si basa su quattro fasi: *osteotomia o fase chirurgica, periodo di latenza, periodo di distrazione* ed infine *periodo di consolidamento*. L'intervento chirurgico iniziale e l'osteotomia (*Fig.26*) sono seguiti da un periodo di latenza compreso tra cinque e sette giorni. Si tratta di un periodo di riposo e di formazione di un ematoma fibrovascolare: i capillari neoformati e il tessuto di granulazione si infiltrano nel coagulo di fibrina. Periodi di latenza più brevi sono generalmente associati a una ridotta formazione di callo e ad un'osteogenesi inadeguata, mentre periodi di latenza più lunghi sono solitamente associati a consolidamenti prematuri (*Kojimoto HA et al. 1988*). Nella successiva fase di distrazione (*utilizzando dispositivo TPD – Transpalatal Distractor – Fig. 27*) si formano fibre di collagene parallele al vettore di distrazione e inizia l'ossificazione intramembranosa. Durante la fase di consolidamento avviene

un'ulteriore mineralizzazione e rimodellamento dell'osso molle immaturo. Il rimodellamento osseo inizia durante la fase di consolidamento e continua per 1-2 anni, trasformando, infine, il tessuto rigenerato in una struttura ossea matura simile per dimensioni e forma all'osso adiacente (*Koudstaal MJ et al. 2006 - McCarthy JG. et al. 2001*). La *SARPE* è lungi dall'essere una procedura standardizzata. Quando fu descritto per la prima volta da Brown come metodo per correggere la MTD (*Deficit Mascellare Trasversale*) in individui non in crescita, era coinvolta solo la scissione mediopalatale. La logica alla base della scelta di una particolare tecnica di osteotomia è, come accennato in precedenza, basata sul presupposto di una diversa resistenza scheletrica nella mascella. Coloro che considerano la sutura intermascellare l'area essenziale di resistenza raccomandano le osteotomie palatali paramediali, (*Bierenbroodspot F, Wering PC, Kuijpers-Jagtman AM, Stoelinga PJ.2002 - Timms DJ, Vero D. 1981*) mentre coloro che considerano il sostegno mascellare zigomatico come la principale area di resistenza sostengono l'osteotomia esclusivamente nelle aree laterali della mascella (*Bays RA, Greco JM. 1992*). Alcuni includono il complesso pterigomascellare nelle osteotomie laterali (*Byloff FK, Mossaz CF. 2004*) Molti chirurghi sostengono le osteotomie combinate nella mascella palatale anteriore e laterale e, soprattutto, posteriormente nel complesso pterigomascellare oppure l'osteotomia subtotale di *Le Fort I* associata all'osteotomia della sutura palatina mediana poiché ritengono che i risultati siano più stabili nel lungo termine. Pertanto, non esiste un *gold standard* per le procedure chirurgiche ottimali e non esiste un consenso generale in letteratura rispetto agli effetti scheletrici dopo la *SARPE* (*Kennedy JW, 3rd. 1976*).

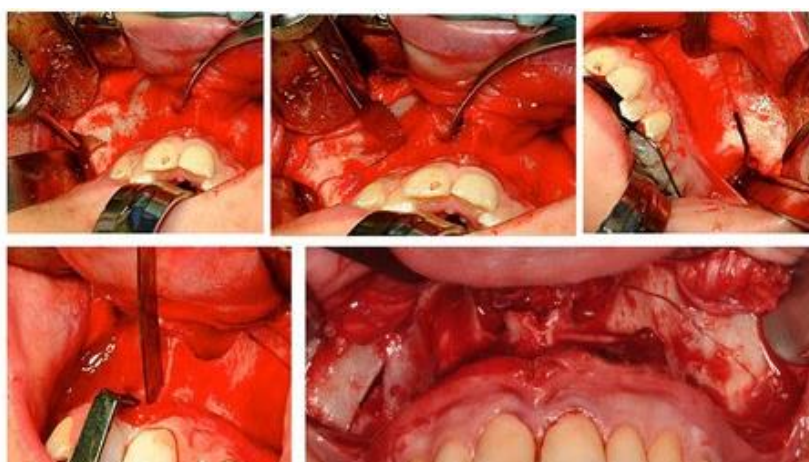


Fig. 26 Osteotomie per intervento chirurgico *SARPE*



Fig.27 Inserimento di TPD durante l'intervento chirurgico per aumentare il diametro trasverso del mascellare superiore

Successivamente all'intervento SARPE ed alla fase di consolidamento, la paziente è stata preparata ortodonticamente in funzione del successivo intervento chirurgico. (Fig.28-29).



Fig. 28 Tolto TPD e bondaggio superiore



Fig.29 Bondaggio inferiore

5.1.2 LE FORT I

La tecnica osteotomica del mascellare *LeFort I* fu originariamente impiegata da Cheever che, nel 1864, la descrisse come approccio chirurgico per la resezione di una massa rinofaringea in due pazienti (*Moloney F, Worthington P. 1981*). Sebbene l'osteotomia venisse sfruttata per ottenere l'accesso conservativo allo spazio rinofaringeo per la resezione del tumore e non per correggere una deformità, si trattò di una procedura chirurgica del tutto innovativa considerando il livello chirurgico e anestesilogico dell'epoca. Trascorse un secolo prima che l'osteotomia con frattura della *maxilla tipo LeFort I* venisse utilizzata negli Stati Uniti per correggere deformità dentofacciali (*Epker BN, Wolford LM, 1975; Bell WH. 1975*). Prima del 1965 la deformità dentofacciale veniva scheletricamente corretta solo con la chirurgia mandibolare anche se il problema scheletrico presente era tutto o in parte nella maxilla: il risultato finale spesso non era soddisfacente.

Con l'aggiunta dell'osteotomia di *LeFort I* (*Fig.30*) il chirurgo dispone di tutti i mezzi per correggere qualsiasi deformità dei mascellari.

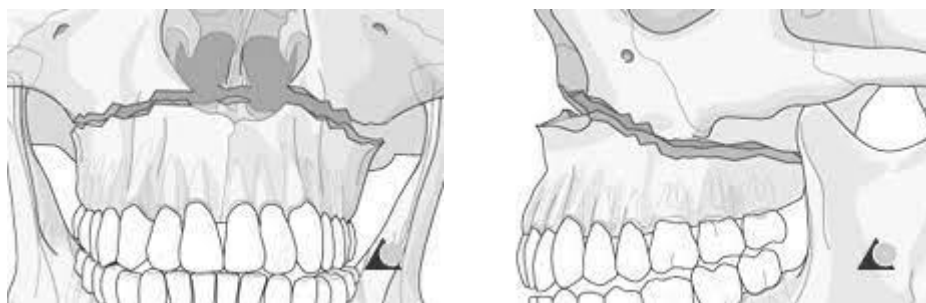


Fig. 30 Osteotomie di *LeFort I*

Essa permette al chirurgo di modificare la posizione della maxilla nei tre piani dello spazio e la deformità dentofacciale della maxilla può essere corretta in modo soddisfacente mediante la chirurgia mascellare singola o combinata con la chirurgia mandibolare (*Turvey TA. 1981*). I risultati sono predicibilmente buoni e la maggior parte delle correzioni scheletriche risultano stabili.

Le maggiori problematiche dei chirurghi che, per primi affrontarono la chirurgia mascellare per correggere le deformità dentofacciali, furono il sanguinamento intraoperatorio e il mantenimento dell'apporto vascolare alla maxilla dopo mobilizzazione e riposizionamento. Una migliore comprensione della

vascolarizzazione della maxilla, dell'anatomia dell'arteria mascellare e delle sue branche ha permesso di ottimizzare le tecniche chirurgiche in modo da minimizzare il rischio di emorragia e massimizzare il potenziale di guarigione. Turvey e Fonseca. (*Turvey TA, Fonseca RI. 1980*) hanno eseguito studi sull'anatomia dell'arteria mascellare e sulla sua importanza per la chirurgia mascellare: dal loro studio sui cadaveri si evince che l'osteotomia tipo *LeFort I* può essere eseguita con minimo rischio di sanguinamento incontrollato durante la chirurgia purché il chirurgo ponga adeguata attenzione all'anatomia della parte posteriore della maxilla.

Gli studi di Bell sulla rivascolarizzazione indicano che la maxilla può essere segmentata e mobilizzata dopo la frattura e che la sua guarigione è strettamente dipendente dalla presenza di larghi peduncoli di tessuti molli attaccati ai segmenti mobilizzati (*Bell WH.1973 - Bell WH. 1975*). Seguendo meticolosamente i principi basilari della chirurgia è altamente improbabile che durante l'esecuzione di un'osteotomia *LeFort I* si possano avere problemi di necrosi a livello osseo o dentale o di mancata unione dei segmenti ossei mobilizzati. Nonostante gli studi di Nelson et al (*Nelson RL.1977*). sulla dinamica del flusso sanguigno indichino una significativa riduzione dello stesso subito dopo l'osteotomia, la perfusione aumenta gradualmente nella fase postchirurgica.

Procedura chirurgica

Prima di accedere al cavo orale per iniziare la procedura, viene stabilito un punto esterno di riferimento a livello dell'area nasofrontale inserendo un chiodo di *Kirschner* (0,062 o 0,079 di diametro) o una vite di *Steinmann* (1,6 o 2 di diametro) nell'osso dopo aver eseguito una incisione cutanea. La dimensione verticale dalla testa della vite al margine incisale degli incisivi mascellari viene annotata per avere un riferimento durante la fase di riposizionamento della maxilla. Un riferimento esterno è considerato più affidabile dei riferimenti sulla maxilla dal momento che viene minimizzata la distorsione dovuta alla parallasse.

All'inizio della procedura, per minimizzare il sanguinamento dei tessuti molli dopo l'incisione e per anestetizzare gli stessi si esegue un'infiltrazione locale anestetica con una soluzione diluita di epinefrina (di solito lidocaina 2% con epinefrina 1:100.000) nei tessuti buccali di tutta la superficie vestibolare della maxilla. I tessuti

molli palatali della maxilla formano un peduncolo vascolare importante per la maxilla stessa ed è quindi necessario non iniettare vasocostrittori. La perdita ematica può essere significativamente ridotta durante la chirurgia iniettando localmente un vasocostrittore, alzando la testa del tavolo operatorio di circa 15° e riducendo in modo controllato la pressione sanguigna sistolica (circa 90 mm Hg) (*Anderson JA.1986 - Blau WS et al 1992*).

L'incisione viene eseguita partendo dalla regione del processo zigomatico malare superiormente al primo molare fino alla parte mediana della maxilla sopra gli incisivi centrali. Dopo l'incisione, la perfusione della maxilla è assicurata da un largo peduncolo di tessuto buccale posto superiormente ai denti (in genere più largo posteriormente); è preferibile lasciare un peduncolo largo piuttosto che uno troppo stretto. Una volta eseguita l'incisione della mucosa, di muscoli e del periostio, si espone superiormente la parete laterale della maxilla utilizzando un elevatore periostale partendo dal processo zigomatico mascellare fino alla spina nasale anteriore. Durante l'esposizione del processo zigomatico mascellare è necessario identificare e proteggere il fascio neurovascolare infraorbitario. Inferiormente a questa incisione non viene eseguita alcuna dissezione di tessuti molli; questi peduncoli di tessuti molli buccali e palatali devono rimanere attaccati all'osso per garantire la perfusione della maxilla durante il suo riposizionamento chirurgico. La dissezione continua posteriormente verso la tuberosità mascellare e i processi pterigoidei, angolandosi inferiormente dietro il processo zigomatico mascellare verso la parte posteriore della maxilla. Nella zona posteriore al processo zigomatico si esegue una tunnellizzazione in modo da mantenere un ampio peduncolo mucoso buccale, intatto e con base ampia. E' fondamentale che questa sezione sia eseguita a livello sottoperiostale e in visione diretta.

Per evitare il rischio di una eccessiva emorragia o di un danno neurologico è necessario eseguire l'incisione superiore non oltre il limite tra la maxilla e i processi pterigoidei. A volte può accadere che si abbia l'esposizione della bolla grassa buccale con oscuramento del campo operatorio; in tal caso si può disporre una garza inumidita sopra la bolla per contenerla, quindi con un retrattore è possibile spostare entrambe per migliorare accesso e visibilità. In seguito, viene esposta l'apertura nasale mediante una dissezione accurata lungo l'apertura piriforme e la parete nasale laterale sotto il turbinato inferiore. Allo stesso modo si scollano la mucosa e il

periostio dal pavimento del naso fino alla cresta nasale della maxilla a livello mediano. Si sezionano il legamento del setto premaxillare e il muscolo trasverso per esporre la spina nasale anteriore. Un attento scollamento della mucosa nasale è importante per evitare la perforazione o lacerazione durante le varie manovre e per ridurre sensibilmente il dolore postoperatorio. Una volta completata su un lato l'incisione dei tessuti molli, si stabiliscono dei punti di riferimento prima di eseguire l'osteotomia. Si pongono punti di riferimento verticali nell'osso corticale con una fresa a fessura ad una distanza di 10-15 mm a livello della regione piriforme e del processo zigomatico mascellare. Se la maxilla deve essere impattata superiormente con conseguente rimozione di osso, la distanza fra i punti di riferimento deve essere maggiore a quella necessaria in un intervento di abbassamento della maxilla. Insieme ai precedenti riferimenti esterni, questi riferimenti intraorali permettono l'orientamento verticale quando viene completata l'osteotomia e mobilizzata la maxilla. Non sono necessari riferimenti orizzontali poiché la correzione nel piano sagittale viene guidata dai denti e dallo *splint occlusale*.

L'osteotomia della parete laterale della maxilla inizia posteriormente a livello del processo zigomatico mascellare, appena sopra il punto di riferimento verticale inferiore, di solito 35 mm sopra il piano occlusale mascellare. Si continua l'osteotomia con una sega oscillante o una fresa chirurgica procedendo attraverso l'osso spesso a livello del processo zigomatico mascellare, l'osso sottile a livello della parete laterale della maxilla e di nuovo l'osso spesso a livello dell'apertura piriforme. Durante la sezione dell'apertura piriforme e della parete laterale del naso, un elevatore periostale viene inserito nell'apertura piriforme per circa 2 cm a livello sottoperiostale in modo da proteggere la mucosa nasale. Se la maxilla deve essere impattata, si misura la quantità di osso che deve essere rimossa dalla regione dell'apertura piriforme, lo si segna sulla maxilla e lo si rimuove con una sega o una fresa. Data l'anatomia della parete laterale della maxilla e la propensione di quest'ultima a inserirsi a telescopio in corrispondenza della zona del processo zigomatico-mascellare e della parete mascellare posteriore, la quantità di osso rimossa posteriormente all'apertura piriforme deve essere minore rispetto all'entità prevista di impattamento mascellare.

Prima di sezionare la parete laterale posteriore della maxilla deve essere posizionato un retrattore a livello sotto-periostale nella zona di giunzione della maxilla e dei

processi pterigoidei. L'osteotomia deve essere eseguita in visione diretta con direzione inferiore e posteriore dal processo zigomatico mascellare alla giunzione tra maxilla e processi pterigoidei, per non danneggiare l'arteria mascellare o qualcuno dei suoi rami terminali. L'osteotomia deve trovarsi 5 mm superiormente al secondo molare (che è lungo circa 25 mm) per evitare di comprometterne la vitalità. La presenza di eventuali ottavi inclusi non deve modificare il disegno dell'osteotomia. I terzi molari possono essere estratti dopo la frattura della maxilla. Dopo aver sezionato la parete laterale posteriore della maxilla, la sega oscillante viene girata in modo che la lama posizionata nel seno mascellare tagli lateralmente dal seno verso l'esterno. Questa manovra permette di eseguire più facilmente il taglio della parete posteriore della maxilla. Una volta completati i tagli osteotomici si copre la ferita con una garza emostatica e si eseguono le stesse sequenze sulla parte controlaterale. Un osteotomo settale viene martellato posteriormente lungo la cresta settale della maxilla, liberando il setto cartilagineo e sezionando il setto osseo a livello del pavimento nasale, facendo attenzione a lasciare la mucosa nasale intatta. La mucosa nasale deve essere protetta con un elevatore periostale mentre una spatola osteotomica seziona la parete laterale del naso con direzione posteriore e inferiore, lungo la parete laterale del naso verso il piatto perpendicolare dell'osso palatino. La parete laterale del naso è sottile e offre poca resistenza al taglio finché non si incontra l'osso palatino; raggiunto quest'ultimo, si avverte un aumento di resistenza all'osteotomo oltre che un cambiamento di suono quando si martella l'osteotomo stesso. È necessario eseguire una sezione parziale della parte perpendicolare dell'osso palatino per prevenire che l'osso palatino possa fratturarsi ad un livello più alto del pavimento nasale durante la frattura dello stesso (*downfracture*), che potrebbe arrivare fino all'orbita o alla base cranica. Un inserimento troppo posteriore dell'osteotomo può provocare un danno ai vasi palatini discendenti con conseguente emorragia difficile da controllare finché la maxilla non viene mobilizzata. Dopo aver sezionato nello stesso modo la parete nasale laterale controlaterale, si procede verso il setto nasale.

Una volta liberati il setto e le pareti nasali laterali la maxilla deve essere staccata dai processi pterigoidei. Se sono stati eseguiti tagli osteotomici verso il basso dietro i secondi molari, il più delle volte la maxilla può essere mobilizzata con la sola pressione delle dita (*Precious DS, Morrison A, Ricard A. 1991*). Se la maxilla

rimane saldamente attaccata alla sua base ossea posteriormente, gli impacchi emostatici precedentemente posizionati ai lati della maxilla vengono rimossi ed un retrattore viene collocato a livello sub-periostale in corrispondenza della giunzione tra maxilla e processi pterigoidei. In visione diretta, un osteotomo curvo viene inserito e diretto mediamente e inferiormente, nel punto più basso della giunzione tra la maxilla e la lamina pterigoidea. Per avere un punto di riferimento prima di martellare, il dito indice posto a livello palatale nella zona posteriore dovrebbe toccare l'estremità dell'osteotomo. L'osteotomo viene martellato per separare l'osso. Si posiziona sulla ferita un impacco emostatico e si procede sul lato controlaterale. A questo punto la maxilla viene forzata verso il basso utilizzando una pressione digitale nella zona anteriore. Allo stesso tempo si sollevano con cura i tessuti molli nasali dal pavimento nasale. Con una pinza ossivora si rimuove ogni tessuto rimanente dal vomere e dalla cresta nasale sulla maxilla soprattutto se questa deve essere posizionata superiormente. Solo se la maxilla deve essere portata in avanti o in alto può essere necessaria una riduzione della spina nasale anteriore che altrimenti viene lasciata integra.

Allo stesso modo può essere necessario ridurre con una pinza ossivora le pareti nasali laterali per poter meglio visualizzare la parte perpendicolare dell'osso palatino e per facilitare l'impattamento. In seguito si posizionano appositi distrattori e mobilizzatori mascellari nelle zone buccali posteriori della maxilla bilateralmente e, fratturando i rimanenti frammenti ossei posteriori, sempre in visione diretta si porta in avanti la maxilla. La maxilla mobilizzata dovrebbe potersi muovere liberamente nei tre piani dello spazio. Il fascio neurovascolare palatino discendente si trova comunemente posteriormente e medialmente ai seni mascellari. Nella zona dei vasi palatini discendenti e in quella posteriore della maxilla l'osso deve essere rimosso con attenzione con una pinza ossivora, un osteotomo o una fresa fine. Questi vasi devono essere conservati intatti per assicurare la vascolarizzazione alla maxilla attraverso i peduncoli palatali di tessuto molle. Se vengono lesi i vasi palatini discendenti l'emorragia può essere controllata con una pinza emostatica o un impacco. Il recupero della sensibilità palatale non sembra essere influenzato da questa manovra (*Bouloux GE, Bays RA.2000*). Durante la rimozione di osso dai processi pterigoidei si può avere un sanguinamento dai muscoli pterigoidei. Questo sanguinamento può essere controllato iniettando una soluzione diluita di epinefrina

(di solito lidocaina 2% con epinefrina 1:100.000) nel tessuto molle e nell'impacco. Se è stato programmato un riposizionamento superiore o posteriore della maxilla è fondamentale rimuovere una sufficiente quantità di osso nella zona posteriore e mediale della maxilla stessa. L'interferenza ossea è comune in questa zona e potrebbe richiedere del tempo prima che si riassorba e se venisse rimosso un quantitativo di osso insufficiente potrebbe essere ostacolato il corretto riposizionamento mascellare. L'interferenza ossea può dislocare facilmente la mandibola e i condili dalla fossa durante il riposizionamento del complesso mandibolomascellare. La sequenza di esecuzione di queste osteotomie (pareti mascellari laterali, setto nasale, pareti nasali laterali, giunzioni pterigomascellari) dovrebbe permettere una completa mobilizzazione della maxilla in tempi rapidi e in modo semplice specie nel caso in cui si verifichi un'emorragia durante l'intervento. Precedenti studi su cadaveri hanno dimostrato che l'osteotomia LeFort I può essere eseguita senza un rischio eccessivo per quanto riguarda le arterie mascellari. Le arterie e le vene palatine sono i vasi più a rischio di emorragia. Dopo la mobilizzazione della maxilla, la riduzione di osso e l'inserzione dello splint occlusale, la maxilla e la mandibola vengono unite utilizzando un filo n 25 per la fissazione maxillomandibolare. La mandibola con la maxilla ad essa fissata viene ruotata per chiudere nello spazio osteotomico. Il chirurgo deve evitare che si verifichino deviazioni o interferenze ossee che potrebbero alterare la posizione della maxilla. Durante la rotazione della mandibola è necessario tenerla bilateralmente con le mani a livello del bordo inferiore appena davanti agli angoli goniaci e guidarla in modo tale che i condili siano ben collocati al centro della fossa. Nel caso in cui si percepiscano delle deviazioni o dei contatti ossei prematuri è necessario rimuovere dalla maxilla una quantità di osso sufficiente da permettere un riposizionamento passivo del complesso maxillomandibolare.

Per accertarsi che la quantità di riposizionamento ottenuta sia corretta, viene misurata la distanza tra i punti di riferimento verticali. Un riferimento esterno (la vite all'area naso-frontale al margine incisale degli incisivi mascellari) e i punti di riferimento interno (bilateralmente nella maxilla) danno al chirurgo molteplici alternative per accertarsi del cambiamento di posizione della maxilla.

Rimuovendo l'osso progressivamente si può ottenere, a livello della regione piriforme, un buon contatto osseo mentre nelle zone posteriori della maxilla si ha

spesso un incastro a telescopio. Un'eccessiva rimozione di osso dalla regione laterale della maxilla e dal processo zigomatico mascellare può dare origine ad ampi difetti nelle pareti mascellari. Questo dovrebbe essere evitato il più possibile. Un'attenzione particolare deve essere rivolta alla zona del setto nasale. Se la maxilla deve essere riposizionata superiormente è necessario rimuovere l'osso dalla cresta nasale della maxilla, osso e cartilagine dal setto nasale in quantità sufficiente da permettere l'impattamento della maxilla stessa; questa riduzione deve essere eseguita mantenendo il setto nasale sulla linea mediana senza deformazioni. Ulteriore spazio per accomodare il setto nasale può essere guadagnato rimuovendo osso dalla cresta settale della maxilla con una fresa (*Turvey TA. 1980*). Nel caso in cui venga programmato un impattamento mascellare maggiore di 5 mm si consiglia un'osteotomia a ferro di cavallo che liberi il pavimento nasale dalla rimanente maxilla. (*Fig.31*)

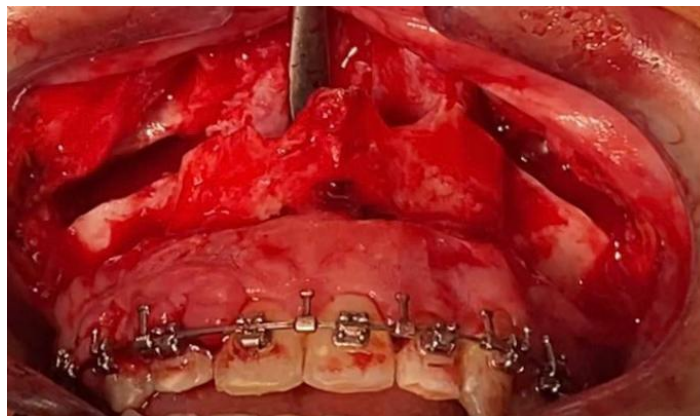


Fig.31 *Osteotomie LeFort I*

Una porzione di osso a forma di U corrispondente al pavimento del naso viene mobilizzata con una fresa, ma lasciata attaccata alla mucosa palatale. Quando la maxilla viene impattata questo segmento di osso viene spostato inferiormente.

Eventuali interferenze al riposizionamento della maxilla create dai turbinati inferiori possono essere eliminate sezionandoli con una forbice Mayo dopo averli esposti attraverso la mucosa nasale. Eventuali tagli o evidenti lacerazioni nella mucosa nasale dovrebbero essere ricuciti con una sutura tipo catgut cromico 4-0 per minimizzare il sanguinamento nasale nell'immediato periodo postchirurgico.

Se la maxilla deve essere segmentata per facilitare l'espansione o la contrazione, il livellamento del piano occlusale o la chiusura di spazi, è necessario eseguire

ulteriori osteotomie dopo che la maxilla stessa è stata mobilizzata. Quando è necessaria un'espansione o una contrazione sul piano trasverso con una minima alterazione del piano oclusale viene pianificata una osteotomia sagittale paramediana. Una volta fratturata la maxilla si eseguono le osteotomie paramediane bilaterali a livello del pavimento nasale seguite da un'osteotomia interdentale mediana. L'osteotomia bilaterale riduce il difetto osseo palatale conseguente all'espansione permette di distribuire la tensione dei tessuti molli palatali su un'area maggiore piuttosto che concentrarla su un'unica linea osteotomica. Inoltre, i tessuti molli sottostanti la 2005 laterale del pavimento nasale sono più spessi e quindi più resistenti alla lacerazione rispetto a quelli della zona mediana (*Turvey TA.1985*).

Se è necessario segmentare alcuni settori dentoalveolari per livellare il piano oclusale e chiudere gli spazi interdentali in aggiunta alle osteotomie sagittali paramediane vengono quindi eseguite osteotomie in alcune zone interdentali specifiche. Di solito, il livellamento, se richiesto, deve essere eseguito bilateralmente. A volte può essere necessario chiudere spazi da un solo lato o da entrambi: le osteotomie devono essere programmate di conseguenza. Durante la segmentazione della maxilla il chirurgo si deve accertare che vi sia abbastanza spazio tra le radici dei denti posti in vicinanza delle linee osteotomiche. Prima della chirurgia, l'ortodontista deve fare in modo che in tali zone le radici siano parallele o addirittura divergenti. Alcuni studi riguardanti gli effetti delle osteotomie interdentali sui tessuti parodontali indicano che per evitare rischi a livello dentale o dei tessuti di supporto è consigliabile avere almeno 3 mm di osso tra le radici dei due denti ove viene effettuata l'osteotomia (*Dorfman H, Turvey TA.1979*). Dopo aver esposto accuratamente l'osso interdentale nelle zone osteotomiche con una minima riflessione mucoperiostale si utilizza una piccola fresa per intaccare l'osso corticale laterale. L'osteotomia interdentale viene poi completata con un osteotomo a spatola, posizionando un dito palatalmente per palpare la punta dell'osteotomo mentre questo attraversa l'osso palatale. I segmenti ossei vengono mobilizzati con una pressione digitale o uno scollatore. Se si deve rimuovere l'osso interdentale è necessario porre particolare attenzione a non asportare osso a livello delle radici dei denti adiacenti soprattutto nella zona delle creste alveolari. I peduncoli tissutali collegati ai segmenti dentoalveolari devono rimanere sempre integri. E possibile, ma sconsigliabile, creare più di quattro segmenti dentoalveolari mascellari, perché

il rischio di perdere l'apporto vascolare ai segmenti aumenta con le segmentazioni multiple.

Dopo la segmentazione della maxilla, uno splint oclusale configurerà l'arcata dentale, mantenendo i segmenti nella posizione programmata. (Fig. 32)

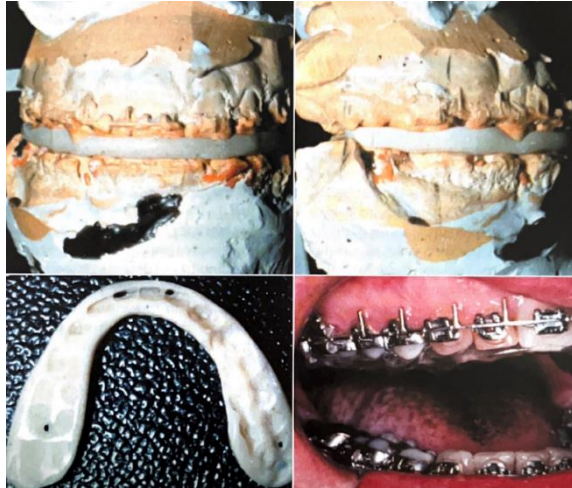


Fig.32 *splint oclusale*

Dopo aver assicurato i segmenti mascellari nello splint con una pressione digitale si esegue la fissazione maxillomandibolare con fili metallici. Si controlla il peduncolo di tessuto molle palatale per accertarsi che non vi siano riflessioni nella mucosa palatale che potrebbero ridurre la vascolarizzazione. Spesso la liberazione della mucosa con uno scollatore Freer nelle zone osteotomiche riduce la formazione di pieghe. La mandibola, con la maxilla solidarizzata col blocco intermascellare, viene ruotata in alto a chiudere. Come in un mascellare non-segmentato, il chirurgo deve fare attenzione alla presenza di interferenze ossee durante il riposizionamento mascellare ed eventualmente deve rimuoverle per permettere un posizionamento passivo della maxilla nella posizione programmata.

Prima di eseguire la fissazione della maxilla con osteosintesi è consigliabile irrigare abbondantemente con soluzione salina il pavimento nasale, i seni mascellari esposti e le aree mascellari posteriori per rimuovere eventuali coaguli sanguigni.

Bisogna inoltre controllare ogni piccolo sanguinamento, di solito con l'elettrocauterizzazione. Le placche metalliche sono il mezzo di osteosintesi più utilizzato. Di solito, dopo aver posizionato passivamente la maxilla nella nuova posizione programmata, si posizionano delle piccole placche, semirigide, metalliche o riassorbibili a livello dell'apertura piriforme e dei processi zigomatici. Le placche devono essere modellate il più possibile secondo l'anatomia delle pareti

della maxilla. Qualora venissero modellate scorrettamente e fissate con viti, la stessa fissazione potrebbe dislocare la maxilla generando un pre-contatto occlusale. Se possibile, le placche dovrebbero essere fissate sempre con due viti su ogni lato della linea osteotomica. È comunque possibile ottenere una fissazione adeguata anche con una sola vite che fissi la placca al segmento mascellare riposizionato. Quattro placche (due su ogni lato) nella zona dell'apertura piriforme e del processo zigomatico mascellare stabilizzeranno il mascellare. (Fig.33)

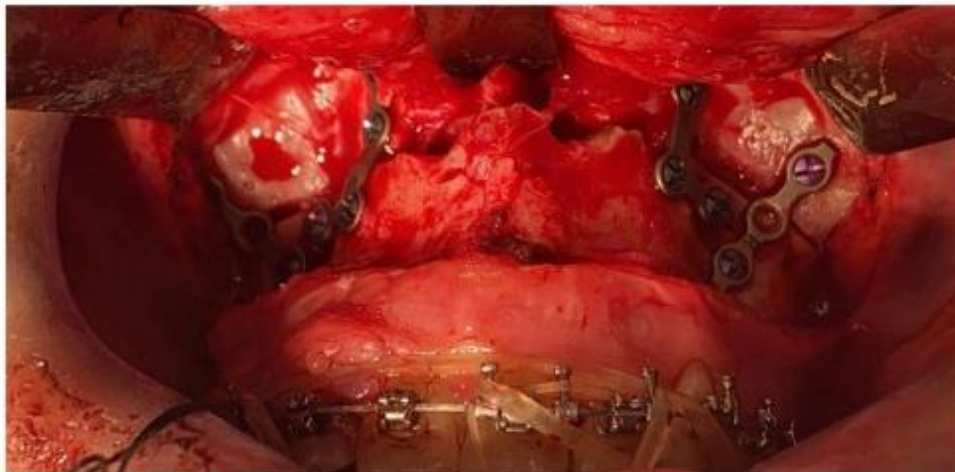
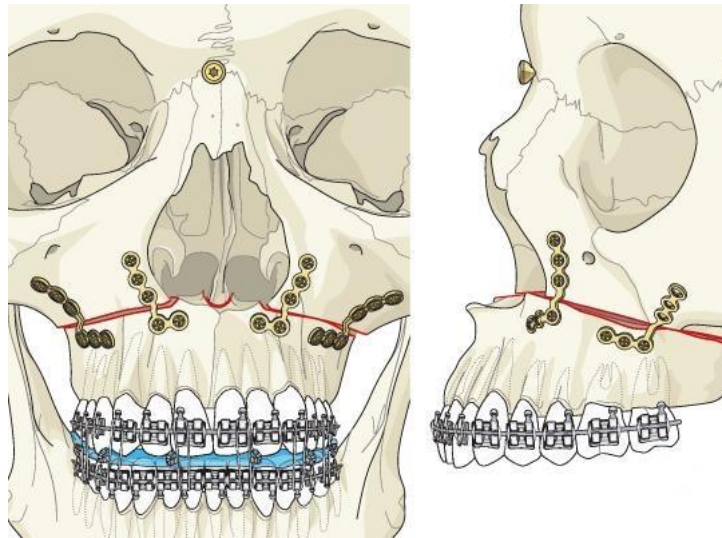


Fig.33 Fissaggio del mascellare con le placche

In presenza di molteplici segmenti mascellari, ulteriori placche potrebbero non essere necessarie perché i segmenti vengono tenuti insieme comunque dallo splint occlusale. Una volta completata la fissazione rigida con le placche, si deve togliere la fissazione maxillomandibolare e controllare l'occlusione nello splint. La mandibola deve essere ruotata fino a ottenere un'occlusione completa dei suoi denti nello splint esercitando una pressione sul bordo inferiore bilateralmente, anteriormente agli angoli goniaci. Se si osserva la presenza di una deviazione mandibolare o di un *open bite*, si deve controllare attentamente la posizione della maxilla. Se non si trova nella posizione corretta (come indicato dalla mandibola durante l'occlusione), si devono togliere le viti che fissano le placche su uno o entrambi i lati dell'osteotomia, applicare nuovamente la fissazione maxillomandibolare e ruotare il complesso maxillomandibolare nella posizione corretta. Spesso si riscontra, posteriormente o medialmente, una interferenza ossea. In questo caso l'interferenza ossea deve essere rimossa e le ossa devono essere ruotate ancora fino a raggiungere la giusta posizione. Si riapplica la fissazione rigida facendo nuovi fori ossei per le viti, si toglie il blocco maxillo-mandibolare e si ricontrolla l'occlusione. Questa sequenza viene ripetuta finché l'occlusione sia adeguata e tale da permettere alla mandibola di occludere passivamente nello splint. Di solito il problema scaturisce da un'interferenza ossea che altera la posizione della maxilla. Lo splint occlusale deve essere modificato quando si prevede un'immediata ripresa funzionale, rimuovendo tutte le interferenze dalla superficie occlusale con i denti mandibolari.

Gran parte delle pareti della maxilla sono sottili e dopo l'osteotomia e il riposizionamento si può creare un contatto osseo limitato lungo le pareti laterali. Invece l'osso nella zona dell'apertura piriforme e del processo zigomatico è relativamente spesso. Quando queste zone, dopo il riposizionamento mascellare, restano in contatto l'osso guarisce bene. L'osso a livello dei premolari può guarire invece con formazione di tessuto fibroso dando origine a difetti ossei che di solito non inficiano la stabilità mascellare o la salute dei seni mascellari. Quando la maxilla è riposizionata in modo che non si hanno contatti a livello dell'apertura piriforme e dei processi zigomatici possono essere posizionati innesti ossei a livello di questi pilastri verticali per colmare tali difetti e stabilizzare la nuova posizione

mascellare. L'innesto osseo favorisce una guarigione più rapida dell'osso nelle zone osteotomiche, aumentando la stabilità del risultato.

Difetti ossei significativi (> 3 mm) all'apertura piriforme e ai processi zigomatici richiedono innesti ossei per la stabilizzazione. Gli innesti ossei possono essere incastrati tra i segmenti ossei oppure stabilizzati con fissazioni a filo o a placche.

Gli innesti vengono tenuti facilmente in posizione da fili transossei n 26.

L'innesto osseo è modellato per adattarsi bene al difetto e assicurato con i fili.

Le placche di osteosintesi da sole non consentono, solitamente, una buona guarigione in presenza di difetti ossei. In questi casi infatti le placche vengono abbinata agli innesti della regione piriforme e del processo zigomatico. Dopo aver stabilizzato la maxilla nella nuova posizione e controllata l'occlusione, si può aggiungere osso a livello dei difetti ossei nelle regioni mascellari laterali.

Possiamo utilizzare degli innesti allogenici (da banca ossea) che vengono impiegati per colmare difetti ossei mascellari. La rivascularizzazione e la guarigione ottenibili con questo tipo di innesti sono forse più lente, ma i risultati finali sono del tutto simili a quelli ottenibili con materiali di tipo autologo e anche la frequenza di infezioni dopo chirurgia con innesti autogeni è comparabile con quella di osso di banca. Altro materiale utilizzato per la correzione di difetti mascellari è l'idrossiapatite (*Holmes RE, Wardrop RW, Wolford LM.1988*). L'idrossiapatite è in grado di stabilizzare i difetti ai siti osteotomici (es. apertura piriforme, processi zigomatici, palato), ma non viene sostituita da osso.

Anche la frequenza di deiscenze tissutali sembra essere maggiore rispetto ai materiali ossei. I siti chirurgici possono chiudersi comunque dopo le deiscenze, se si esegue un'accurata pulizia della ferita, ma l'eventuale perdita del materiale può compromettere la stabilità dell'osteotomia.

E' assolutamente necessario mantenere pervie le vie aeree nell'immediato periodo postchirurgico: utilizzando applicatori di cotone emostatico si devono rimuovere i coaguli e le secrezioni. Possono anche essere somministrati decongestionanti nasali topici (es. xylometazolina spray nasale); qualche rara volta può essere necessario mantenere pervia la via aerea rinofaringea e in questo caso un assistente la deve liberare frequentemente (almeno ogni ora) o si potrebbe generare un rischio respiratorio.

Dopo un'osteotomia tipo LeFort I il paziente può presentare un edema facciale che

raggiunge il suo culmine intorno al secondo o terzo giorno dalla chirurgia e si risolve quasi completamente entro due settimane. (Fig.34)



Fig. 34 *Controllo a 2 settimane*

Un cambiamento di posizione delle ossa e dei denti può essere evidente immediatamente dopo la chirurgia mentre i tessuti molli della faccia, comprese le labbra, impiegano 6-12 mesi per adattarsi alla loro nuova posizione, un arco di tempo maggiore di quanto previsto dal paziente e dai suoi familiari. Quasi tutti i pazienti, subito dopo l'intervento, lamentano un'alterata sensibilità a livello del labbro superiore e delle zone paranasali che può tornare alla normalità nel giro di qualche settimana, ma può anche essere necessario un periodo superiore ad un anno. Clinicamente si valuta il ritorno della sensibilità impiegando una sottile punta di cotone e se il paziente può distinguere la direzione del movimento della punta significa che la sensibilità è tornata per l'85%. Subito dopo l'intervento anche i nervi infraorbitari e alveolare superiore possono andare incontro ad una diminuzione della sensibilità e di conseguenza i tessuti intraorali e

i denti da questi innervati; anche in questo caso è necessario attendere 6-12 mesi, considerando che il potenziale di guarigione può essere molto variabile.

Dopo un'osteotomia di LeFort I in un solo pezzo, le ossa possono essere mobilizzate presto, dopo 1-3 settimane, utilizzando poi elastici-guida finché il paziente non abbia una completa funzionalità nello splint occlusale, nella nuova posizione dei mascellari. Nel caso di un'osteotomia multisegmentale, il periodo di fissazione può essere più lungo, da 5 a 8 settimane. In entrambi i casi, togliendo la fissazione e applicando una forza dislocante, la maxilla può sembrare "elastica". Dopo 2-3 settimane di guarigione e di funzione, la maxilla risulta più fissa e oppone una buona resistenza al dislocamento.

Se si utilizza la fissazione rigida con piccole placche i pazienti possono essere tenuti in blocco intermascellare per una notte per permettere una precoce, indisturbata guarigione dei tessuti molli e una rapida ripresa della funzione. In entrambi i casi, dopo aver tolto la fissazione maxillomandibolare si applicano gli elastici-guida per aiutare il paziente a chiudere completamente sullo splint occlusale che determina la nuova relazione occlusale.

È comune un modesto sanguinamento dal naso dopo l'osteotomia LeFort I, ma è inusuale un significativo sanguinamento nelle prime 12 ore dopo la chirurgia. Qualora ciò si verificasse è necessario identificare la sua origine che, nella maggior parte dei casi, può essere attorno alla base del setto o dalla parete laterale posteriore. Una semplice pressione sulla base alare (es., stringendo le narici), può controllare il sanguinamento dalla parte anteriore del setto, mentre nel caso di sanguinamento posteriore può essere necessario applicare un impacco, ma solo dopo aver provato a tamponare con uno spray vasocostrittore topico (es. fenilefrina 0,5%) o con una soluzione topica (fenilefrina 0,5% o cocaina 4%) applicata su uno stick di cotone in visione diretta e con una buona aspirazione. Se queste contromisure dovessero fallire il chirurgo deve rimuovere la fissazione maxillomandibolare per poter reintubare il paziente ed esplorare i siti osteotomici in anestesia generale per identificare l'origine del sanguinamento. Se il sanguinamento dovesse originare da 1 a 3 settimane dopo la chirurgia, per controllarlo si dovrebbero posizionare dei tamponi nasali posteriori e anteriori. Piuttosto che tentare con la immediata chirurgia, si dovrebbe considerare la radiologia interventistica per identificare ed embolizzare i vasi sanguinanti.

Una forza eccessiva durante la fase di separazione della parte posteriore della maxilla dai processi pterigoidei può provocare la frattura di questi ultimi, di solito ad un livello basso. La frattura dei processi pterigoidei non sembra essere correlata all'utilizzo degli osteotomi pterigoidei (*Precious DS et al. 1993*) e può risultare in un trauma della base cranica. Lanigan et al. (*Lanigan DT.1988 - Lanigan DT. 1993*) hanno analizzato le complicanze vascolari e oftalmiche che possono insorgere e che fortunatamente sono molto rare.

Durante l'impattamento mascellare, il setto nasale può essere dislocato o incurvato se non vengono eseguiti aggiustamenti al setto stesso o al pavimento nasale. Qualora si presentasse una deviazione settale non presente prima della chirurgia questa dovrebbe essere corretta. Spesso il setto può essere riposizionato durante il primo o secondo giorno dopo la chirurgia con un forcipe a baionetta in anestesia locale (es., cocaina al 4%), ma se questo non fosse possibile è necessario reintervenire in anestesia generale. Ciascun paziente dovrebbe eseguire delle radiografie (panoramica, teleradiografia LL e PA) uno o due giorni dopo la chirurgia per valutare la posizione dei segmenti ossei mascellari e dei condili mandibolari. Se i segmenti ossei o i condili mandibolari fossero dislocati dalla posizione programmata, è necessario reintervenire per allineare in modo ottimale i segmenti. Nel caso di maxilla segmentata, le complicanze tardive includono i persistenti problemi di salute parodontale e apporto vascolare degli elementi dentali vicini ai siti osteotomici. Devono essere attuati tutti i tentativi necessari a mantenere un adeguato supporto osseo ai denti vicini ai tagli osteotomici, preservando il legamento parodontale. Quando i segmenti dentoalveolari sono riposizionati, l'osso alveolare tra i denti deve essere allineato alla stessa altezza verticale.

Se esiste un significativo difetto osseo parodontale, spesso è possibile trattarlo senza perdita degli elementi dentali coinvolti. È possibile anche la perdita di apporto vascolare alla polpa dei denti adiacenti ai tagli osteotomici. I denti possono cambiare colore, possono aversi formazione di ascessi con drenaggio tra i denti vicini o solo cambiamenti radiografici (es. perdita di osso periapicale) come unici sintomi. Solitamente questi elementi dentali vengono trattati, con successo, secondo le comuni metodiche endodontiche. La perdita di apporto vascolare sia ai denti che all'osso alveolare nei segmenti mobilizzati è una complicanza molto rara. In queste circostanze, si può registrare la perdita degli elementi dentali e dei segmenti ossei.

Quando si verifica la deiscenza della ferita a livello dei tagli osteotomici e il chirurgo sospetta un apporto vascolare compromesso, di solito anticipato da un cambiamento nel tono e nel colore della mucosa, deve essere fatto ogni sforzo per tenere questi siti puliti e detersi. Il processo richiede che i pazienti vengano visti di frequente per un periodo di diversi mesi. Di solito l'osso e i denti coinvolti possono essere conservati se le cure della ferita sono meticolose; quando si ha, invece, perdita di osso e denti, il difetto deve essere ricostruito secondo un piano di trattamento protesico.



Fig. 35 *Follow-up ad un anno*

5.2 TRATTAMENTO DEI PAZIENTI IPOTROFICI PER CAUSE LEGATE A MALATTIA PARADONTALE GRAVE:

Anamnesi patologica remota per grave parodontopatia ad entrambi i mascellari con perdita precoce degli elementi dentari sostituiti da protesi rimovibile totale.

Tale condizione determinata una grave ipotrofia del mascellare, marcata pneumatizzazione dei seni mascellari. (Fig.36-37) con appiattimento della regione malare. Le conseguenze determinano una riduzione della dimensione verticale, problematiche funzionali di tipo masticatorio, dimagrimento, problemi nella fonazione con disagi estetici e psicologici.

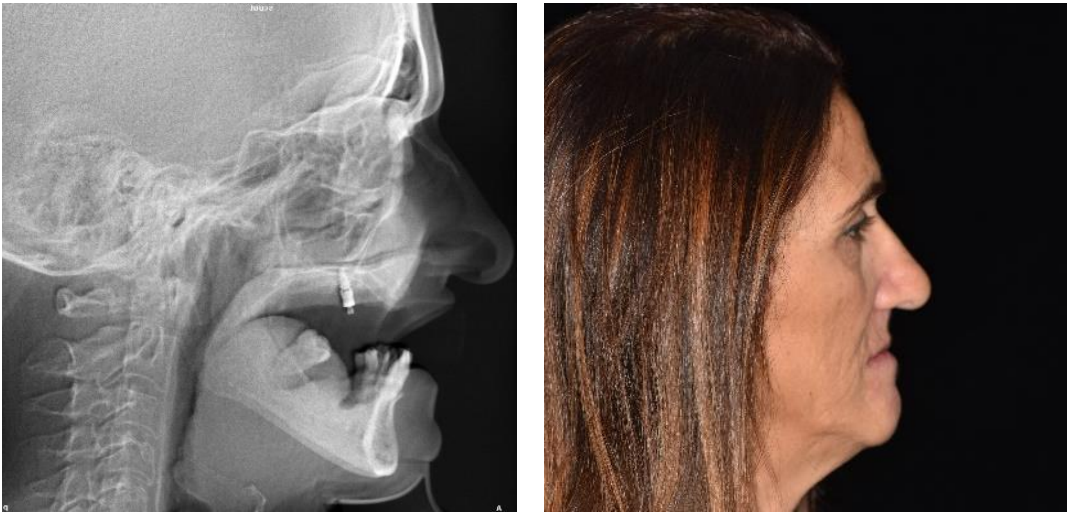


Fig.36 Evidenza dell'atrofia del mascellare superiore mediante esame teleradiografico e TAC cone-beam

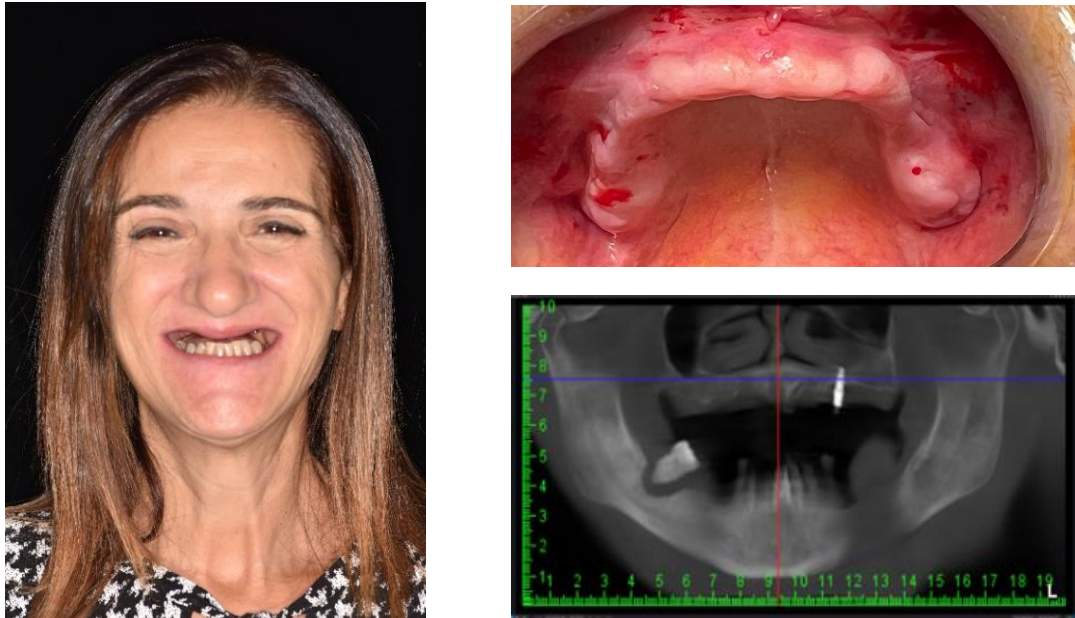


Fig.37 *Check-up diagnostico*

Per la risoluzione delle problematiche esposte e dopo un'attenta valutazione clinica, radiologica, anamnestica e psicologica i pazienti sono stati sottoposti ai seguenti interventi chirurgici:

- IMPLANTOLOGIA ZIGOMATICA
MASCELLARE
- ALL-ON FOUR ARCATA INFERIORE

5.2.1 IMPLANTOLOGIA ZIGOMATICA

In alcuni pazienti il trattamento implantare convenzionale non può essere eseguito nella mascella edentula a causa del riassorbimento osseo avanzato e/o della presenza di seni mascellari estesi che portano a quantità inadeguate di tessuto osseo per l'ancoraggio degli impianti. Per oltre tre decenni, l'innesto osseo prima o contemporaneamente al posizionamento dell'impianto è diventato una routine nella riabilitazione orale. Sono state descritte varie tecniche di aumento osseo, come l'aumento del pavimento del seno e l'innesto osseo onlay, con l'obiettivo comune di aumentare il volume dell'osso portante (*Wallace SS et al. 2003- Widmark G et al. 1998*). Tuttavia, oltre ai rischi e alle complicazioni della procedura di innesto stessa, comporta anche un sito donatore con morbilità chirurgica associata, tempi operatori aggiuntivi e costi elevati. Sono stati compiuti sforzi per perseguire alternative alle procedure di innesto: la sutura pterigomascellare è stata identificata come sito alternativo per il posizionamento dell'impianto (*Fernandez Valeron J, Fernandez Velazquez J. 1997 - Graves SL. 1994*) o l'uso di impianti inclinati e/o corti per evitare la necessità di procedure di rialzo del seno (*Aparicio C, Ouazzani W, Hatano N. 2008*). Negli ultimi venti anni l'impianto dello zigomo ha dimostrato di essere un'opzione efficace nella gestione della mascella edentula atrofica.

L'impianto zigomatico *Brånemark* è stato introdotto per la riabilitazione protesica di pazienti con estesi difetti della mascella causati da resezioni tumorali, traumi e difetti congeniti (*Higuchi KW. 2012. - Aparicio C. 2012. - Brånemark PI, Gröndahl K, Ohrenell O, Nilsson P, Petruson B, Svensson B, Engstrand P, Nannmark U. 2004*). L'osso dell'arcata zigomatica è stato utilizzato per l'ancoraggio di un lungo impianto che, insieme agli impianti convenzionali, viene utilizzato come ancoraggio per protesi fissa. Questa tecnica ha consentito una riabilitazione di questi pazienti, ripristinando la funzione della bocca, migliorando l'estetica e restituendo una vita sociale normale.

Dopo il loro utilizzo clinico iniziale in pazienti con malattia neoplastica, l'indicazione degli impianti zigomatici è stata estesa ai pazienti completamente edentuli con grave atrofia mascellare. Da allora l'indicazione principale per gli impianti zigomatici, supporto mascellare posteriore in pazienti completamente edentuli con significativa pneumatizzazione del seno e grave riassorbimento della cresta alveolare posteriore, è rimasta invariata. Per l'indicazione più comune gli

impianti zigomatici sono combinati con due o quattro impianti assiali mascellari anteriori.

Le controindicazioni all'uso degli impianti zigomatici comprendono l'infezione acuta del seno, la patologia mascellare o zigomatica e i pazienti che non possono sottoporsi a un intervento chirurgico implantare a causa di una malattia sistemica sottostante non controllata o maligna. Controindicazioni relative comprendono la sinusite cronica infettiva, l'uso di bifosfonati e il fumo da sigaretta (consumo uguale o superiore a 20/die).

L'esame clinico e radiografico consentono un'adeguata pianificazione del trattamento.

La tomografia computerizzata è fondamentale per la valutazione del sito implantare zigomatico e dello stato del seno, nonché per il percorso dell'impianto. Deve essere esplorata la quantità di osso nell'arco zigomatico e nella cresta alveolare residua. Vengono presi in considerazione anche l'angolazione, il sito di emergenza previsto e il rapporto del corpo dell'impianto con il seno mascellare e la parete laterale. Con la tecnica originale il percorso dell'impianto zigomatico era all'interno del seno mascellare.

L'emergenza della testa dell'impianto nella cresta alveolare (tipicamente a livello palatale a livello della regione del secondo premolare) dipende dalla relazione spaziale tra l'osso zigomatico, il seno mascellare e la cresta alveolare. È stata introdotta una nuova tecnica che prevede la possibilità di passaggio extra-sinusale dell'impianto, con risultati promettenti.

Secondo Bedrossian et al. (*Bedrossian E. 2010.*) la mascella può essere divisa in tre zone:

- zona 1: la premascella;
- zona 2: la zona premolare;
- zona 3: l'area molare.

Il medico deve determinare la disponibilità di osso in tutte e tre le zone. La tomografia computerizzata a fascio conico viene utilizzata per determinare la quantità di osso in queste zone e nell'arco zigomatico, sia in dimensione orizzontale che verticale.

Inoltre, eventuali patologie di queste aree e dei seni mascellari devono essere verificate prima dell'intervento. In presenza di osso adeguato nelle zone 1 e 2, il

medico può prendere in considerazione l'uso di quattro-sei dispositivi convenzionali impianti professionali, inclinando quello più distale su ciascun lato per ottenere una buona distribuzione del carico. L'estensione o posizione anteriore dei seni, così come l'inclinazione delle pareti del seno anteriore, determinano sia la posizione più posteriore dell'impianto distale sia la sua angolazione. Le **linee guida generali** per gli impianti zigomatici sono le seguenti:

- Osso adeguato nella zona 1 per due o quattro impianti assiali e mancanza bilaterale di osso nelle zone 2 e 3. Tipicamente, da due a quattro impianti convenzionali sono distribuiti nella mascella anteriore più un impianto zigomatico su ciascun lato premolare/molare;
- Osso adeguato nella zona 1 e mancanza di osso nelle zone 2 e 3 su un solo lato. Viene posizionato un singolo impianto zigomatico e gli impianti convenzionali vengono posizionati sulla mascella anteriore e sul lato opposto all'impianto zigomatico.
- Osso inadeguato nella zona 1 e osso incontaminato adeguato nelle zone 2 e 3. Un impianto zigomatico anteriore, insieme agli impianti convenzionali posteriori, può risolvere il problema.

Con gli impianti dentali convenzionali, la stabilità iniziale dell'impianto deriva dalla ritenzione meccanica tra la superficie dell'impianto e il tessuto osseo. Questo concetto è importante anche quando si utilizzano impianti zigomatici.

La quantità e la qualità dell'osso zigomatico sono state studiate da Nkenke et al. (*Nkenke E, Hahn M, Lell M, Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Stech B, Radespiel Troger M, Neukam FW. 2003*); hanno concluso che l'osso trabecolare dell'arco zigomatico non era favorevole per il posizionamento dell'impianto e hanno suggerito che il successo osservato con gli impianti zigomatici è probabilmente il risultato dell'impegno di quattro cortecce (la corteccia palatale dell'alveolo mascellare, il pavimento corticale del seno mascellare nella porzione crestale dell'impianto e nelle cortecce ossee zigomatiche all'apice).

Corvello et al. (*Corvello PC, Montagner A, Batista FC, Smidt R, Shinkai RS. 2011*) hanno valutato la lunghezza dei fori praticati nell'osso zigomatico di 18 crani adulti durante il posizionamento di impianti zigomatici utilizzando il *protocollo Brånemark* originale e quello esteriozzato (extra-sinusale). La tecnica esteriozzata ha prodotto fori di perforazione significativamente più lunghi rispetto

alla tecnica *Brånemark*, suggerendo che la tecnica esteriorizzata può fornire una maggiore stabilità meccanica iniziale. L'impianto per zigomo originale *Brånemark* è stato progettato per essere inserito nella regione palatale del mascellare in corrispondenza del secondo premolare, attraverso il seno mascellare nell'osso compatto dello zigomo. Inizialmente aveva le caratteristiche di un impianto convenzionale ma con lunghezza e diametro maggiorati. Si trattava di un impianto autofilettante in titanio con superficie lavorata e disponibile in lunghezze di 30-52,5 mm (*Aparicio C, Branemark PI, Keller EE, Olive J.1993*). La parte apicale filettata aveva un diametro di 4 mm e la parte crestale aveva un diametro di 4,5 mm. La testa dell'impianto era dotata di una filettatura interna per il collegamento di abutment standard. Successivamente la testa dell'impianto è stata angolata a 45°. Nell'impianto odierno la superficie si è evoluta in una superficie filettata ossidata moderatamente ruvida e la testa include una vite driver dell'impianto che rimane all'interno dell'impianto, offrendo una filettatura interna per la connessione di speciali abutment zigomatici.

Attualmente, gli impianti zigomatici sono disponibili in commercio e prodotti da almeno tre aziende che offrono impianti con una superficie ruvida ossidata, un corpo centrale liscio dell'impianto, un collo più ampio sulla cresta alveolare e un'angolazione di 55° della testa dell'impianto.

Secondo il protocollo originale, l'intervento è stato eseguito in anestesia generale con intubazione nasale. In ciascun paziente sono stati utilizzati un impacco sigillante per la gola e un tubo gastrico. Successivamente è stata infiltrata l'anestetico locale con iniezioni di lidocaina con epinefrina (1:50.000) per bloccare i nervi alveolari superiori (posteriore, medio e anteriore) e i nervi palatali (posteriore e nasopalatale). L'epinefrina ha contribuito a creare un'emostasi regionale.

Recentemente il protocollo è stato semplificato con l'utilizzo dell'anestesia locale e della sedazione orale o endovenosa. Questa procedura è consigliata se il chirurgo è esperto e si prevede che la procedura termini entro un'ora e mezza. La procedura di anestesia locale prevede l'uso simultaneo di quattro diversi approcci anestetici locali, come segue:

- anestesia di infiltrazione normale (1:50.000 epinefrina) nel solco buccale dall'incisivo centrale al terzo molare utilizzando lidocaina con 1:50.000 epinefrina

(circa 3,6 ml) e blocco del nervo alveolare posteriore superiore a circa 1 cm palatale rispetto alla cresta ossea;

- blocco del nervo infraorbitario mediante approccio orale utilizzando lidocaina (1:50000 epinefrina);

- blocco passante del ganglio sfenopalatino, il foro palatino maggiore utilizzando lidocaina (1:50.000 epinefrina) o felipressina con circa 1,8 ml di prilocaina;

- anestesia di infiltrazione attorno all'area degli zigomi attraverso la pelle utilizzando circa 3,6 ml di lidocaina (1:50.000 epinefrina).

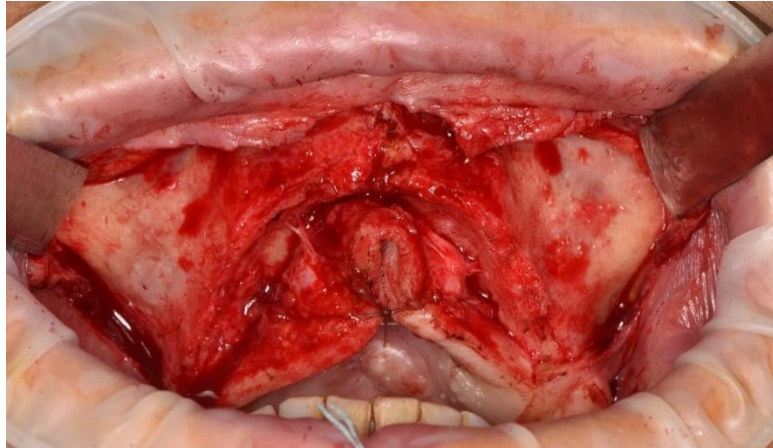
Secondo l'esperienza degli autori la procedura è ben tollerata dal paziente e l'intervento chirurgico è facilitato lavorando su un paziente cosciente.

Il protocollo attuale tenta di esporre l'area tramite un'incisione medio-crestale (*Fig.38*) e incisioni di rilascio verticali lungo la parte posteriore della cresta infrazigomatica e anteriore al sito chirurgico. Un secondo punto di riferimento è il confine orbitale laterale.



Fig. 38

Successivamente viene realizzato un lembo mucoperiostale sollevato, esponendo la parte centrale/posteriore del complesso zigomatico, la parete laterale del seno mascellare e la cresta alveolare. (*Fig.39*)

Fig.39

Un divaricatore è posizionato per la visibilità e per proteggere i tessuti molli. Un indicatore (*Fig. 40*) viene utilizzato per determinare la direzione di perforazione e il punto di partenza sulla cresta, solitamente la regione del secondo premolare/primo molare.

Una finestra ossea larga circa 10 mm segue l'andamento laterale del seno mascellare e il percorso desiderato dell'impianto zigomatico dal pavimento del seno fino alla sommità della cavità del seno. (*Fig.41*)

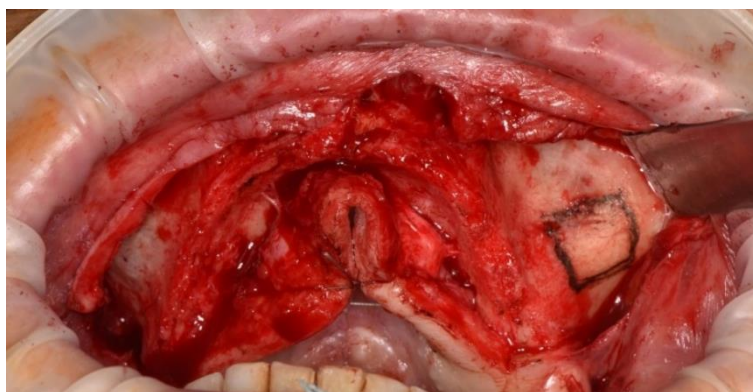
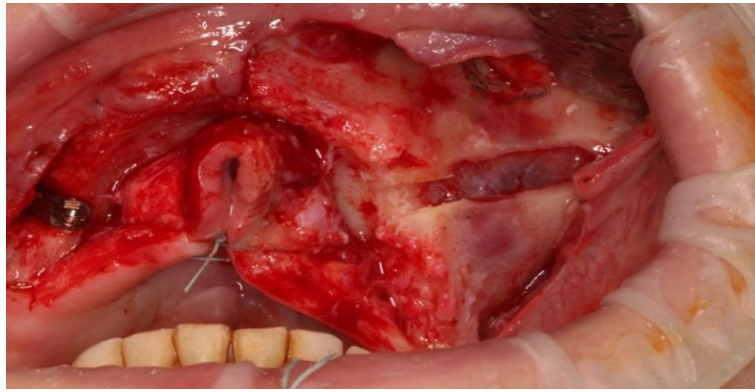
Fig.40

Fig.41

La membrana del seno viene accuratamente sezionata e liberata dalle pareti del seno. Una serie di frese viene utilizzata per penetrare nel processo alveolare e nell'osso zigomatico. La lunghezza stimata dell'impianto zigomatico viene selezionata utilizzando un misuratore di profondità. L'impianto zigomatico autofilettante viene posizionato con l'ausilio di un motore o manualmente, utilizzando un supporto per impianti. Bisogna fare attenzione non allargare il foro palatale durante l'inserimento, se necessario, le particelle ossee raccolte localmente possono essere raggruppate attorno all'impianto nel tentativo di ridurre un eventuale divario tra la superficie dell'impianto e l'osso palatale. Si posiziona la vite sull'impianto e si chiude il lembo mucoperiostale. (Fig.42,43,44)

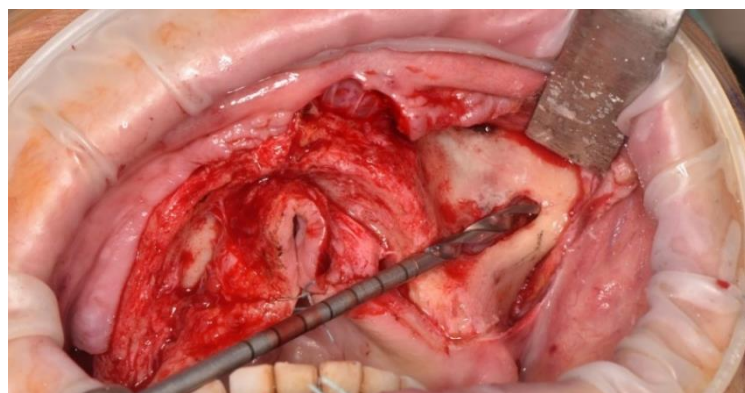
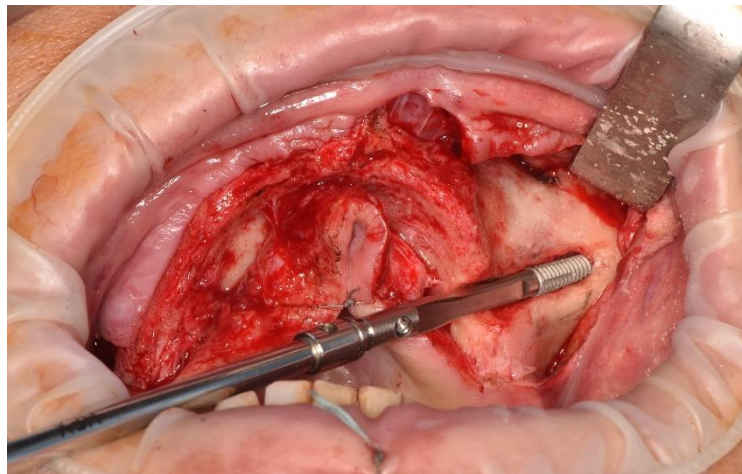
Fig.42

Fig.43**Fig.44**

La connessione dell'abutment è solitamente effettuato nell'immediato utilizzando multiunità standard o diritta/angolata (*Fig.45*). La protesi fissa è stata realizzata in materiale titanio-composito. L'edema ed il gonfiore post operatorio sono stati di lieve entità e controllati mediante terapia cortisonica, antibiotica e antinfiammatoria. (*Fig.46*)

Fig.45



Fig. 46



5.2.2 ALL ON FOUR

Il concetto di trattamento “*all-on-four*” è stato sviluppato per massimizzare l’uso dell’osso residuo disponibile nelle mascelle atrofiche consentendo una funzione immediata ed evitando procedure rigenerative che aumentano i costi del trattamento e la morbilità del paziente, nonché le complicazioni ad esso correlate a queste procedure (Malo P, Rangert B, Dvarsater L. 2000). Il protocollo utilizza quattro impianti nella parte anteriore delle mascelle edentule per supportare una protesi provvisoria, fissa e a carico immediato. I due impianti più anteriori sono posizionati

assialmente, mentre i due impianti posteriori sono posizionati distalmente e angolati per ridurre al minimo la lunghezza del cantilever e per consentire l'applicazione di protesi con un massimo di 12 denti, migliorando così l'efficienza masticatoria (Malo P, Rangert B, Nobre M. 2003 - Malo P, Friberg B, Polizzi G, Gualini F, Vighagen T, Rangert B, 2003). Il protocollo chirurgico-protetico originale di Brånemark prevedeva il posizionamento di cinque impianti dritti nella zona intra-foraminale per il ripristino di una mandibola, la stessa procedura è stata rivisitata da Paul Malò nel anno 2003 utilizzando quattro impianti inclinando i due distali (Brånemark PI, Engstrand P, Ohrnell LO, Gröndahl K, Nilsson P, Hagberg K, et al.1999). Brånemark Le procedure di carico immediato per mascelle edentule sono diventate ampiamente popolari tra i medici e tra i pazienti (Agliardi E, Clerico M, Ciancio P, Massironi D. 2010 - Agliardi EL, Pozzi A, Stappert CF, Benzi R, Romeo D, Gherlone E. 2014). Gli alti tassi di sopravvivenza e una bassa incidenza di complicanze dimostrano la prevedibilità del trattamento implantare, indipendentemente dal regime di carico coinvolto (Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. 2014 - Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. 2015). La sfida oggi non è dimostrare la funzionalità quanto sviluppare protocolli semplici ed economicamente vantaggiosi. Il protocollo originale prevedeva il blocco bilaterale del nervo alveolare inferiore e del nervo mentoniero, la maggior parte dei pazienti era sedata con diazepam prima dell'intervento. L'inserimento degli impianti segue procedure standard, tranne per il fatto che è utilizzata una “sottopreparazione” quando necessario per ottenere un torque finale di oltre 40 Ncm prima del posizionamento definitivo dell'impianto. La svasatura è omessa per preservare l'osso marginale. La lunghezza degli impianti a carico immediato (tutti anteriori al forame) varia da 10 a 18 mm. I due impianti più anteriori seguono in direzione l'anatomia della mascella; nei casi gravi di riassorbimento della mandibola ciò significava un'inclinazione posteriore. Due impianti aggiuntivi sono inseriti appena anteriormente al forame e inclinati distalmente di circa 30° rispetto al piano occlusale. Questa disposizione consentiva un buon ancoraggio dell'impianto, una lunghezza del cantilever ridotta e un'ampia distanza interimplantare. Gli impianti posteriori, che avevano un diametro di 4 mm, emergevano tipicamente nella posizione del secondo premolare. Gli impianti anteriori avevano un diametro di 4 o 3,75 mm. Il posizionamento dell'impianto è stato assistito da una guida speciale,

progettata da uno degli autori (Paulo Malò). La guida è stata posizionata in un foro di 2 mm praticato sulla linea mediana della mandibola e la sua banda in titanio è stata piegata in modo da seguire la linea centrale occlusale della mascella opposta. In questo modo è stato possibile guidare gli impianti nella posizione e inclinazione ottimale per il miglior ancoraggio dell'impianto. In caso di estrazione immediata, gli alveoli sono stati liberati dai residui di tessuto molle e puliti per evitare infezioni attraverso un approfondito curettage seguito da una modellatura dell'osso che precede la fase di posizionamento implantare. I tessuti molli sono stati riadattati e suturati nuovamente in posizione con una sutura non riassorbibile 4-0. Una volta terminata la fase chirurgica si passa a quella protesica. Di seguito mostrerò alcuni dei passaggi che sono stati utilizzati per l'intervento del paziente. (da Fig.47 a 51)



Fig.47 Estrazione degli elementi dentali

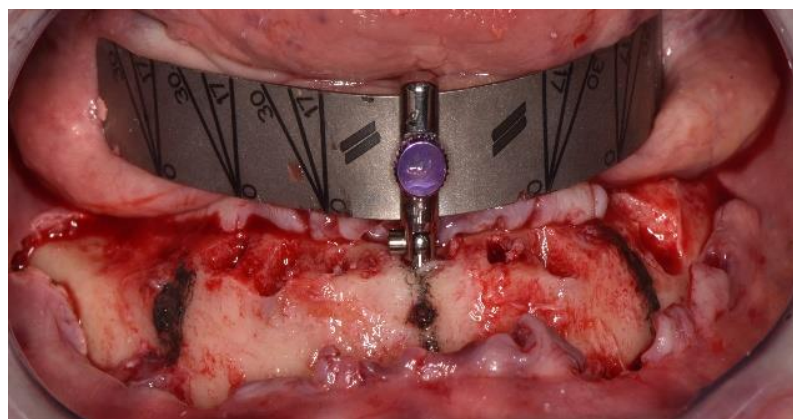


Fig.48 Posizionamento della dima chirurgica che consente il posizionamento degli impianti secondo l'angolazione anatomica richiesta dal protocollo.

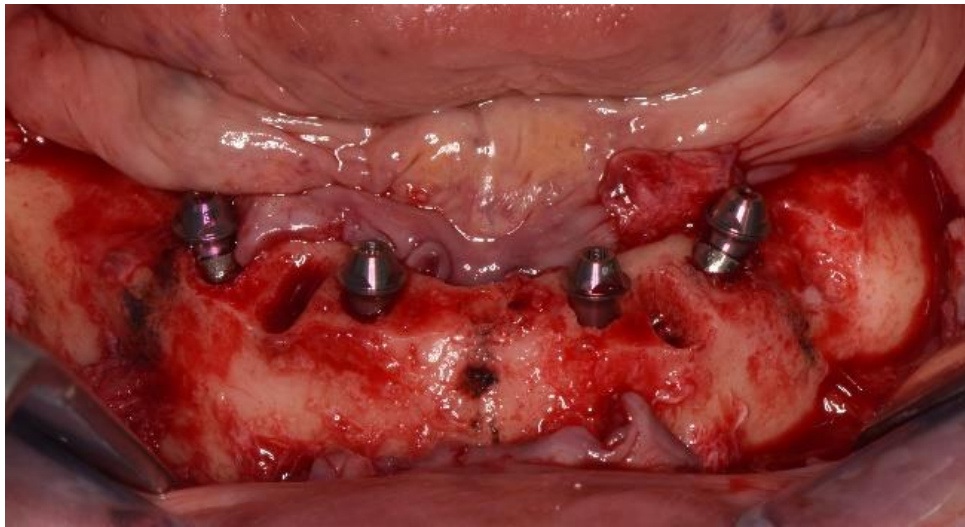


Fig.49 *Posizionamento dei Multi-Unit Abutment.*

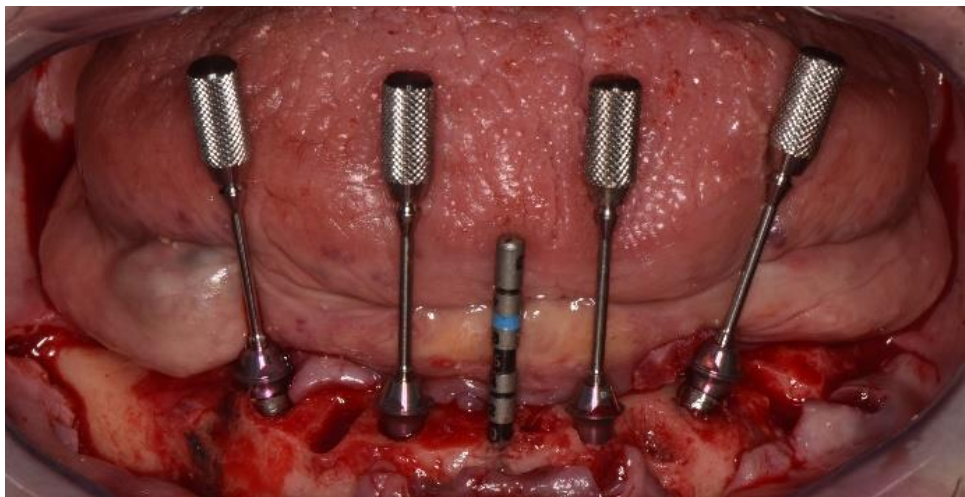


Fig. 50 *Posizionamento dei drivers con i quali si evince l'angolazione data agli impianti.*



Fig 51 *Follow-up a 18 mesi*

6. RISULTATI

I pazienti sono stati seguiti per 12-18 mesi (*Fig. 35-51*).

Il follow-up ha previsto esami strumentali di 1 livello e 2 livello, quali esami radiologici (ortopantomografia, teleradiografia, tac cone beam) ed ecografie (*da Fig.53 a 64*).

Nella gestione dell'ipotrofia dovuta a malformazioni di natura ereditaria non si è evidenziata nessuna frattura delle componenti in titanio (placche e viti) utilizzate nella *Le Fort I* tantomeno si è evinta l'esposizione delle stesse nel cavo orale. Non si sono evidenziati traumatismi degli elementi dentari né necrosi degli stessi.

Miglioramento del cross-bite e dell'over-jet con aumento del diametro trasverso e anteroposteriore del mascellare. Attualmente parte dei pazienti sono ancora in trattamento ortodontico per perfezionare la correzione dei rapporti dentari in prima classe. Per quanto riguarda i tessuti molli, l'utilizzo dell'acido ialuronico ha determinato un aumento volumetrico del derma nella regione malare e della regione periorale, miglioramento del trofismo e distensione della cute.

Da un punto di vista estetico c'è stato un notevole miglioramento della concavità del profilo e delle proporzioni facciali fino ad ora inesprese, come il sostegno del labbro superiore (*Fig.52*). Tutto ciò ha contribuito ad uno stato di benessere generale e ad aumentare l'autostima del paziente migliorando i rapporti nel sociale e nella quotidianità.



Fig.52 *Visione del profilo pre e post-chirurgico*



Fig.53 *Visione delle telerradiografie pre e post-chirurgico*

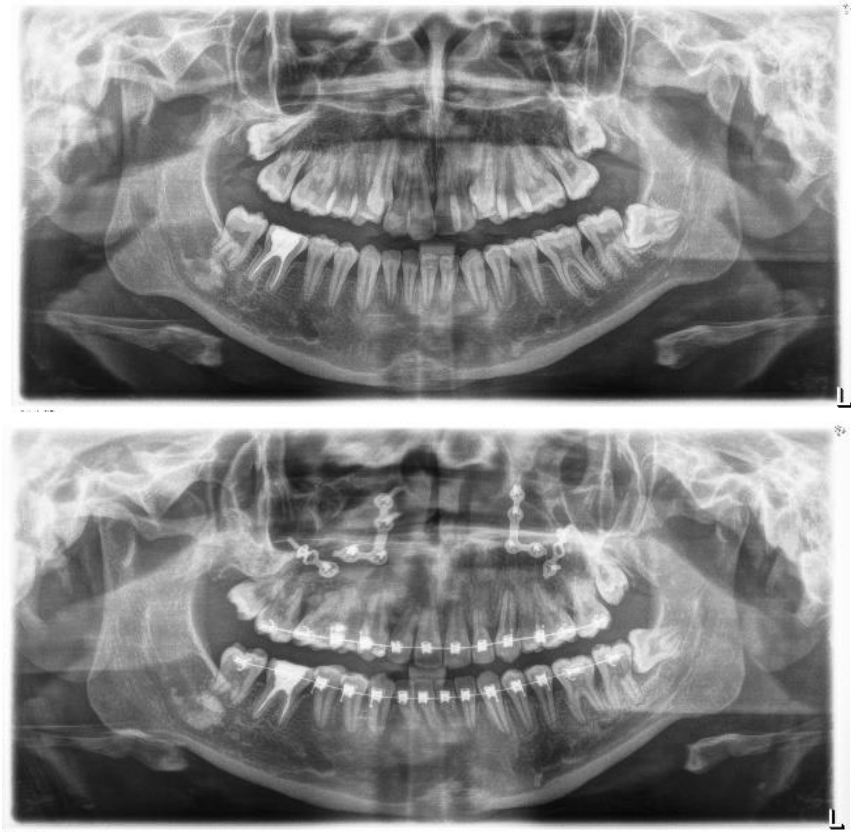


Fig.54 *Visione delle ortopantomografie pre e post-chirurgico*



Fig.55 *Visione TAC ConeBeam 3D pre -post chirurgico*

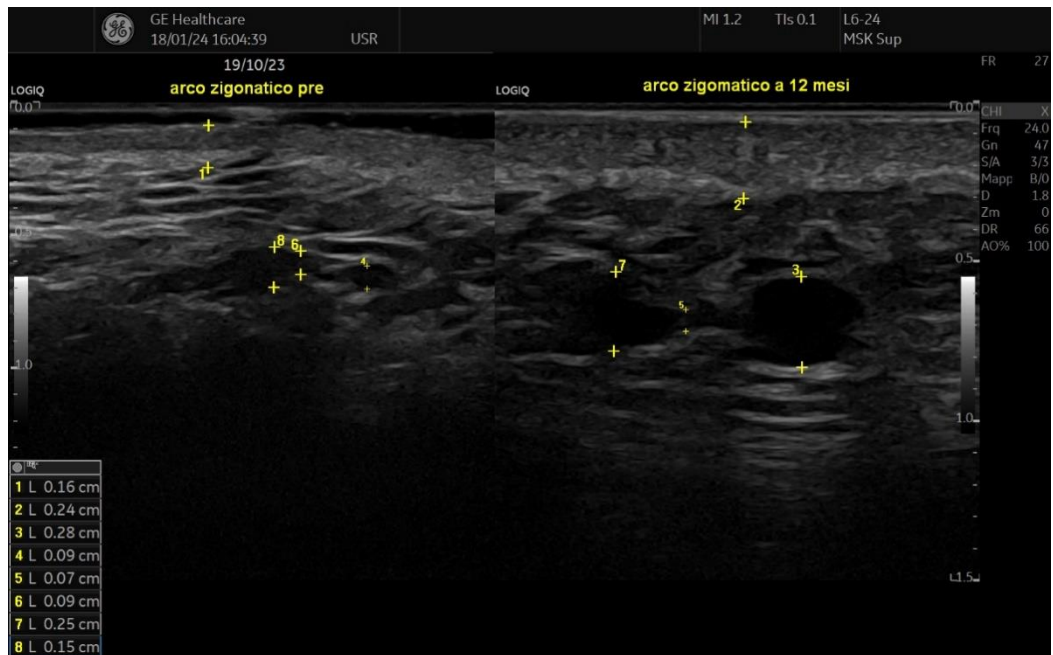
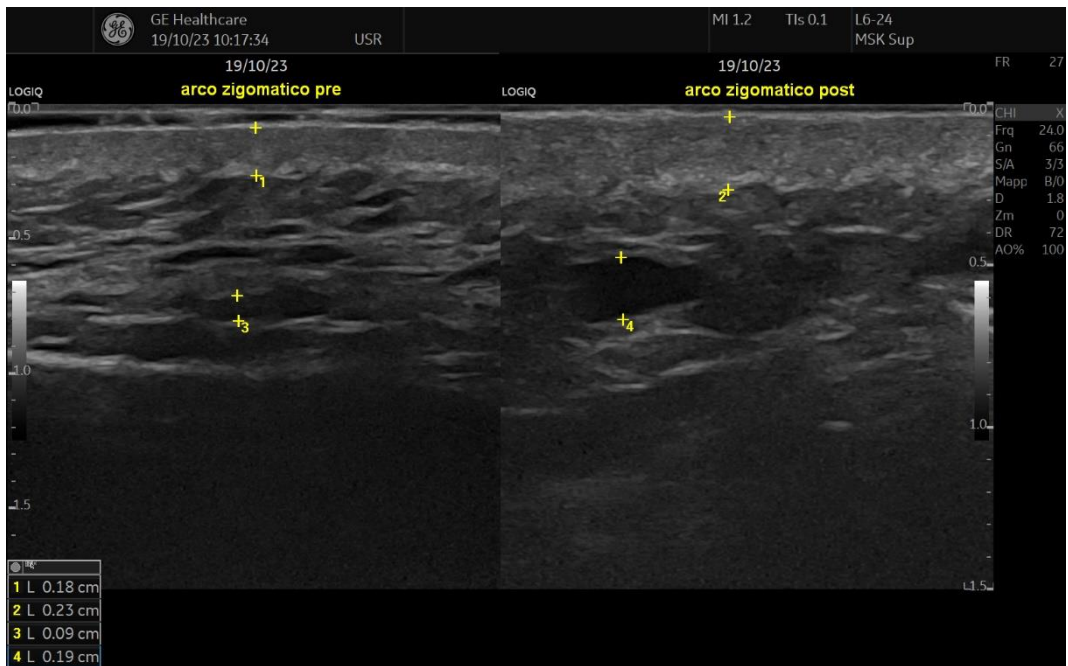


Fig. 56-57

Dallo studio ecografico, si evince come l'HA cross-linkato, abbia determinato un aumento significativo dello spessore del derma; presenti ancora residui dello stesso prodotto nell'ipodermide a distanza di 12 mesi (zone radiotrasparenti).

Nella gestione del paziente con perdita di osso mascellare dovuta a gravi problemi paradontali ho riscontrato la perfetta osteointegrazione dei materiali in titanio utilizzati. Gli impianti zigomatici si sono correttamente integrati senza creare segni di infiammazione nei tessuti molli né insorgenza di perimplantiti e sinusiti. Da un punto di vista biomeccanico il manufatto protesico realizzato in titanio-zirconia ha dimostrato una grande efficacia nell'ammortizzare gli stress masticatori. I pazienti hanno riacquisito la completa funzione masticatoria grazie ad un'occlusione corretta e ripristino della dimensione verticale, migliorando di conseguenza deglutizione e fonazione.

Nel derma della regione malare/zigomatica l'utilizzo dell'idrossiapatite di calcio ha permesso un maggiore ispessimento dello stesso, che si è conservato nell'arco di quest'anno, con l'aumento della produzione di collagene da parte dei fibroblasti, diminuzione dello stress ossidativo e distensione della cute favorendone tonicità, trofismo e miglioramento della vascolarizzazione. Si è ottenuto come risultato finale un'armonizzazione del profilo secondo quelle che sono le linee estetiche attualmente vigenti e i pazienti sono ritornati ad una vita normale. (Fig.58)



Fig.58 *Visione del profilo pre e post-chirurgico*



Fig.59 *Visione delle teleradiografie pre e post-chirurgico*

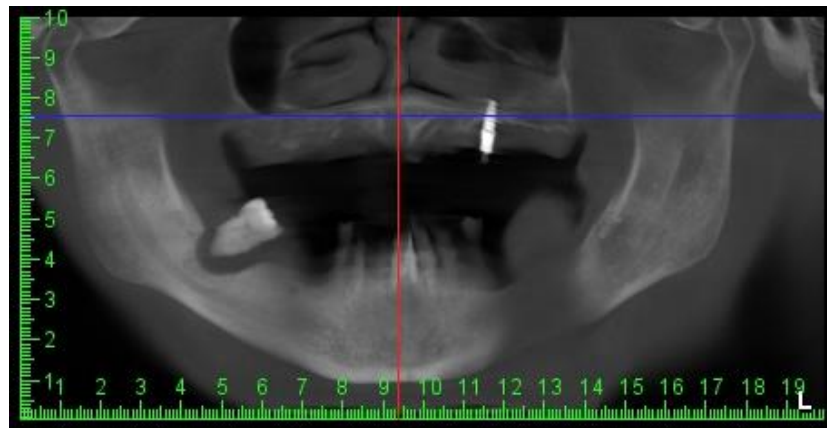


Fig.60 *Visione delle ortopantomografie pre e post-chirurgico*



Fig.61 *Visione TAC ConeBeam 3D pre -post chirurgico*

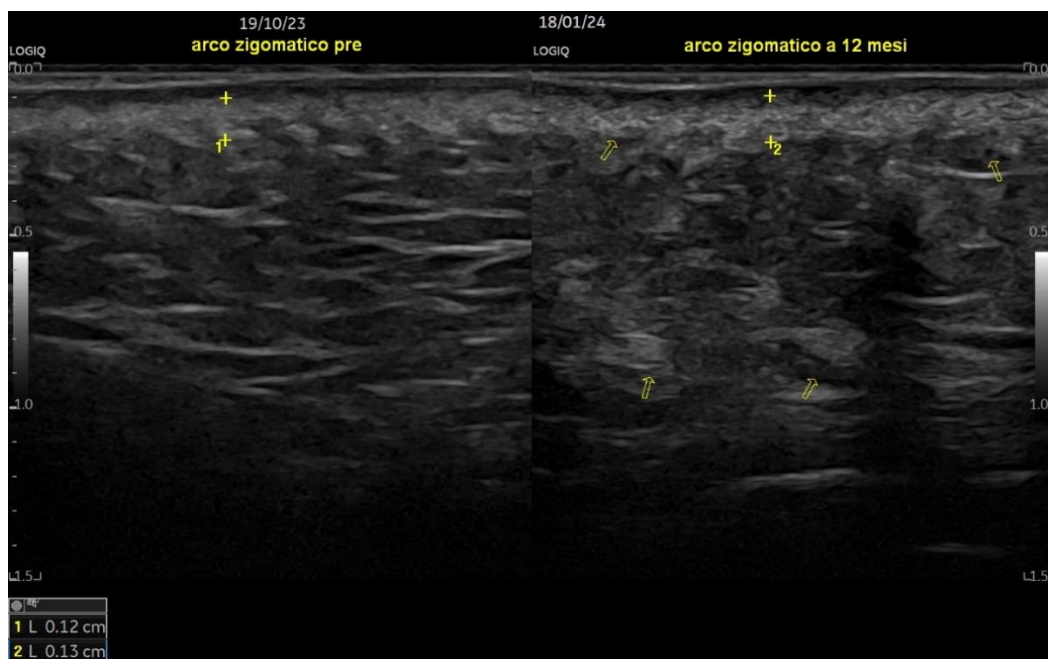
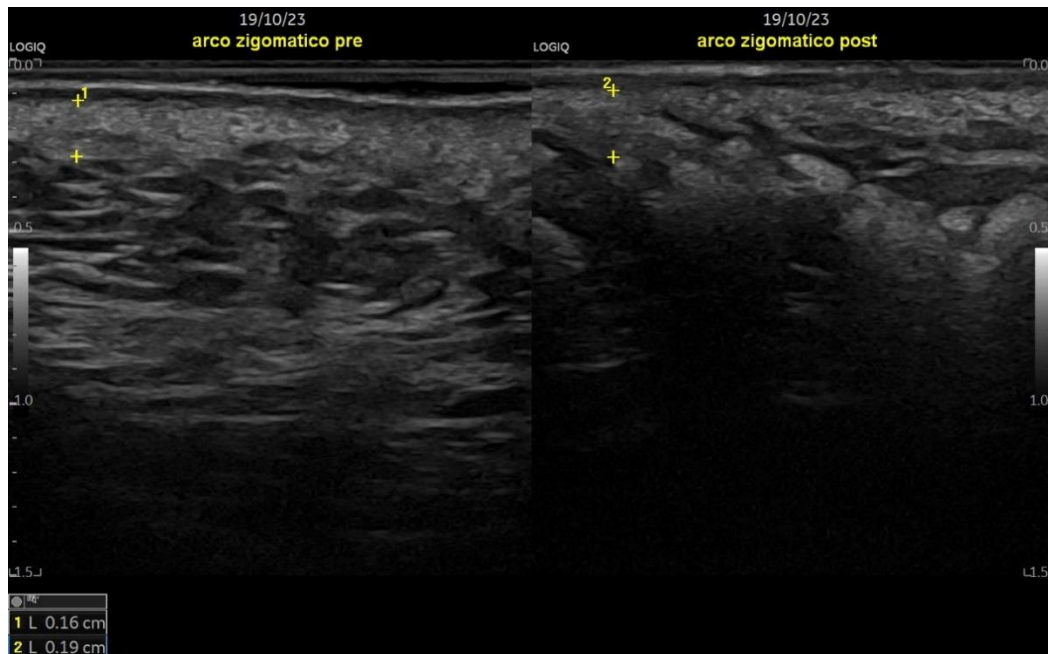


Fig. 62-63

Dallo studio ecografico, si evidenzia come l'idrossiapatite abbia determinato un aumento dello spessore del derma, che si presenta maggiormente iperecogeno per accumulo di cristalli di fosfati di calcio. Sbarramento onda ecografica nell'immagine in alto a dx in seguito ad infiltrazione di idrossiapatite.

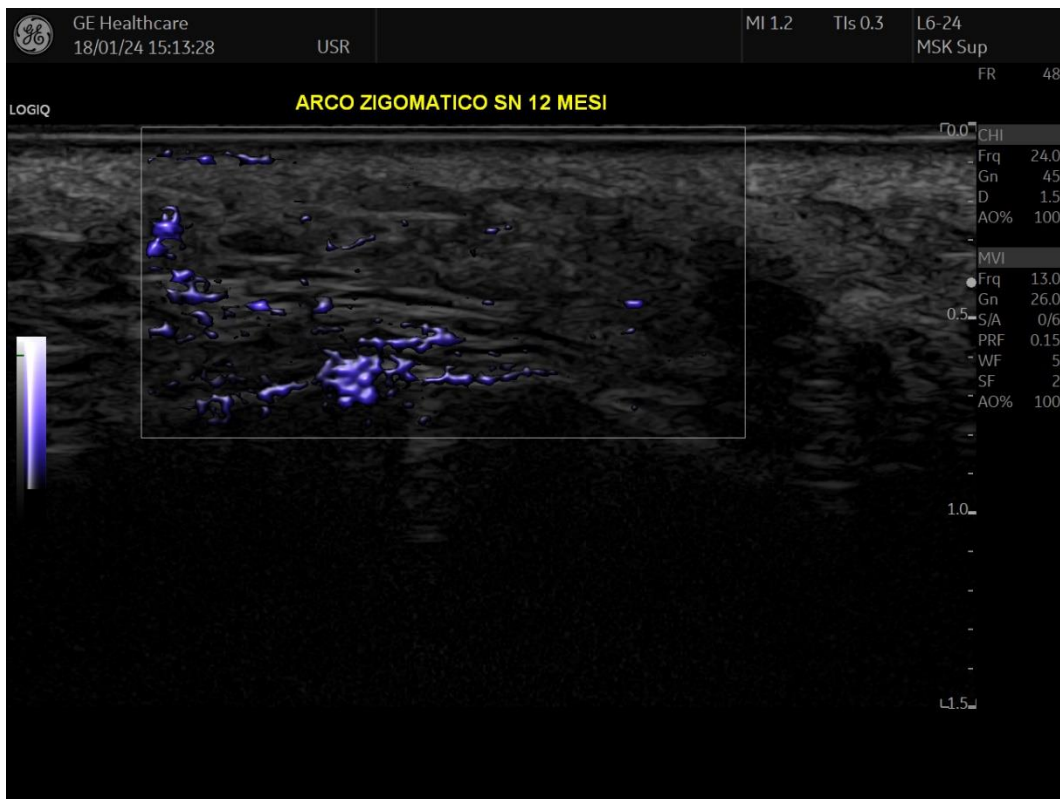


Fig. 64

Dallo studio ecografico eseguito con doppler, si evidenzia un aumento della vascolarizzazione nel derma.

7. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Le nuove frontiere sui biomateriali trovano applicazioni in una vasta gamma di settori; dalla medicina alla robotica medica, dall'ingegneria dei tessuti alla produzione di dispositivi medici avanzati. Le nuove tecnologie in questo campo stanno aprendo porte inaspettate e offrono soluzioni innovative che permettono di migliorare la qualità della vita. Parliamo di biomateriali intelligenti e a risposta attiva. Essi, ispirati alla complessità del nostro corpo, sono progettati per rispondere in modo dinamico alle esigenze ambientali o biologiche. L'acido ialuronico e l'idrossiapatite si sono rivelati essenziali per il ripristino della cute e il restauro dei volumi. Le leghe di titanio si ergono come pilastri nella costruzione di dispositivi chirurgici, portando resistenza e durabilità nella delicatezza dell'ambiente medico. Il mio studio è stato utile per capire come, in condizioni e caratteristiche diverse dei pazienti trattati, siamo riusciti ad ottenere medesimi risultati. In un tempo relativamente veloce i pazienti sono ritornati alla loro quotidianità, superando i disagi psicologici che le anomalie anatomiche e funzionali avevano determinato. L'uso combinato di biomateriali altamente compatibili mi ha permesso di avere la guarigione dei tessuti senza nessuna problematica di tipo infiammatorio ed allergico con elevata *compliance* dei pazienti. Inoltre, ho avuto conferma di come questi materiali siano duraturi nel tempo e come le caratteristiche e le proprietà che li accomunano mi abbiano permesso, nonostante abbia utilizzato tecniche chirurgiche diverse, di avere risultati sovrapponibili esaltando la qualità delle tecniche stesse ed aumentando la loro predicibilità. La scelta di aver utilizzato acido ialuronico nel paziente giovane è dovuta alla possibilità di iniettare nel derma un filler con maggiore capacità di attirare acqua in un tessuto con minor stress ossidativo, più idratato e più elastico. La scelta dell'idrossiapatite nel paziente adulto, è giustificata dal fatto di avere nell'immediato un effetto riempitivo più consistente e consolidato nel tempo in un derma maggiormente atrofico e con minor vascolarizzazione, con un minor ricambio cellulare e idratazione deficitaria. Questo ci insegna come oggi la scienza e la tecnologia ci offrano soluzioni immediate e innovative, limitando gli effetti collaterali, rendendo la ripresa dei pazienti veloce e sicura nel tempo, con sacrifici biologici molto limitati, determinati da tecniche chirurgiche i cui protocolli ormai sono certificati e standardizzati e costituiscono tecniche di prima scelta nella gestione dell'ipotrofia mascellare.

8. BIBLIOGRAFIA

Agliardi E, Clerico M, Ciancio P, Massironi D. *Immediate loading of full-arch fixed prostheses supported by axial and tilted implants for the treatment of edentulous atrophic mandibles*. Quintessence Int. **2010**;41:285-93.

Agliardi EL, Pozzi A, Stappert CF, Benzi R, Romeo D, Gherlone E. *Immediate fixed rehabilitation of the edentulous maxilla: a prospective clinical and radiological study after 3 years of loading*. Clin Implant Dent Relat Res. **2014**;16:292-302

Al-Daghreer S, Flores-Mir C, El-Bialy T. *Longterm stability after craniofacial distraction osteogenesis*. J Oral Maxillofac Surg, **2008**; 66(9):1812-9.

Anderson J.M., *Biomaterials*. Science, 2nd Edition, **2004**; cap. 4 pp.296-304.

Anderson JA: *Deliberate hypotensive anesthesia for orthognathic surgery: controlled pharmacologic manipulation of cardiovascular physiology*, Int J Adult Orthod Orthogn Surg 1:133- 159, **1986**.

Aparicio C, Branemark PI, Keller EE, Olive J. *Reconstruction of the premaxilla with autogenous iliac bone in combination with osseointegrated implants*. Int J Oral Maxillofac Implants **1993**; 8: 61–67.

Aparicio C, Ouazzani W, Hatano N. *The use of zygomatic implants for prosthetic rehabilitation of the severely resorbed maxilla*. Periodontol **2000** 2008; 47: 162–171

Aparicio C. *The zygoma anatomy-guided approach (ZAGA)*. In: Aparicio C, editor. *Zygomatic implants: the anatomy guided approach*. Berlin: Ed. Quintessence, **2012**: 113–135.

Araújo MG, Lindhe J. *Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog*. J Clin Periodontol. **2005** Feb;32(2):212-8.

Arndt K.A., LeBoit P.E., Robinson J.K., Wintroub B.U. *What is normal skin?* In: White Jr CR,

Bigby M, Sanguñeza OP, editors. *Cutaneous medicine and surgery: an integrated program in dermatology*, vol. 1. Philadelphia: W.B. Saunders Company; **1996**;

Baumann L, Shridharani SM, Humphrey S, Gallagher CJ. *Personal (Self) Perceptions of Submental Fat Among Adults in the United States*. Dermatol Surg. **2019** Jan;45(1):124-130.

Baumann L. *Replacing dermal constituents lost through aging with dermal fillers*. Semin Cutan Med Surg **2004**; 23:

Bays RA, Greco JM. Surgically assisted rapid palatal expansion: an outpatient technique with long-term stability. J Oral Maxillofac Surg. 1992; 50(2):110-3.

Bell WH: *Biologic basis for maxillary osteotomies*. Phys Anthropol 38:279-289, **1973**.

Bell WH: *Le Fort I osteotomy for correction of maxillary deformities*. J Oral Surg 33:412-426, **1975**.

Bell WH et al: *Bone healing and revascularization after total maxillary osteotomy*, J Oral Surg 33:253-260, **1975**.

Bierenbroodspot F, Wering PC, Kuijpers-Jagtman AM, Stoelinga PJ. *Surgically assisted rapid maxillary expansion: a retrospective study*. Nederlands tijdschrift voor tandheelkunde. **2002** Aug;109(8):299-302.

Bignon A, Chouteau J, Chevalier J, Fantozzi G, Carret JP, Chavassieux P, Boivin G, Melin M, Hartmann D. *Effect of micro- and macroporosity of bone substitutes on their mechanical properties and cellular response*. J Mater Sci Mater Med. **2003** Dec;14(12):1089-97.

Blaha JD. *Calcium sulfate bone-void filler*. Orthopedics. **1998** Sep;21(9):1017-9.

Blau WS, Kafer ER, Anderson JA: *Esmolol is more effective than sodium nitroprusside in reducing blood loss during orthognathic surgery*. Anesth Anal 75:172-178, **1992**.

Bouloux GE, Bays RA: *Neurosensory recovery after ligation of the descending palatine neurovascular bundle during Le Fort I osteotomy*. Maxillofac Surg 58:841-845, **2000**.

Brånemark PI, Engstrand P, Ohrenell LO, Gröndahl K, Nilsson P, Hagberg K, et al. Brånemark Novum: *a new treatment concept for rehabilitation of the edentulous mandible. Preliminary results from a prospective clinical follow-up study*. Clin Implant Dent Relat Res. **1999**;1:2-16.

Branemark PI, Gröndahl K, Ohnelli O, Nilsson P, Petruson B, Svensson B, Engstrand P, Nannmark U. *Zygoma fixture in the management of advanced atrophy of the maxilla: technique and long-term results*. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg **2004**; 38: 70–85.

Bedrossian E. *Rehabilitation of the edentulous maxilla with the zygoma concept: a 7-year prospective study*. Int J Oral Maxillofac Implants **2010**; 25: 1213–1221.

Braz A., Sakuma T. *Dermal fillers: facial anatomy and injection techniques*. **2017**, RJ, Brasile.

Byloff FK, Mossaz CF. *Skeletal and dental changes following surgically assisted rapid palatal expansion*, Eur J Orthod. **2004**; 26(4):403-9

Cawood JI, Howell RA. *A classification of the edentulous jaws*. Int J Oral Maxillofac Surg. **1988** Aug;17(4):232-6.

Chang DT, Jones JA, Meyerson H, Colton E, Kwon IK, Matsuda T, Anderson JM. *Lymphocyte/macrophage interactions: biomaterial surface-dependent cytokine, chemokine, and matrix protein production*. J Biomed Mater Res A. **2008** Dec 1;87(3):676-87.

Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. *Immediate nonfunctional versus immediate functional loading and dental implant failure rates: a systematic review and meta-analysis*. J Dent. **2014**;42:1052-9.

Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. *Immediately loaded non-submerged versus delayed loaded submerged dental implants: a meta-analysis*. Int J Oral Maxillofac Surg. **2015**;44:493-506.

Cochran D.L., Schenz R.K., Lussi A., Higginbottom F.L., Buser D. *Bone response to unloaded and loaded titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: a histometric study in the canine mandible*. J. Biomed. Mater. Res. **1998**; 40: 1-11.

Coopman S.A., Garmyn M., Gonzales-Serva A., Glogau R. Photodamage and photoaging. In: White Jr C.R., Bigby M., Sanguenza O.P., editors. Cutaneous medicine and surgery: an integrated program in dermatology, vol. 1. Philadelphia:W.B. Saunders Company, **1996**; pp. 732-750.

Cope JB, Samchukov ML, Cherkashin AM. *Mandibular distraction osteogenesis: a historic perspective and future directions*. Am J Orthod Dentofacial Orthop. **1999**; 115(4):448-60.

Corvello PC, Montagner A, Batista FC, Smidt R, Shinkai RS. *Length of the drilling holes of zygomatic implants inserted with the standard technique*. J Craniomaxillofac Surg **2011**; 39: 119–123.

Day, A., & Sheehan, J. Hyaluronan: *Polysaccharide chaos toprotein organisation*. Current Opinion in Structural Biology, **2001**,

Dorfman H, Turvey TA: *Alterations in osseous crestal height following interdental osteotomies*. Oral Surg 48:120-125, **1979**.

Dressman, H. *Ueber Knochenplombierung bei Hohlenformigen Defekten des Knochens*. Beitr Klin Chir, 9, 804-810.**1892**.

Epker BN, Wolford LM: *Middle third facial osteotomies: their use in the correction of acquired and developmental deformities and craniofacial deformities*. J Oral Surg 33:491-514, **1975**.

Fernandez Valeron J, Fernandez Velazquez J. *Placement of screw type implants in the pterigomaxillary pyramidal region: surgical procedure and preliminary results*. Int J Oral Maxillofac Implants **1997**; 12: 814–819.

Flaharty P. Radiance. *Facial Plast Surg*. **2004** May;20(2):165-9.

Fournier E., Passirani C., Montero-Menei C.N., Benoit J.P. *Biocompatibility of implantable synthetic polymeric drug carriers: focus on brain biocompatibility*. Biomaterials **2003**; 24 3311-3331.

Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. *Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover*. J Intern Med. **1997** Jul;242(1)

Graves SL. *Ten pterigoid plate implant: a solution for restoring the posterior maxilla*. Int J Periodontics Restorative Dent **1994**; 14: 513–523.

Higuchi KW. *Minimization in oral implant rehabilitation: a patient-centered ethics-based approach in zygomatic implants*. In: Aparicio C, editor. The anatomy guided approach. Berlin: Ed. Quintessence, **2012**: 1–6.

Holmes RE, Wardrop RW, Wolford LM: *Hydroxylapatite as a bone graft substitute in orthognathic surgery: histologic and histometric findings*. J Oral Maxillofac Surg 46:661-671, **1988**.

Johl S.S. and Burgett R.A. *Dermal filler agents: a practical review*. Current Opinion in Ophthalmology, **2006**; 17:

Jones DA, Smith CW, McIntire LV. *Leucocyte adhesion under flow conditions: principles important in tissue engineering*. Biomaterials. **1996** Feb;17(3):337-47.

Kelly CM, Wilkins RM, Gitelis S, Hartjen C, Watson JT, Kim PT. *The use of a surgical grade calcium sulfate as a bone graft substitute: results of a multicenter trial*. Clin Orthop Relat Res. **2001** Jan;(382):42-50.

Kennedy JW, 3rd. *Osteotomy as an adjunct to rapid maxillary expansion*. Am J Orthod. **1976**; 70(2):123-37

Khan SN, Tomin E, Lane JM. *Clinical applications of bone graft substitutes*. Orthop Clin North Am. **2000** Jul;31(3):389-98. doi: 10.1016/s0030-5898(05)70158-9.

Kim SC, Hanawa T, Manaka T, Tsuchiya H, Fujimoto S. *Band structures of passive films on titanium in simulated bioliquids determined by photoelectrochemical response: principle governing the biocompatibility*. Sci Technol Adv Mater. **2022** May 6;23(1):322-331.

Koj A. *Cytokines regulating acute inflammation and synthesis of acute phase proteins*. Blut. **1985** Oct;51(4):267-74.

Kojimoto HA, Yasui NA, Goto TA, Matsuda S, Shimomura YU. *Bone lengthening in rabbits by callus distraction. The role of periosteum and endosteum*. The Journal of bone and joint surgery. British volume. **1988** Aug;70(4):543-9.

Koudstaal MJ, Van der Wal KG, Wolvius EB, Schulten AJ. *The Rotterdam Palatal Distractor: introduction of the new bone-borne device and report of the pilot study*.

International journal of oral and maxillofacial surgery. **2006** Jan 1;35(1):31-5.

Kovacevic B. Ein Beitrag zum *Problem of hematogenous osteomyelitis*.
Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir. **1953**;276:432-43

Lanigan DT: *Injuries to the internal carotid artery following orthognathic surgery*.
Int J Adult Orthod Orthogn Surg 3:215-220, **1988**.

Lanigan DT, Romanchuk K, Olson CK: *Ophthalmic complications associated with orthognathic surgery*. J Oral Maxillofac Surg 51:480-494, **1993**.

Lapcík L Jr and L, Lapcík L, De Smedt S, Demeester J, Chabreck P. *Hyaluronan: Preparation, Structure, Properties, and Applications*. Chem Rev. **1998** Dec 17.

Laurent TC, Fraser JR. *Hyaluronan*. FASEB J. **1992** Apr;6

Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. *Functions of hyaluronan*. Ann Rheum Dis. **1995** May;54(5)

Lee JY, Spicer AP. *Hyaluronan: a multifunctional, megaDalton, stealth molecule*.
Curr Opin Cell Biol. **2000** Oct;12(5):

Malmström J, Adolfsson E, Emanuelsson L, Thomsen P. *Bone ingrowth in zirconia and hydroxyapatite scaffolds with identical macroporosity*. J Mater Sci Mater Med. **2008** Sep;19(9):2983-92.

Malo P, Friberg B, Polizzi G, Gualini F, Vighagen T, Rangert B. *Immediate and early function of Branemark System implants placed in the esthetic zone: a 1-year prospective clinical multicenter study.* Clin Implant Dent Relat Res. **2003**;5:37-46.

Malo P, Rangert B, Dvarsater L. *Immediate function of Branemark implants in the esthetic zone: a retrospective clinical study with 6 months to 4 years of follow-up.* Clin Implant Dent Relat Res. **2000**;2:138-46.

Malo P, Rangert B, Nobre M. *“All-on-Four” immediate-function concept with Branemark System implants for completely edentulous mandibles: a retrospective clinical study.* Clin Implant Dent Relat Res. **2003**;5:2-9.

McCarthy JG, Stelnicki EJ, Mehrara BJ, Longaker MT. *Distraction osteogenesis of the craniofacial skeleton. Plastic and reconstructive surgery.* **2001** Jun 1;107(7):1812-27

Moloney F, Worthington P: *The origin of the Le Fort I maxillary osteotomy: Cheever's operation.* J Oral Surg 39:731-734, **1981**.

Murray C.A., Zloty D., Warshawski L. *The evolution of soft tissue fillers in clinical practice.* Dermatol Clin **2005**; 23:343–363.

Narins RS, Bowman PH. *Injectable skin fillers.* Clin Plast Surg **2005**; 32: 151–162

Nelson RL et al: *Quantitation of blood flow after Le Fort I osteotomy.* J Oral Surg 35:1016, **1977**.

Nkenke E, Hahn M, Lell M, Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Stech B, Radespiel Troger M, Neukam FW. *Anatomic site evaluation of the zygomatic bone for dental implant placement*. Clin Oral Implants Res **2003**; 14: 72–79.

Petlier LF. *The use of plaster of Paris to fill defects in bone*. Clin Orthop. **1961**;21:1-31.

Pietrokovski J, Massler M. *Alveolar ridge resorption following tooth extraction*. J Prosthet Dent. **1967** Jan;17(1):21-7.

Precious DS et al: *Pterygoid plate fracture in Le Fort I osteotomy with and without pterygoid chisel*. J Oral Maxillofac Surg 51:151-152, **1993**.

Precious DS, Morrison A, Ricard A: *Ptergomaxillary separation without the use of an osteotome*. J Maxillofac Surg 49:98-99, **1991**.

Robert L, Robert AM, Renard G. *Biological effects of hyaluronan in connective tissues, eye, skin, venous wall. Role in aging*. Pathol Biol (Paris). **2010** Jun;58(3):187-98.

Scarano A., Iezzi G., Petrone G., Quaranta A., Piattelli A. *Evaluation of peri-implant bone density: an experimental study on rabbit*. Il Dentista Moderno, 5:95-107, **2003**

Sírová M, Ríha I, Ríhová B. *Limited T helper cell activity in C57BL/10 (B10) mice with inherited low IgG responsiveness*. Scand J Immunol. **1996** Nov;44(5):453-60.

Suh H. *Recent advances in biomaterials*. Yonsei Med J. **1998** Apr;39(2)

Swennen G, Schliephake H, Dempf R, Schierle H, Malevez C. *Craniofacial distraction osteogenesis: a review of the literature. Part 1: clinical studies. International journal of oral and maxillofacial surgery.* **2001** Apr 1;30(2):89-103.

Tang L., Jennings T.A., Eaton J.W. *Mast cells mediate acute inflammatory responses to implanted biomaterials.* Proc Natl Acad Sci U S A **1998**; 95(15):8841–6.

Timms DJ, Vero D. *The relationship of rapid maxillary expansion to surgery with special reference to midpalatal synostosis.* Br J Oral Surg. **1981**; 19(3):180-96.

Turvey TA: *Simultaneous mobilization of the maxilla and mandible: surgical technique and results.* J Oral Maxillofac Surg 40:96-99, **1981**.

Turvey TA, Fonseca RI: *The anatomy of the internal maxillary artery in the pterygopalatine fossa: its relationship to maxillary surgery.* J Oral Surg 38:92-95, **1980**.

Turvey TA: *The management of the nasal apparatus during maxillary surgery.* J Oral Maxillofac Surg 38:331-335, **1980**.

Turvey TA: *Maxillary expansion: a surgical technique based on surgical-orthodontic treatment objectives and anatomic considerations.* J Maxillofac Surg 13:51-58, **1985**.

Tzircotis G, Thorne RF, Isacke CM. *Chemotaxis towards hyaluronan is dependent on CD44 expression and modulated by cell type variation in CD44-hyaluronan binding.* J Cell Sci., **2005**,118 (21): 5119-28.

Uitto J., Bernstein E.F., McGrath J.A. The dermis. In: White Jr CR, Bigby M, Sangu~ eza OP, editors. *Cutaneous medicine and surgery: an integrated program in dermatology*, vol. 1. Philadelphia: W.B. Saunders Company; **1996**;

Wallace SS, Froum SJ. *Effect of maxillary sinus augmentation on the survival endosseous dental implants. A systematic review.* Ann Periodontol **2003**; 8: 328–343. 92.

Weiss JM, Renkl AC, Ahrens T, Moll J, Mai BH, Denfeld RW, Schopf E, Ponta H, Herrlich P, Simon JC. *Activation-dependent modulation of hyaluronate-receptor expression and of hyaluronate avidity by human monocytes.* J Invest Dermatol., **1998**, 111:

Widmark G, Andersson B, Carlsson GE, Ivanoff CJ, Lindvall AM. *Rehabilitation of patients with severely resorbed maxillae by means of implants with or without bone grafts: a 1 year follow up study.* Int J Oral Maxillofac Implants **1998**; 13: 474–482.

Yen SL. *Distraction osteogenesis: application to dentofacial orthopedics,* Semin Orthod, **1997**; 3(4):275-83.

Zdolsek J, Eaton JW, Tang L. *Histamine release and fibrinogen adsorption mediate acute inflammatory responses to biomaterial implants in humans.* J Transl Med. **2007** Jul

9. Ringraziamenti

Scegliamo medicina perché vogliamo salvare vite umane,

Scegliamo medicina perché vogliamo fare del bene,

Scegliamo medicina perché ci piace sentire l'adrenalina.

Il buon medico cura la malattia, il grande medico cura il paziente.

I miei ringraziamenti:

Alla mia Famiglia per l'amore incondizionato;

Ai Professori che con competenza hanno guidato il mio apprendimento;

Al mio Team per l'impegno e la collaborazione;

A tutti coloro che hanno creduto in me anche questa volta.