

RIGENERAZIONE OSSEA GUIDATA (GBR) PER L'AUMENTO VERTICALE E/O ORIZZONTALE DELLE CRESTE ALVEOLARI

La GBR (Guided Bone Regeneration) è una tecnica rigenerativa derivata dai principi della Rigenerazione Tissutale GUIDATA (Guided Tissue Regeneration-GTR) utilizzata per ripristinare i tessuti parodontali intorno agli elementi dentari. I principi biologici della rigenerazione ossea guidata sono stati applicati per la prima volta da Nyman e coll.¹⁷² nei primi anni '80 utilizzando dei filtri di Millipore per isolare il coagulo formatosi in uno spazio neocreato dall'invasione dei tessuti molli circostanti. Siccome il tessuto osseo è un tessuto a crescita relativamente lenta, sia i fibroblasti che le cellule epiteliali hanno la possibilità di occupare lo spazio disponibile in modo più efficiente e molto più velocemente. Di conseguenza il principio biologico della GBR è l'esclusione mediante l'applicazione di membrane cellulo-occlusive, delle cellule indesiderate dal contesto della ferita per permettere alle cellule del tessuto osseo di differenziarsi e proliferare nello spazio occupato dal coagulo al di sotto della membrana-barriera¹⁷³. Al fine di mantenere lo spazio al di sotto della membrana vengono utilizzati materiali da innesto particolato che contribuiscono a stabilizzare il coagulo, così che se la membrana rimane in situ sufficientemente a lungo e non si espone in cavità orale, si creano le condizioni ottimali per il differenziamento delle cellule staminali e delle cellule osteoprogenitrici in osteoblasti che depositano la matrice ossea (Fig. 67).

Le prime barriere utilizzate erano in Gore-Tex, politetrafluoretilene espanso (ePTFE), materiale bioinerte e non riassorbibile e la combinazione di tali membrane con innesti di osso autologo o in combinazione con sostituti ossei ha portato a risultati eccellenti nella preservazione dei siti post - estrattivi, nelle ricostruzioni ossee pre-implantari e nella gestione dei difetti per-implantari¹⁷⁴⁻¹⁷⁸ (Fig. 68). Gli impianti possono essere inseriti contestualmente quando esiste una sufficiente quantità di osso basale per garantire la stabilità degli impianti che tra l'altro se inseriti contribuiscono a sostenere la membrana garantendo ancora di più dell'innesto, la stabilità del coagulo. Se la cresta non ha ampiezza sufficiente per inserire gli impianti si procede ad un aumento di volume osseo e dopo una guarigione di 6-9 mesi si posizionano gli impianti nell'osso rigenerato¹⁷⁸.

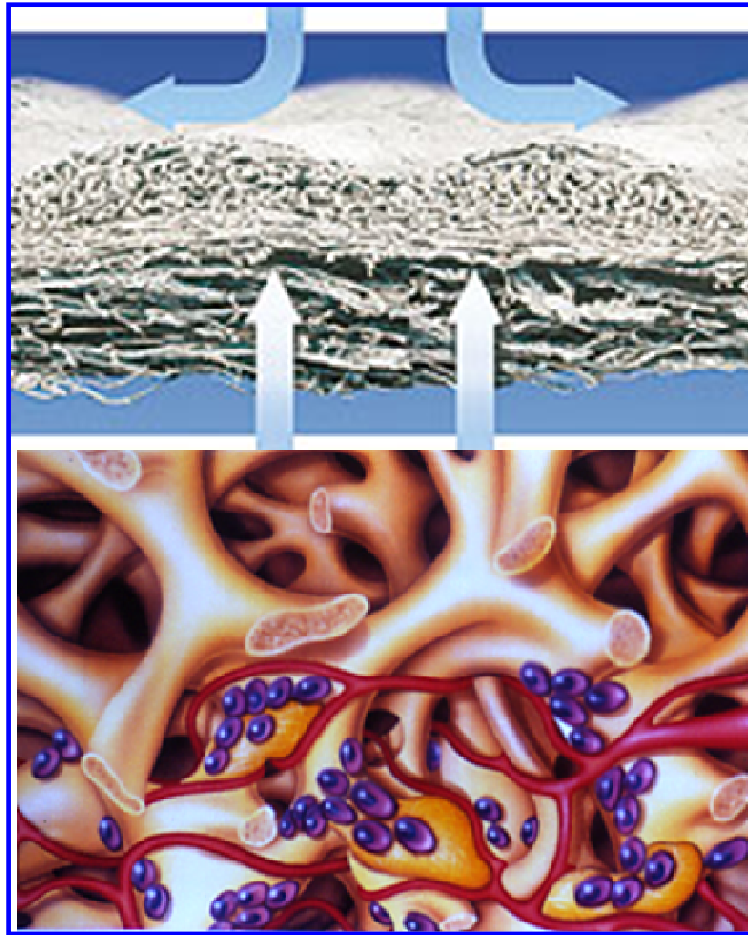


Fig. 67: Schema del principio biologico della GBR: Una barriera impedisce selettivamente la proliferazione di cellule epiteliali e connettivali del lembo. Lo spazio reale che si forma al di sotto della barriera viene occupato da un coagulo stabile. I biomateriali forniscono una impalcatura che guida (osteoconduzione) l'invasione del coagulo da parte di cellule mesenchimali indifferenziate capaci di differenziarsi in cellule osteocompetenti.

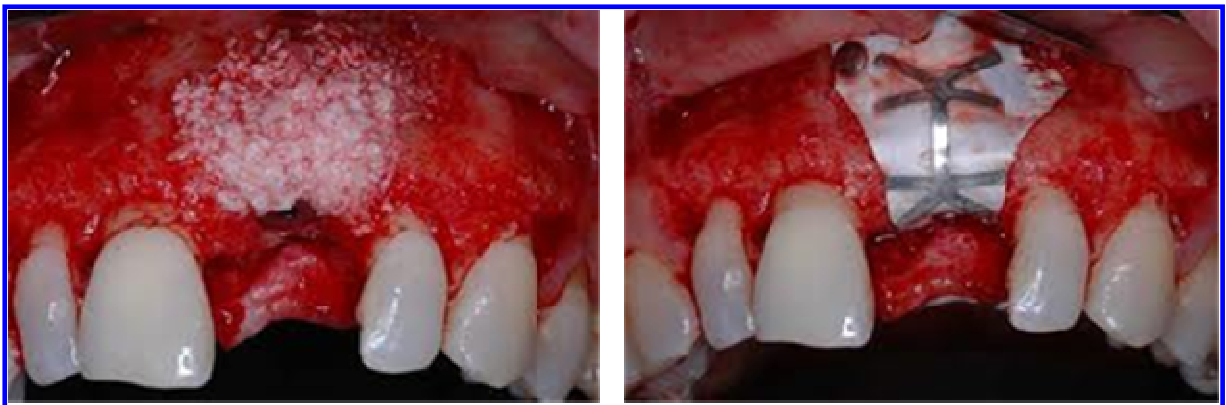


Fig. 68: GBR simultanea all'inserimento post-estrattivo di un impianto (difetto a 3 pareti) mediante mix di osso autologo e osso bovino deproteinizzato (DBBM) e membrana i ePTFE rinforzata in titanio.

A metà degli anni '90 sono stati organizzati numerosi meeting per discutere le potenzialità ed i limiti della GBR, in effetti la tecnica è legata ad una difficoltà oggettiva di "handling" chirurgico ed è necessario un adeguata curva di apprendimento per ottenere risultati predicibili. La tecnica presenta un significativo tasso di esposizione della membrana

in ePTFE per deiscenza dei lembi chirurgici con compromissione del risultato clinico, inoltre la difficile gestione intraoperatoria della membrana a causa delle sue proprietà idrorepellenti, rendeva necessario l'utilizzo di miniviti o chiodini per la sua stabilizzazione^{179,180}. Infine esisteva la necessità di un secondo intervento chirurgico per rimuovere la membrana data la sua non riassorbibilità. Il rischio di esposizione della membrana e la necessità di un secondo intervento chirurgico per la sua rimozione hanno spinto i ricercatori a sviluppare membrane barriera bioriassorbibili¹⁸¹⁻¹⁸⁷, e attualmente si utilizzano principalmente due materiali: poliesteri alifatici di sintesi e collagene ottenuto da diverse fonti animali. Sebbene entrambe le sostanze siano considerate dei biomateriali, ognuna ha caratteristiche ed effetti biologici particolari. Gli aspetti di maggiore rilevanza clinica sono la durata nel tempo della funzione barriera e la risposta dei tessuti (biocompatibilità), in relazione alla degradazione della membrana. I poliesteri sintetici utilizzati sono il poliglicolide (PGA), il polilattide (PLA) o copolimeri di questi. Possono essere preparati in modo riproducibile in condizioni rigidamente controllate e sono disponibili in quantità praticamente illimitata rispetto al collagene di origine animale. Un altro vantaggio è che questi materiali vengono completamente biodegradati ad anidride carbonica ed acqua attraverso il ciclo di Krebs¹⁸⁸. Numerosi fattori possono influenzare la degradazione dei polimeri biodegradabili in vitro ed in vivo, come la loro struttura, composizione chimica, peso molecolare, processo di sterilizzazione^{189,190}. L'uso di questi polimeri in chirurgia ortopedica, maxillo-facciale ed implantologia, come placche, viti da osteosintesi e come mezzi di rilascio di farmaci e fattori di crescita è stata associata a reazioni infiammatorie da corpo estraneo. La maggior parte delle membrane commercializzate sono ricavate però da collagene di tipo I o una combinazione di collagene di tipo I e di tipo III ricavati da tendini o derma bovino, cute di vitello e derma suino. In letteratura sono riportati numerosi vantaggi delle membrane in collagene come l'emostasi, la chemiotassi per i fibroblasti del legamento parodontale, la debole immunogenicità, la facile manipolazione^{191,192}. D'altra parte queste membrane sono anche note per avere proprietà meccaniche sfavorevoli e per non avere un'ottima funzione barriera per la veloce biodegradazione che avviene ad opera dei macrofagi e dei leucociti polimorfonucleati^{182,196-197}. Per prolungare la funzione di barriera delle membrane in collagene sono state diverse tecnologie per la reticolazione (formazione di legami crociati tra le molecole di collagene)

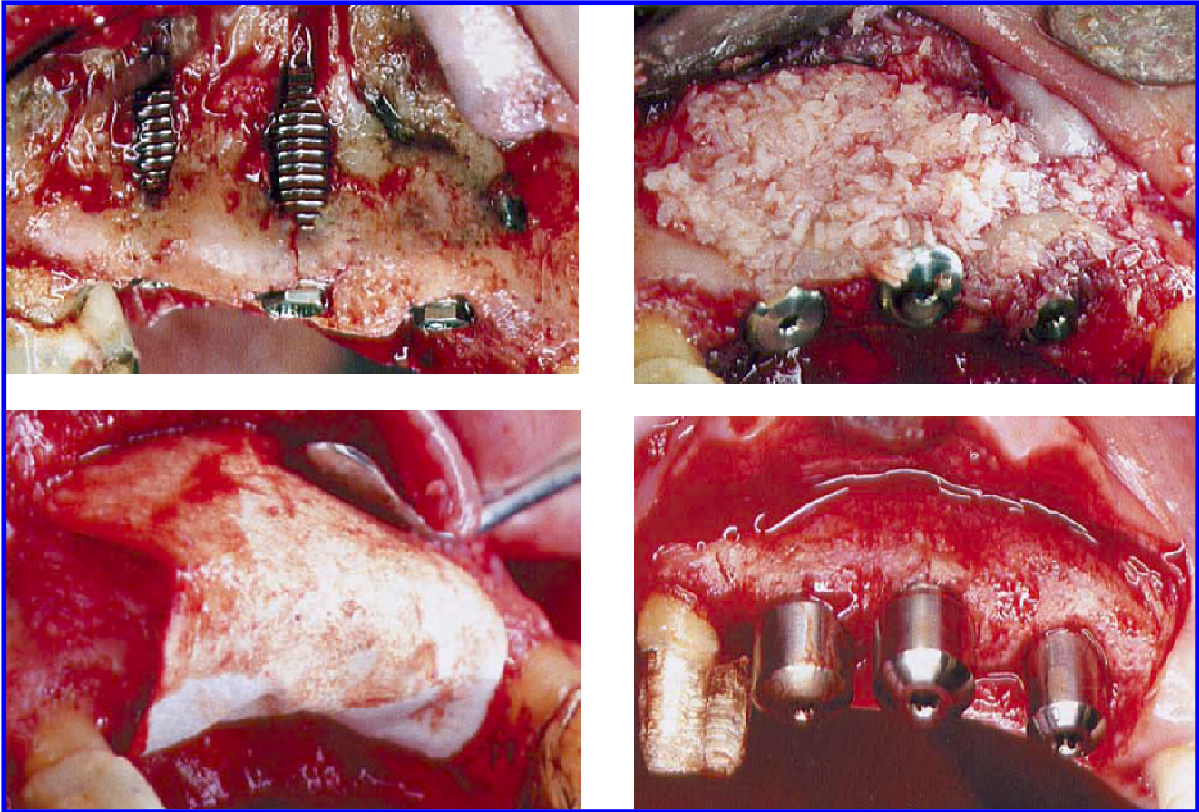


Fig. 69: GBR con osseo autologo e membrana in collagene per riparazione di fenestrazioni effettuate durante l'inserimento degli impianti

mediante luce ultravioletta, la difenil-fosforil-azide, la glutaraldeide, l'esametilendiisocianato^{198,199}. Le membrane senza legami crociati mostrano istologicamente segni di invasione cellulare delle cellule epiteliali già a 2 settimane mentre quelle con legami crociati mostrano segni di degradazioni a sei settimane e risultano totalmente riassorbite a dodici settimane²⁰⁰. Come succede per le membrane non riassorbibili anche quelle riassorbibili possono andare incontro a scopertura per deiscenza del lembo, tuttavia mentre quelle non riassorbibili se si espongono devono necessariamente essere rimosse, quelle riassorbibili una volta esposte in cavità orale si riassorbono precocemente e la guarigione dei tessuti molli è migliore così da ridurre la contaminazione della matrice ossea rigenerata sottostante. A causa della mancanza di rigidità intrinseca queste le membrane riassorbibili devono essere necessariamente utilizzate insieme ad un materiale da innesto che mantenga lo spazio (Fig. 69).

La scelta del tipo di membrana dipende molto dalla durata del tempo di guarigione richiesto e dalla dimensione del difetto^{178,201}. Il volume osseo rigenerato in difetti critici sembra essere maggiore con l'utilizzo membrane in ePTFE rispetto a quello ottenibile con le membrane in collagene. I due tipi di membrane sono state messe a confronto in uno studio con 84 difetti trattati con xenoinnesto²⁰². Il riempimento osseo medio è stato di 92% con la

membrana in ePTFE e 78% con membrana in collagene. Tuttavia le membrane in collagene si sono espese nel 24% dei casi mentre quelle in ePTFE nel 44% dei casi e rimosse prematuramente. Sebbene non esistano evidenze scientifiche sembra comunque utile utilizzare dei mezzi di fissazione delle membrane con chiodini o miniviti non riassorbibili o riassorbibili per minimizzare il micromovimento delle membrane che sembrerebbe inficiare il potenziale rigenerativo della GBR^{203,204}.

Per i criteri decisionali per un approccio di GBR simultanea all'inserimento degli impianti il clinico deve tenere conto di numerosi fattori: l'impianto deve essere collocato in una posizione tridimensionalmente corretta sia da un punto di vista funzionale che estetico; deve essere possibile ottenere una stabilità primaria dell'impianto; il difetto osseo deve avere una morfologia favorevole per consentire una rigenerazione ossea predicibile. Prima di tutto bisogna tener conto del rapporto tra la superficie ossea esposta e il volume del difetto da rigenerare. Il metodo più utilizzato è quello di suddividere il difetto osseo in pareti ossee residue, più pareti ossee sono presenti in un difetto maggiore è il potenziale rigenerativo di quel difetto (Fig. 70).



Fig. 70: aumento della predicibilità della GBR in base alle pareti ossee presenti e alla dimensione e morfologia del difetto

Più pareti esistono e più il difetto è self-space-making inoltre sono maggiori i fronti di apporto vascolare e di cellule mesenchimali indifferenziate. Un esempio sono i difetti a tre pareti sono i siti post-estrattivi che hanno spesso una limitata estensione mesio-distale nell'aspetto vestibolare, una forma a cratere che ben si presta ad essere rigenerata. Altro discorso vale per le creste alveolari atrofiche in siti guariti che costituiscono difetti ossei ad una parete, in questo caso le cellule angiogenetiche ed osteogenetiche devono colmare

distanze maggiori e si perde l'autocontenitività del difetto spesso necessitando di membrane-barriera rinforzate in titanio (Fig. 71).

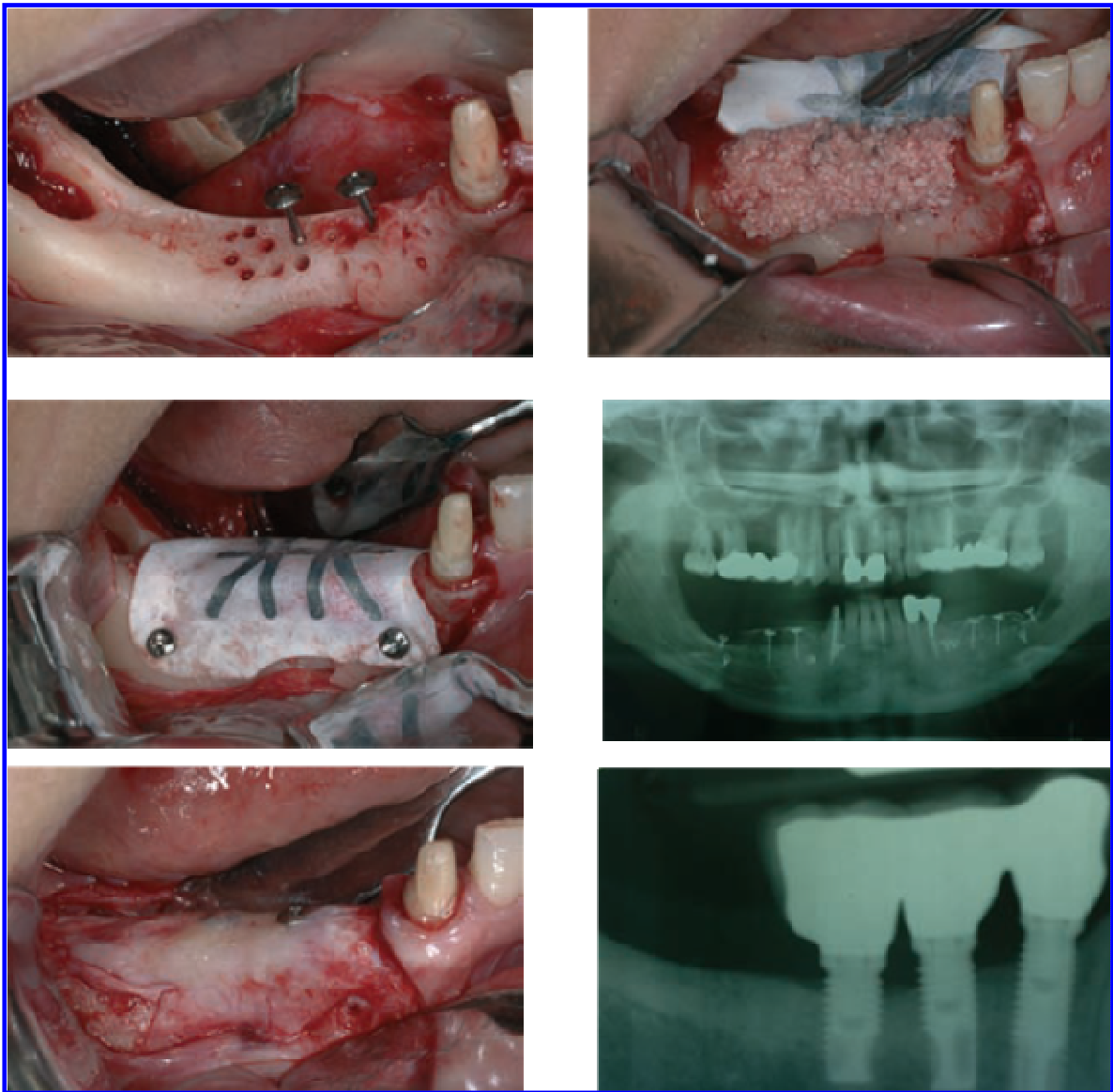


Fig. 71: Rigenerazione ossea guidata verticale in mandibola posteriore mediante utilizzo di chiodi in titanio e membrana non riassorbibile in e-PTFE rinforzata in titanio e inserimento differito degli impianti.

La rigenerazione ossea verticale od orizzontale in queste situazioni richiede un adeguato skill dell'operatore e quanto meno sono le pareti più l'abilità dell'operatore conta. L'approccio in una fase comporta il posizionamento degli impianti in una cresta residua di almeno 6-7 mm ed un periodo di guarigione almeno di 6-7 mesi prima della rimozione della membrana e la connessione dei monconi protesici. Una procedura in due fasi prevede il completamento del solo intervento rigenerativo e 6-7 mesi più tardi si procede alla rimozione della membrana e l'inserimento degli impianti. La connessione degli abutment protesici avviene dopo altri 4-6 mesi di guarigione per consentire l'osteointegrazione che

comporta ad un periodo complessivo di guarigione di circa 10-12 mesi. Nel 1994 Simion e coll.¹⁷⁵ Hanno presentato il primo studio clinico ed istologico sulla rigenerazione ossea verticale di creste edentule atrofiche mediante GBR. In cinque pazienti parzialmente edentuli sono stati inseriti 10 impianti lasciati protrudere per 4-7 mm dalla corticale ossea e ricoperti da membrane in e-PTFE fissate con viti da osteosintesi, ottenendo una rigenerazione ossea verticale di 4 mm. L'esame istologico ha consentito di dimostrare la capacità dell'osso rigenerato di partecipare all'osteointegrazione degli impianti. Tinti e coll.¹⁷⁶ In uno studio su sei pazienti in cui sono stati inseriti 14 impianti hanno riportato una rigenerazione fino a 7 mm con gbr utilizzando bone chips autogene. Tutti questi studi confermano la validità di tale procedura in situazioni estreme ma a patto di utilizzare membrane con rinforzo in titanio e osso autogeno nel contesto dell'innesto. Per quanto riguarda la predicibilità a lungo termine alcuni autori hanno riportato in uno studio multicentrico retrospettivo i risultati con follow-up del carico protesico a cinque anni su 123 impianti come la percentuale di successo implantare (97,5%) sia paragonabile agli impianti in osso nativo a discapito del riempitivo utilizzato²⁰⁵.

USO TERAPEUTICO DEI FATTORI DI CRESCITA E SVILUPPI FUTURI

In base ai criteri sempre della moderna ingegneria tissutale, l'induzione della formazione ossea richiede tre elementi fondamentali: segnali solubili osteoinduttivi; cellule in grado di rispondere a questi segnali e differenziarsi in cellule osteogenetiche; una matrice di sostegno (scaffold) in grado di fungere da impalcatura per la rigenerazione e per il trasporto e la distribuzione di cellule e fattori di crescita. Numerosi sono i fattori di crescita coinvolti nella rigenerazione ossea: b-FGF, VEGF PDGF, IGF ma la ricerca si è per lo più orientata sullo studio delle capacità osteoinduttive delle Bone Morphogenetic Proteins (BMP)²⁰⁶. Nella famiglia delle BMP due di loro, BMP-2 e BMP-7 hanno generato notevole attenzione e sembrano essere le più promettenti come strumenti terapeutici per il miglioramento della riparazione e rigenerazione ossea. Negli Stati Uniti e in Europa le proteine ricombinanti (rhBMP-2 e rhBMP-7) sono utilizzate in casi gravi di pseudoartrosi, fratture esposte della tibia e fusioni spinali. Anche se le rh-BMPs sono state testate sperimentalmente il loro utilizzo nella terapia rigenerativa a scopo implantologico non è routinario. I risultati prodotti dagli studi sperimentali sono ancora contrastanti²⁰⁷⁻²⁰⁹. Alcuni riportano come l'uso combinato di rhBMP-2 migliori e velocizzi il processo di maturazione ossea e migliorino la superficie di contatto osso/impianto²¹⁰⁻²¹¹. Nonostante i promettenti risultati l'uso routinario di queste molecole non è ancora routinario per una serie di motivi tra i quali ricordiamo la

necessità di dosaggi molto elevati per l'ottenimento di un effetto biologico nell'uomo, una reattività che diminuisce con l'aumentare dell'età dei pazienti, una clearance molto veloce ed i costi molto elevati. Inoltre l'utilizzo del vettore adeguato per fornire e rilasciare fattori di crescita potrebbe prolungare il loro tempo di permanenza nel contesto della ferita. Un problema emerso recentemente e non previsto è che le rhBMPs possono innescare localmente cascate molecolari che promuovono l'osteoclastogenesi e l'attivazione degli osteoclasti e quindi possano talvolta inficiare invece che promuovere una rigenerazione ossea²¹². Questi risultati uniti alla continua ricerca del giusto scaffold e la giusta concentrazione e rilascio di fattori di crescita mostra quanto siamo ad oggi ancora lontani dall'applicabilità clinica nella routine della odontoiatria ricostruttiva.