

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DEL MOLISE



CORSO DI DOTTORATO IN SCIENZE PER LA SALUTE
SETTORE SCIENTIFICO DISCIPLINARE: MED 28-MED 03

CICLO: XXVII

Coordinatore Prof. Guido Maria Grasso

Tesi di Dottorato

MUTAZIONE DEL GENE DI ACVR1 E
DISFUNZIONI DEL SISTEMA STOMATOGNATICO

COORDINATORE

Prof. Guido Maria Grasso

RELATORI

Prof. Silvio Garofalo

Silvio Garofalo
Prof. Felice Festa

Felice Festa

DOTTORANDO

Dot. Antonio Andrisani

Antonio Andrisani

Anno Accademico: 2013/2014

INDICE

INTRODUZIONE pag. 4

CAPITOLO 1:

- 1.1 Introduzione pag. 5
- 1.2 Anatomia articolazione temporo-mandibolare pag. 6
- 1.3 Disordini del sistema stomatognatico pag. 16
- 1.4 Etiologia pag. 27
- 1.5 Epidemiologia pag. 31
- 1.6 Classificazione pag. 33
- 1.7 Diagnosi pag. 36
- 1.8 Terapia pag. 42

CAPITOLO 2: FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA

- 2.1 Cenni storici pag. 45
- 2.2 Definizione pag. 46
- 2.3 Diagnosi pag. 49
- 2.4 Genetica pag. 50
- 2.5 Fisiopatologia pag. 52

- 2.6 Approcci terapeutici pag. 56
- 2.7 Recenti approcci e opportunità per il trattamento della FOP pag. 63
- 2.8 Odontoiatria e FOP pag. 64

CAPITOLO 3: CASO CLINICO

- 3.1 Descrizione pag. 69
- 3.2 Discussione pag. 83

BIBLIOGRAFIA .pag. 86

INTRODUZIONE

Tra i pazienti che soffrono di disturbi del sistema stomatognatico, i pazienti che presentano disfunzioni muscolo-scheletriche riconducibili ad alterazioni dell'articolazione temporo-mandibolare, spesso presentano combinazioni di sintomi come:

- Sintomi dolorosi: mal di testa, dolori facciali, mal di denti, dolori alle articolazioni o alla mandibola, dolore alle orecchie, dolore al collo, alla schiena e alle spalle.
- Sintomi disfunzionali: limitazione dei movimenti mandibolari, deviazioni, rumori articolari come click o crepitio, dislocazione o anchilosi della mandibola.

In questo lavoro viene presentato un raro caso di TDM con anchilosi mandibolare in un paziente affetto Fibrodisplasia Ossificante Progressiva, una malattia genetica rara, Mendelian Inheritance in Man [MIM] #135100.

CAPITOLO 1. SISTEMA STOMATOGNATICO

1.1 INTRODUZIONE

Il sistema stomatognatico (SSG), è costituito da cinque componenti: l'articolazione temporo-mandibolare (ATM), i muscoli masticatori, il sistema neuromuscolare (SNM), l'apparato dento-parodontale (ADP), e la lingua.

Queste componenti formano un complesso funzionale unitario caratterizzatao da un delicato e perfetto equilibrio delle sue parti, ed è preposto ad una serie di funzioni indispensabili alla vita quali l'assunzione del cibo, la masticazione, la fonazione, la deglutizione e la respirazione.

La disfunzione dell'articolazione temporo-mandibolare (TMD) è stata descritta per la prima volta da Costen nel 1934. Sebbene Costen non fu il primo a correlare il dolore all'orecchio, i problemi di udito, e le vertigini alla disfunzione dell'ATM, egli sviluppò un approccio integrato e sistematico attribuendo i sintomi alla malocclusione dentale .

Per disordini temporo-mandibolari, si intendono le condizioni che coinvolgono l'ATM. Questi includono condizioni quali: dolore all'ATM o ai muscoli associati, limitazione del movimento articolare, spostamento del disco, dislocazione del disco, deviazione della

mandibola, osteoartrite e artralgie. L'acronimo TMD viene utilizzato come abbreviazione sulla base della letteratura corrente.

L'American Dental Association ha definito i TMD come un Gruppo di disordini oro-facciali caratterizzati da dolore nella zona pre-auricolare, all'ATM, o ai muscoli della masticazione, con limitazioni nell'ampiezza del movimento mandibolare, deviazioni, e rumori dell'ATM durante la funzione. (1)

Il termine TMD è utilizzato per identificare la varietà di sintomi, segni e loro combinazioni che sono stati associati all'ATM e alle strutture correlate. (2; 3).

1.2 ANATOMIA ARTICOLAZIONE TEMPORO-MANDIBOLARE

L'articolazione temporo-mandibolare è un'articolazione bicondiloidea doppia dotata di ampia mobilità e che lavora sempre contemporaneamente in entrambi i lati.

L'ATM è l'articolazione tra il condilo della mandibola e la porzione squamosa dell'osso temporale.

E' un'articolazione sinoviale bilaterale che funziona durante la fonazione, la masticazione, la deglutizione e permette il movimento della mandibola nei tre piani dello spazio. Le superfici articolari a differenza delle altre articolazioni, invece di essere rivestite da

cartilagine ialina, sono coperte da fibrocartilagine composta principalmente da collagene con solo poche cellule cartilagine (4) .

L'ATM è composta da :

- condilo mandibolare
- fossa del temporale
- disco articolare.
- capsula articolare
- legamenti
- muscoli
- vasi e nervi
- recettori

Condilo Mandibolare

Il condilo è la porzione della mandibola che si articola con il cranio. La sua forma è ellittica, se osservato anteriormente, presenta una proiezione mediale e una laterale chiamata poli (4). Il polo mediale è generalmente più prominente di quello laterale. Da una vista dall'alto, le due linee immaginarie, che passano dai poli mediale e laterale dei due condili, sono inclinate in senso latero mesiale e si incontrano a livello del margine anteriore del grande forame occipitale.

Le dimensioni del condilo variano dai 15 a 20 mm (2). La superficie articolare effettiva del condilo si estende sia anteriormente che

posteriormente alla sommità del condilo. La superficie articolare posteriore è maggiore di quella anteriore e presenta una convessità molto marcata sul lato antero-posteriore e lieve sul lato medio-laterale (5)

Fossa del Temporale (fossa glenoidea)

Nella porzione squamosa dell'osso temporale è presente la fossa glenoidea detta anche fossa articolare. E' delimitata posteriormente dalla fessura squamo timpanica, che si estende medio-lateralmente, per poi dividersi nella fessura petro-squamosa anteriormente, e nella fessura petro-timpanica posteriormente (4). Anteriormente la fossa articolare è delimitata dall'eminanza articolare, il grado di convessità di questa struttura è molto variabile da individuo a individuo, (in quanto si sviluppa durante la crescita sotto l'influenza funzionale dell'occlusione) e determina il tragitto del condilo quando la mandibola si sposta in avanti. A livello dell'eminanza articolare l'osso si presenta più compatto e spesso in maniera da poter reggere il carico masticatorio, la sommità posteriore della fossa è invece sottile a testimonianza che in questa zona non si vengono a scaricare forze.

Disco Articolare

Il disco articolare si interpone tra le superfici articolari e per questo l'articolazione temporo-mandibolare è considerata un'articolazione

complessa. Il menisco o disco articolare ha una struttura fibrosa e separa il condilo dall'osso temporale (5). In sezione frontale la superficie superiore, risulta convessa e quella inferiore concava. In sezione sagittale ha una caratteristica forma a lente biconvessa, questo permette di dividere il disco in tre zone in base al suo spessore. La zona centrale è la più sottile, ed è chiamata zona intermedia, mentre la zona posteriore e la zona anteriore sono più spesse. Nella posizione di riposo funzionale, la zona anteriore si trova al davanti della testa del condilo, in corrispondenza della parte più prominente dell'eminanza articolare. Il margine anteriore si continua con due lamine, quella superiore si inserisce sulla cresta anteriore dell'eminanza articolare, e quella inferiore sul margine anteriore del collo.

Tra queste due estensioni si vanno a inserire alcune fibre del muscolo pterigoideo esterno. La zona intermedia, separa la zona anteriore della testa del condilo, dalla porzione posteriore dell'eminanza articolare. La zona posteriore, sempre in situazione di riposo funzionale, rimane tra la sommità della testa del condilo e il tetto della fossa articolare. I suoi bordi superiori e inferiori si continuano con due lamine che si inseriscono, una sul margine anteriore della fessura squamo-timpanica, e una sulla superficie posteriore del collo del condilo. Tra queste due lamine, che insieme prendono il nome di legamento discale posteriore, si trova il cuscinetto retro discale, descritto per la prima volta da Rees

nel 1954, un'area riccamente vascolarizzata ed innervata, che svolge un ruolo importante, permettendo al condilo di muoversi in avanti.

Il disco funzionalmente divide l'articolazione in una zona superiore ed una inferiore. Lo spazio articolare superiore è delimitato superiormente dalla fossa articolare e dall'eminenza articolare e permette il movimento di traslazione (6) .

Lo spazio articolare inferiore è delimitato inferiormente dalla testa del condilo, e permette come una cerniera un movimento rotatorio (5).

Capsula Articolare

La capsula articolare è un sottile involucro che racchiude l'articolazione e agisce come stabilizzante durante le funzioni complesse. La faccia interna della capsula articolare è rivestita dalla membrana sinoviale che è posta sopra e sotto il disco articolare(6). La parte superiore si continua dal margine della cartilagine che copre la fossa mandibolare e dal tubercolo articolare fino alla superficie superiore del disco ed è più grande. La parte inferiore passa dalla superficie inferiore del disco al collo del condilo.

La membrana sinoviale è formata da due strati, uno strato cellulare e uno strato vascolare. Lo strato cellulare contiene cellule di tipo A, che sono fagociti, e cellule di tipo B, che sintetizzano acido ialuronico presente nel liquido sinoviale. Lo strato vascolare è costituito da vasi

sanguigni e linfatici all'interno di una matrice di tessuto connettivo lasso. La membrana sinoviale secreta il liquido sinoviale che ha la funzione di lubrificare e nutrire le superfici articolari.

Legamenti

I legamenti, in condizioni fisiologiche, non prendono parte alla funzione articolare, ma agiscono come mezzi di contenimento per circoscrivere i movimenti limite

- **Legamenti collaterali:** sono due legamenti, uno mediale che unisce il margine mediale del disco al polo mediale del condilo, ed uno laterale che unisce il margine laterale del disco al polo laterale del condilo. La loro funzione è di impedire l'allontanamento del disco dal condilo, consentendo al disco di muoversi insieme al condilo in direzione antero-posteriore. I legamenti collaterali sono sia vascolarizzati che innervati. L'innervazione fornisce informazioni su posizione e movimento articolare, lo stiramento di questi legamenti provoca dolore.
- Il legamento temporo-mandibolare, conosciuto anche come legamento laterale è composto da una porzione obliqua esterna ed una porzione orizzontale interna. La porzione obliqua, prende origine

sulla superficie più esterna del tubercolo articolare e del processo zigomatico, e va ad inserirsi sulla superficie esterna del collo del condilo, la sua funzione è quella di impedire un'eccessiva discesa del condilo limitando così l'ampiezza di apertura della bocca. La porzione orizzontale origina anch'essa a livello della superficie esterna del tubercolo articolare e del processo zigomatico, ma va ad inserirsi a livello del polo laterale del condilo e alla porzione posteriore del disco articolare, la sua funzione è quella di limitare eventuali movimenti in direzione posteriore del condilo e del disco (7).

- Il legamento sfeno-mandibolare origina dalla spina dell'osso sfenoide per inserirsi sulla mandibola al livello della lingula, non ha funzioni per quanto riguarda la limitazione dei movimenti.
- Il legamento stilo-mandibolare origina dal processo stiloideo e va ad inserirsi a livello dell'angolo della mandibola e del bordo posteriore del ramo della mandibola, la sua funzione è quella di limitare movimenti protrusivi della mandibola (7).

Muscoli

I muscoli masticatori sono: muscolo temporale, muscolo pterigoideo esterno e muscolo pterigoideo interno. Tutti i muscoli sono coinvolti nei

movimenti eseguiti dalla mandibola anche se in maniera diversa in funzione del movimento. Anche i muscoli cervicali, sopraioidei e sottoioidei hanno un ruolo funzionale alla masticazione.

- Il muscolo massetere ha una forma rettangolare, si estende dall'arcata zigomatica fino alla faccia laterale del bordo inferiore del ramo della mandibola ed è ricoperto da una fascia chiamata fascia masseterina che verso l'alto si continua con la fascia temporale. Si possono individuare 3 fasci: superficiale, medio e profondo. Il fascio superficiale, origina dai 2/3 anteriori dell'arcata zigomatica si porta verso il basso e all'indietro per terminare a livello dell'angolo della mandibola. Il suo andamento è perpendicolare al piano oclusale, quindi una sua contrazione porta la mandibola nella posizione di massima intercuspidação. Il fascio medio origina dai 2/3 anteriori e dal margine inferiore del terzo posteriore dell'arcata zigomatica, le fibre hanno decorso verticale verso il basso e terminano sulla faccia laterale del ramo della mandibola più in alto rispetto alle fibre del fascio superficiale. Le fibre del fascio profondo, originano dal margine inferiore del terzo posteriore dell'arcata zigomatica e terminano a livello della fascia laterale del ramo della mandibola, superiormente alle fibre del fascio medio. Sia quest'ultime, che le fibre del fascio profondo hanno un andamento verticale, quindi una

loro contrazione determina uno spostamento indietro della mandibola, contribuendo al ritorno del condilo nella fossa articolare.

- Il muscolo temporale ha una forma a ventaglio, con apice rivolto verso il basso, si estende dalla fossa temporale fino al processo coronoideo della mandibola ed è ricoperto da una fascia molto spessa che prende il nome di fascia temporale. Le fibre muscolari vengono divise in anteriori e medie che hanno andamento verticale e posteriori che hanno decorso orizzontale. Tutte le fibre convergono verso l'apice per terminare su una spessa lamina tendinea che prende inserzione sul processo coronoideo fino al trigono retro-molare. Il differente andamento delle fibre fa sì che il muscolo temporale si comporti da elevatore grazie alle fibre anteriori e medie e da retrusore grazie alle fibre posteriori. (7)
- il muscolo pterigoideo esterno o pterigoide laterale ha una forma troncoconica, origina dalla faccia laterale della lamina laterale del processo pterigoideo, si porta all'indietro verso il basso e lateralmente per terminare a livello della fossetta pterigoidea del collo della mandibola. Alcune fibre, prendono inserzione a livello del margine anteriore del disco articolare. Il muscolo pterigoideo può essere suddiviso in due fasci: fascio superiore e fascio inferiore.

Quest'ultimo è composto da fibre muscolari bianche (fibre rapide) e si contrae nei movimenti di apertura, protrusione e di lateralità della mandibola. Il fascio superiore è invece composto da fibre muscolari rosse (fibre lente) e si attiva nei movimenti di chiusura e in occlusione centrica, per stabilizzare la posizione del condilo (7) .

- Il muscolo pterigoideo interno o pterigoideo mediale ha una forma rettangolare, le sue fibre si portano dall'alto verso il basso e dall'avanti all'indietro con andamento simile al fascio superficiale del massetere. Origina dalla faccia mediale della lamina laterale del processo pterigoideo e termina al livello della faccia mediale dell'angolo della mandibola. Medialmente, il muscolo è rivestito da una fascia che prende il nome di aponevrosi pterigoidea. Il muscolo pterigoideo mediale si contrae nei movimenti di chiusura della mandibola (7) .

Vasi e Nervi

L'articolazione temporo-mandibolare è innervata da fibre sensoriali che sono rami del nervo auricolo-temporale e del nervo masseterino, entrambi rami del nervo mandibolare, terza branca nervosa del nervo trigemino.

L'apporto di sangue per l'ATM è garantito attraverso il ramo mascellare e temporale superficiale della carotide esterna.

Recettori

A livello dell'ATM vi sono fibre nervose libere e recettori specializzati propriocettivi, tra cui (6) :

- Terminazioni di Ruffini: funzionano da meccanocettori statici e influenzano la postura della mandibola .
- Corpuscoli di Pacini: sono meccanocettori dinamici che accelerano il movimento durante riflessi .
- Organi tendinei Golgi: sono meccanocettori statici per la protezione dei legamenti intorno al dell'ATM .
- Terminazioni nervose libere: fungono da nocicettori del dolore per la protezione dell'ATM stessa.

1.3 DISORDINI DEL SISTEMA STOMATOGNATICO

Diverse condizioni patologiche possono interessare il sistema stomatognatico e l'articolazione temporo-mandibolare, tra cui :

Dolore dell' Atm o dolore di origine muscolare

Il dolore e la dolorabilità possono colpire sia l'ATM sia alcuni dei muscoli associati alla masticazione. Il dolore può originare dalla ATM stessa, o dai i muscoli masticatori o da entrambi.

I sintomi sono diversi e il dolore può variare da lieve fino a cronico debilitante. Si può presentare in molti modi, includendo dolore alla mandibola, ai muscoli masticatori o come un mal di testa alle tempie cioè come la classica cefalea temporale (8).

Il dolore nell'articolazione stessa è dovuto a un'infiammazione all'interno della struttura articolare, ma spesso i sintomi sono riferiti e sono percepiti a livello di altre strutture facciali: come dolore sordo alle orecchie , mal di denti , o dolore al collo .

Tali disturbi dell'ATM possono verificarsi a causa di squilibri nell'attività, spasmi, o per uso eccessivo dei muscoli della mandibola. I sintomi tendono ad essere cronici e il trattamento è finalizzato ad eliminare i fattori precipitanti (8) .

Limitazione del movimento articolare

L'ampiezza dei movimenti della mandibola è l'unico parametro misurabile che può essere oggettivamente registrato in relazione a TMD. Come tale è un parametro importante sia per valutare la gravità sia per valutare cambiamenti di segni e sintomi (11) .

Con la limitazione del movimento, si descrivere sia una riduzione della apertura massima della bocca sia la limitazione nelle escursioni laterali. La media dei movimenti della mandibola varia tra gli individui, ma l'apertura incisale (misurata dal margine incisale superiore al margine incisale inferiore) di solito misura circa 35 mm per le femmine e 40 mm per i maschi. Tuttavia questa può variare tra 35 e 50mm (11). Le escursioni laterali sono la capacità di muovere la mandibola lateralmente con i denti a contatto, con una media di movimento di circa 8 mm in entrambe le direzioni (11).

Una limitazione nell'apertura, può essere dovuto sia al dolore sia a un ostacolo fisico. Il dolore può indicare un problema muscolare, mentre l'ostruzione spesso indica spostamento del disco. Una limitazione dell'apertura persistente e permanente è l'anchilosi che può verificarsi per cause extra- articolari o per cause intra-articolari (11).

L'anchilosi può essere fibrosa e colpire il compartimento inferiore o quello superiore, oppure ossea con fusione dei capi articolari che causa un'immobilità completa dell'articolazione. Tutti i movimenti sono limitati o impediti. Se la lesione è monolaterale si avrà una deflessione del tragitto mediano in apertura, e della protrusione verso il lato malato e una marcata riduzione o l'assenza della lateralità controlaterale. La diagnosi è radiologica con la dimostrazione della mancata traslazione condilare (anchilosi fibrosa) o della proliferazione ossea (12).

Diverse condizioni possono causare o predisporre, limitazioni del movimento di apertura. L'eziologia della limitazione funzionale può essere classificata come segue (13) :

- Infezione odontogene o infezioni non odontogene
- Traumi: fratture
- Interventi chirurgici orali
- TMD
- Tumori
- Farmaci: fenotiazine e antidepressivi triciclici
- Radioterapia e chemioterapia
- Anomalie genetiche: F.O.P.
- Disturbi vari: isteria psicogena e lupus eritematoso

Dislocazione del disco

Lo spostamento del disco articolare può essere definito come uno spostamento del disco dalla sua normale relazione funzionale rispetto al condilo mandibolare e alla porzione articolare dell'osso temporale (14) .

Si presenta quando la banda posteriore del disco è dislocata anteriormente rispetto al condilo. Mentre il disco trasla anteriormente , la banda posteriore contrapposta al condilo diventa enormemente allungata. Spesso la banda posteriore torna alla sua posizione normale

quando il condilo raggiunge un certo punto, e questo è definito come dislocazione anteriore del disco con riduzione.

Quando il disco si riduce, il paziente spesso avverte un click nella mandibola. In alcuni pazienti spesso il disco rimane spostato anteriormente durante l'apertura completa della bocca, questo è definito spostamento anteriore senza riduzione. Questi pazienti hanno spesso limitazione nell'apertura della bocca. È stato stimato che fino al 25 % della popolazione potrebbe essere influenzata da disordini interni dell'ATM (15).

Tradizionalmente questo è stato descritto come un disordine progressivo, la cui storia naturale può essere classificata in quattro stadi clinici consecutivi (16) *primo stadio*: spostamento del disco con riduzione. E' caratterizzato clinicamente da click reciproco a causa dello spostamento anteriore del disco con riduzione . E' stato stabilito che più tardivamente si verifica il click più avanzato è lo spostamento del disco (17). Lo spostamento anteriore del disco con riduzione può esistere anche senza rumori, cioè falsi negativi (18). Il segno clinico dello spostamento del disco con riduzione è la limitata apertura della bocca, generalmente accompagnata dalla deviazione della mandibola dal lato coinvolto fino a che si verifica il click di riduzione (16).

secondo stadio: spostamento del disco con riduzione e blocco intermittente. Presenta tutte le caratteristiche del primo stadio, oltre a

episodi di limitata apertura della bocca che possono avere durata variabile. I pazienti possono descriverlo come un ostacolo quando tentano di aprire la bocca. I blocchi possono scomparire spontaneamente o il paziente può essere in grado di manipolare la mandibola oltre l'interferenza (16) .

terzo stadio: spostamento del disco senza riduzione (blocco chiuso). Il blocco chiuso si verifica quando il click scompare ma la limitazione dell'apertura persiste. Il paziente lamenta dolore articolare e limitazione cronica dell'apertura con un'apertura, di solito inferiore ai 30 mm. L'esame clinico rivela dolorabilità in zona pre-auricolare e deviazione della mandibola dal lato coinvolto sia durante l'apertura della bocca sia durante i movimenti di protrusione (19) .

La risonanza magnetica (MRN) mostra spostamento anteriore del disco sia in occlusione centrica sia in massima apertura. Si può evidenziare anche una limitata traslazione del condilo. Il condilo può costantemente portare il disco in avanti per raggiungere una posizione quasi normale di apertura della bocca, nonostante la presenza di un disco non ridotto.

quarto stadio: spostamento del disco senza riduzione e con perforazione del tessuto discale (malattia degenerativa). Con il ripetersi dei movimenti mandibolari, i tessuti retrodiscali iniziano a perdere la loro elasticità e il paziente comincia a recuperare parte dell'ampiezza del

movimento perduta. Mentre i tessuti retrodiscali continuano ad essere tesi e caricati il disco va incontro ad assottigliamento e perforazione (16).

La natura progressiva di questi disordini richiede una anamnesi adeguata finalizzata ad accertare la precedente presenza di rumori articolari, l'assenza di rumori non deve essere considerata come assenza di malattia o un miglioramento nei pazienti con precedente storia di click. Il rimodellamento dei tessuti duri, spesso classificato come caratteristica di una fase finale separata, può verificarsi durante tutte queste fasi. Clinicamente l'osteoartrosi può essere diagnosticata perché il rimodellamento spesso si verifica unilateralmente. I sintomi spesso peggiorano in tempi brevi ed è presente evidenza radiografica di appiattimento, sclerosi, osteofiti ed erosione (20).

Dislocazione del condilo

La dislocazione condilare si verifica quando la mandibola si blocca in posizione aperta e la bocca non può essere chiusa. La condizione può causare un rilevante disagio fino a che l'articolazione non ritorna nella posizione corretta.

La *lussazione*, si verifica quando i legamenti che normalmente mantengono in posizione il condilo, diventano lassi permettendo al condilo di muoversi oltre l'eminenza articolare. I muscoli vicini spesso

vanno incontro a spasmo e mantengono il condilo nella posizione di lussazione .

La *sublussazione*, cioè la dislocazione parziale della mandibola, si riduce da sola e non richiede alcun trattamento.

In assenza di difetti anatomici dell'ATM, la dislocazione è rara e solitamente è associata a traumi, che si generano quando il paziente viene colpito con la bocca aperta, quando il paziente sbadiglia o apre la bocca eccessivamente come per manovre chirurgiche, in caso di lassità dei legamenti e della capsula articolare (10; 21; 22) .

Deviazione

La deviazione si può verificare sia durante l'apertura sia durante la chiusura della bocca e può essere legata a molteplici cause. Le deviazioni possono essere sia permanenti che transitorie (10).

La *deviazione permanente* è una deviazione graduale lungo l'asse mediano, che può essere causata da aderenze all'interno dell'articolazione. In Alternativa si può presentare come un'apertura normale lungo l'asse mediano che produce un movimento laterale solo quando viene raggiunta la massima apertura. Questo di solito è causato da spostamento del disco anteriore senza riduzione.

La *deviazione transitoria* può essere descritta come un'apertura verticale lungo la linea mediana che produce uno spostamento laterale a

metà del ciclo di apertura che poi ritorna normale sul piano verticale lungo la linea mediana. Ciò può essere associato con spostamento del disco con riduzione. Le deviazioni possono o non possono essere accompagnate da click articolari e lievi modifiche ossee possono essere rilevate radiograficamente

Malattie Sistemiche Autoimmuni, Malattie Del Tessuto Connettivo, e Condizioni Artriche

I TMD sono molto diffusi in individui con patologie autoimmuni e del tessuto connettivo (23;24).

Le malattie sistemiche autoimmuni sono un gruppo di malattie in cui il sistema immunitario attacca un certo numero di organi, tessuti e cellule. Esempi di tali condizioni sono: Lupus Eritematoso Sistemico, Artrite Reumatoide (RA), Sclerodermia, Sindrome di Sjögren.

Le malattie del tessuto connettivo invece sono patologie che possono essere autoimmuni o ereditare. Esempi di tali condizioni sono: Sindrome di Marfan, Sindrome di Ehlers-Danlos, Sindrome di Sticklers

Osteoartrite (OA)

L'ATM è stato dimostrato essere spesso, la prima articolazione coinvolta in alcuni individui affetti da malattie reumatoidi (25).

L'osteoartrite è definita come una condizione degenerativa dell'articolazione caratterizzata da deterioramento e abrasione del

tessuto articolare con rimodellamento dell'osso subcondrale (appiattimento delle superfici articolari).

L'osteoartrite può causare danni al disco articolare dell'ATM, con conseguente erosione e perforazione del disco e può causare cambiamenti nelle strutture scheletriche. Studi suggeriscono che, nei bambini può potenzialmente alterare la crescita mandibolare e portare a retrusione mandibolare e/o deviazione mandibolare (26;27).

La **poliartrite** è una condizione artritica che coinvolge cinque o più articolazioni ed è la più frequente conseguenza di una malattia autoimmune. Sono spesso osservati l'infiammazione cronica delle articolazioni, dolore e limitazione dei movimenti. Un'infiammazione di due, tre o quattro articolazioni è definita oligoartrite .

L'**artrite idiopatica giovanile (AIG)** è la più comune malattia reumatica che si presenta nell'infanzia ed è di eziologia sconosciuta (28). Una AIG che è presente per più di 6 settimane e si verifica prima dei 16 anni, può essere classificata come artrite sistemica (29) .

Neoplasie

Le neoplasie sia benigne che maligne, della regione dell'ATM sono estremamente rare (30) e la maggior parte di quelle che vengono presentati in letteratura sono casi isolati. I sintomi associati con neoplasia dell'ATM possono includere click, gonfiore pre-auricolare,

limitazione del movimento mandibolare, dolore, deviazione della mandibola (31), progressiva asimmetria mandibolare, e malocclusione (30). La neoplasia più comune del condilo ma allo stesso tempo estremamente rara è l'ostecondroma (32). Alcuni tumori tra i quali i tumori della prostata, della tiroide e della mammella possono metastatizzare occasionale alla testa del condilo (33) .

Iperplasia

Anche se non strettamente di natura neoplastica, l'iperplasia del condilo è la più comune condizione di crescita patologica che interessa la mandibola. Nell'iperplasia condilare, vi è un proliferazione patologica solo del condilo che porta all'asimmetria facciale. Questa condizione va distinta dall'iperplasia emi-mandibolare (H.H.) e dall'allungamento emi-mandibolare (H.E.). Nell'iperplasia emi-mandibolare si ha l'asimmetrico allargamento di un lato della mandibola (condilo, collo del condilo, ramo e corpo) senza deviazione della linea mediana mandibolare. Nell'allungamento emi-mandibolare c'è la crescita di un lato della mandibola (collo del condilo, ramo e corpus), ma la testa del condilo non è mai coinvolta e la linea mediana dentale inferiore è spesso allontanata dal lato interessato con un cross-bite sul lato sano (35) .

1.4 EZIOLOGIA

Sebbene l'evidenza suggerisce che i TMD abbiano una eziologia incerta, la maggior parte degli esperti concordano sul fatto che vi sono molteplici cause potenziali tra cui:

Traumi

Alcuni clinici hanno suggerito che un trauma diretto all'articolazione o indiretto al volto e alla zona del collo può generare un problema all'ATM (35). Un colpo pesante sul lato della faccia può provocare la frattura del condilo, la dislocazione del disco o può stirare e/o strappare i tessuti e legamenti causando persino sanguinamento. La guarigione porta alla formazione di tessuto cicatriziale, che diminuisce la mobilità articolare e causa dolore (36;37;38)

Malattie

L'ATM è suscettibile alle malattie come le altre articolazioni del corpo, come ad esempio osteoartrite, l'artrite reumatoide, la gotta e le neoplasie. Benchè rare e poco comuni, queste patologie possono coinvolgere l'ATM, provocando limitazioni funzionali e dolore.

Predisposizione Congenita

Alcuni ricercatori hanno suggerito che esiste una relazione tra i recettori o i carrier della Serotonina e i TMD. E' stata studiata la relazione tra il

polimorfismo T102C del gene del recettore 5-HT_{2A} e i TMD ed è stato ipotizzato che tale polimorfismo possa essere coinvolto nell'eziologia del TMD. La scoperta della variante C/C del recettore 5-HT_{2A} nei pazienti con TMD suggerisce un possibile ruolo del sistema serotonergico (39).

Abitudini e Postura

Alcuni ricercatori sostengono che abitudini viziate come la spinta linguale, la respirazione orale, l'eccessiva apertura della bocca, il mordere le unghie, le labbra, o le guance possono aggravare i disturbi temporo-mandibolari. Questi autori sostengono che portando la mandibola in una posizione anomala si indeboliscono le strutture dell'ATM, generando infine un danno da stress continuo.

Le variazioni di postura della testa sono state associate con i cambiamenti del sistema stomatognatico, quindi si presume che la postura della testa influenzi la biomeccanica dell'ATM e delle strutture ad essa associate (40). Alcuni studi hanno riportato che la posizione della testa influenza la posizione di riposo della mandibola (41;42;43) , aumentando così l'attività muscolare (44) e alterando la disposizione interna dell'ATM (45).

Diversi studi hanno trovato una significativa sovrapposizione tra TMD e condizioni di dolore in altre parti del corpo, tra cui il mal di schiena (46;47;48) .

Negli ultimi anni è stato dimostrato che la fisiologica posizione condilare non è in un punto specifico, ma come in altri sistemi biologici vi è una range di adattamento della normale funzione (49) .

Dieta e Cibi Duri

Helkimo (50) affermò che una dieta dura non era un fattore eziologico dei TMD, e sebbene questo non sia stato sufficientemente studiato, sembra possibile comunque che la consistenza del cibo influenzi i TDM.

Stress e Fattori Psicosociali

Alcuni autori ritengono che i fattori psicosociali svolgano un ruolo importante nello sviluppo di TMD, nell'adattamento al dolore e nell'eventuale guarigione. I pazienti con TMD presentano una varietà di caratteristiche comportamentali che includono, aumento della somatizzazione, lo stress, l'ansia e la depressione (51). La percezione del dolore è ampiamente dipendente dallo stato psicologico (52). Tale stato oltre ad essere una probabile causa di TDM, può predisporre alla cronicizzazione (53;54). La classificazione dei pazienti in sottogruppi

suggerisce che i pazienti con sintomatologia miogenica possono avere più difficoltà psicologiche rispetto ai pazienti con disturbi TDM artrogenici (55;56;57;58). D'altra parte, è stato dimostrato che disturbi psicologici in pazienti con DTM possono essere una conseguenza diretta del dolore (52;59) .

Il *bruxismo* è una parafunzione diurna e/o notturna, che comprende il seramento e il digrignamento dei denti (60). La prevalenza del bruxismo nella popolazione generale varia dall'8 al 21% quando valutata con un questionario e dal 48 al 58 % quando valutata sulla base di un esame clinico orale (61). L'eziologia del bruxismo non è chiara ma sicuramente è multifattoriale e psicosomatica(62). I bruxisti presentano aumentato livelli di stress e di tensione, disturbi del sonno, e depressione (63).

La *depressione* è un disturbo che può essere definito come un insieme di sintomi quali umore depresso, perdita di interesse o di piacere, perdita di peso, insonnia o ipersonnia, senso di inutilità, e una diminuita capacità di concentrazione (American Psychiatric Association,1994). Studi epidemiologici hanno dimostrato che la depressione è il più comune disordine mentale, con prevalenza del 4 % fra i maschi e dell'8 % tra le femmine. Colpisce almeno il 20 % delle donne e 10% degli uomini durante la loro vita (64) .

Numerosi studi hanno mostrato un alto tasso di depressione in pazienti con dolore facciale e TMD (65;66;67).

Mentre un certo numero di studi di popolazione, hanno implicato un collegamento tra depressione e TMD (68;69;70), McGregor, al contrario, non ha trovato differenze di depressione tra i pazienti affetti da dolore oro-facciale e pazienti controllo normali (71).

Trattamenti Dentali

È stato suggerito che alcune procedure cliniche possono causare sintomi di TMD e non è raro per i pazienti sperimentare il trisma dopo interventi chirurgici orali o estrazioni (72) . Per evitare di causare o esacerbare un problema esistente, i dentisti non dovrebbero applicare troppa pressione sulla mascella, spingere la mandibola posteriormente , o lasciare restauri alti .

1.5 EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza dei TMD differisce tra gli studi, probabilmente a causa delle variazioni di metodologia e di definizione. L'incidenza di TMD varia tra il 5 e il 35 % a seconda dei segni e sintomi analizzati da Proffit (73).

La prevalenza dei DTM aumenta con l'età e una differenza significativa è stata osservata tra i maschi (2,7 %) e le ragazze (6,0 %) (73).

Alcuni autori sostengono che il 50-70 % delle popolazioni intervistate hanno segni di TMD e hanno stimato che il 20-25 % della popolazione

ha sintomi di TMD, con circa il 3-4 % della popolazione (circa un quinto di quelle con sintomi) che richiede cure (74).

Sia i maschi che le femmine soffrono di disturbi dell'ATM . Benchè i primi studi riportavano una prevalenza simile tra maschi e femmine nella popolazione (75;76), studi successivi hanno evidenziato una prevalenza maggiore tra le donne (77; 78; 79; 80; 81; 82).

Una recente ricerca ha focalizzato l'attenzione sul rapporto tra ormoni sessuali e dolore. E' stato dimostrato che le probabilità di soffrire di TMD sono superiori di circa il 30 % tra le donne che ricevono terapie con estrogeni rispetto a quelle non esposte a tali ormoni (83).

La percezione del dolore nelle donne varia durante il ciclo mestruale e il dolore temporo-mandibolare è più elevato nel periodo pre-mestruale e durante le mestruazioni ed inoltre la somministrazione di estrogeni può aumentare l'incidenza di dolore cronico (84; 85) .

Molti studi hanno dimostrato che la più alta prevalenza di TMD avviene tra adulti di età inferiore a 45 anni (86; 87; 79; 83) e che i sintomi riferiti diminuiscono con l'età, mentre i segni clinici aumentano con l'età (88).

1.6 CLASSIFICAZIONE

I TMD possono essere divisi sostanzialmente in due tipi. (89)

- **TMD muscolo-correlati:** questi sono a volte definiti come TMD secondari. Nella forma pura, mancano all'esame radiografico cambiamenti degenerativi dell'ATM e possono essere causati da molteplici fattori eziologici quali bruxismo e serramento in una persona stressata e ansiosa. La classificazione miogenica è spesso ulteriormente suddivisa in: iperattività muscolare causata di stress e iperattività muscolare associata a parafunzioni (bruxismo) .
- **TMD atm-correlati:** questi sono secondari ad una reale patologia articolare. I TMD artrogenici possono essere ulteriormente distinti in disordini da spostamento del disco, dislocazioni croniche ricorrenti, disordini articolari degenerativi, condizioni artritiche sistemiche, anchilosi , infezioni e neoplasie .

I due tipi di TMD possono essere presenti contemporaneamente, rendendo la diagnosi e il trattamento più impegnativo. Inoltre ci può essere una considerevole sovrapposizione e progressione da una categoria all'altra (90).

I disordini temporo-mandibolari possono essere distinti anche in :

- **disordini extra-capsulari**, di comune osservazione, sono in genere dovuti all'iperattività funzionale dei muscoli masticatori, che può riconoscere cause "centrali", come lo stress, nevrosi, o cause "periferiche" quali alterazioni occlusali, parafunzioni come bruxismo e squilibri posturali.
- I **disordini intra-capsulari** consistono nel dislocamento del menisco, solitamente in posizione antero-mediale, associato eventualmente a distrazione e/o rimodellamento del condilo mandibolare: si ha il caratteristico rumore di schiocco articolare e, in casi acuti, un vero e proprio blocco articolare con impotenza funzionale (locking).

Nel 1992 l'American Academy of Orofacial Pain (AAOP) con la collaborazione della International Headache Society (IHS) ha suddiviso i DTM in tre categorie principali, ciascuna ulteriormente divisa in diversi quadri clinici (91).

I. Alterazione dei muscoli masticatori

I disordini dei muscoli masticatori sono simili a quelli che possono presentarsi in qualsiasi altro muscolo del corpo. Il sintomo principale è il dolore che si presenta durante la funzione e che si aggrava con la palpazione e con la manipolazione funzionale dei muscoli. Si ha

limitazione dei movimenti mandibolari ed a volte malocclusione acuta.

Rientrano in questa categoria:

- Co-contrazione protettiva
- Miospasma
- Miosite
- Neoplasia

II. Patologie dell'articolazione temporo- mandibolare

I sintomi principali della patologia articolare sono correlati alla disfunzione associata, all'alterazione dei movimenti condilari, mentre il dolore non sempre è presente. Il paziente riferisce una sensazione di scatto e di blocco articolare durante i movimenti mandibolari. I sintomi sono spesso progressivi e riproducibili dall'operatore durante l'esame clinico.

Rientrano in questa categoria:

- Incompatibilità strutturali delle superfici articolari
- Spiazzamento del disco con riduzione
- Spiazzamento del disco senza riduzione
- Dislocazione
- Infiammazione:
- Artriti
- Osteoartrosi

- Osteoartrite
- Poliartrite
- Anchilosi

III. Malattie delle ossa craniali e della mandibola

Rientrano in questa categoria:

- Disordini congeniti e della crescita
- Aplasia
- Ipoplasia
- Iperplasia
- Displasia
- Disordini acquisiti
- Neoplasia
- Fratture

1.7 DIAGNOSI

La diagnosi di disfunzione temporo-mandibolare, spesso non è immediata e semplice, perché esistono differenti forme cliniche. Per facilitare la diagnosi dei DTM, sono stati proposti: indici epidemiologici, criteri radiografici, indici di diagnosi clinica e test computerizzati (92; 93; 94).

La maggior parte degli autori sostiene che la valutazione clinica rappresenti il gold-standard nella diagnosi quando affiancata e correlata con la risonanza magnetica (MRI), che è lo standard di riferimento tra le tecniche di imaging per la rappresentazione dei tessuti molli e per i due gruppi principali di disturbi articolari (spostamenti disco, patologie infiammatorie- degenerative) (95; 96).

Inoltre i dati della letteratura suggeriscono che la valutazione clinica da sola non risulta accurata nel rilevare lo spostamento del disco di lunga durata senza riduzione e senza limitazione funzionale (97).

L'*anamnesi* accurata in fase diagnostica riveste un'importanza fondamentale per i pazienti affetti da DTM, molti dei quali convivono da tanti anni con i problemi lamentati. La diagnosi mira ad ottenere quante più possibili informazioni riguardanti i sintomi riferiti dal paziente, la sede dei disturbi, la loro insorgenza, la durata e la progressione degli stessi, il periodo di inizio della sintomatologia ed eventuali fattori scatenanti e/o aggravanti (98).

La valutazione diagnostica delle disfunzioni dell'ATM, in seguito all'anamnesi, deve comprendere:

- esame obiettivo;
- esame della funzione mandibolare;
- esame posturale;
- esami strumentali.

L'esame obiettivo con ispezione, palpazione e ascoltazione assume, insieme allo studio anamnestico del paziente, un ruolo rilevante nella diagnosi.

L'esame ispettivo, integrato da quello palpatorio, comprende l'analisi morfologica e la valutazione dello stato di salute dei tessuti extra- e intra-orali. L'esame extra-orale permette di evidenziare anomalie quali malformazioni dento-scheletriche, asimmetrie o eventuali abitudini viziate.

L'esame della funzionalità mandibolare deve essere statico e dinamico. L'*esame statico* intra-orale, completa l'esame ispettivo cercando di evidenziare tutte le informazioni occlusali (classe occlusale e formula dentaria, malocclusioni e malformazioni dento-scheletriche, eventuali caratteristiche alterazioni dell'occlusione clinicamente correlabili con la disfunzione articolare, interferenze, faccette d'usura). Si esegue anche sui modelli in gesso delle arcate dentarie, con il montaggio degli stessi in articolatore. L'*esame dinamico* analizza i movimenti centrici ed eccentrici, la masticazione, la deglutizione, le interferenze dinamiche, i movimenti patologici (deflessioni e/o deviazioni), la presenza di parafunzioni e/o abitudini viziate (bruxismo, serramento dentario). L'analisi dei movimenti deve produrre un tracciato che mostra la massima apertura (in mm), il tragitto di apertura, chiusura e lateralità destra e sinistra.

Le algie vengono descritte in un apposito spazio sulla cartella con le loro caratteristiche generali di tipo *anamnestico, soggettivo e obiettivo*. Le caratteristiche anamnestiche si riferiscono alle modalità d'insorgenza e alla qualità della sensazione dolorosa (continua, pulsante, urente, etc.). La caratteristica principale di tipo soggettivo è l'intensità, che viene misurata, tra le diverse metodiche proposte, tramite la Visual Analogic Scale (VAS), che prevede l'inquadrimento delle algie secondo una scala di intensità gradualmente crescente da 0 a 100, considerando che al di sotto di 20 il dolore viene considerato un fastidio. La sintomatologia algica obiettiva viene studiata a livello dei muscoli, sia come dolore spontaneo che come dolorabilità provocata mediante palpazione.

Gli esami strumentali sono necessari per integrare e completare il quadro clinico.

Gli esami strumentali vengono suddivisi in *standard e complementari*. I primi rappresentano le indagini minime di base necessarie per porre una corretta diagnosi di patologia e comprendono:

- l'ortopantomografia delle arcate dentarie;
- il telecranio in proiezione laterale;
- la stratigrafia dell'ATM bilaterale individualizzata in massima intercuspidação e in massima apertura della bocca;

Gli esami complementari vengono richiesti allorquando il medico ritenga necessario uno studio più approfondito e specifico di alcune strutture o funzioni in presenza di un dubbio diagnostico, e comprendono:

- la radiografia del cranio in proiezione submentovertice;
- le radiografie trans craniali;
- la tomografia assiale computerizzata (TAC);
- la risonanza magnetica nucleare (RMN);
- l'artroscopia;
- l'elettromiografia (EMG).

Lo standard di riferimento per i tessuti molli è rappresentato dalla risonanza magnetica, che permette di raffigurare la localizzazione esatta di versamenti articolari e la posizione del disco. La tomografia computerizzata (TAC) deve essere riservata ai casi più complessi post-traumatici e/o chirurgici per i quali è richiesto un accurato studio delle strutture ossee (99).

Per quanto riguarda i disturbi muscolari, il cui sintomo principale è il dolore, diversi dispositivi strumentali ed elettronici, basati principalmente sulla misura del potenziale elettromiografico (EMG) dell'attività dei muscoli, sono stati proposti nel corso degli anni come strumento diagnostico per il dolore mio-fasciale dei muscoli masticatori, ma ad oggi non è possibile stabilire dei valori soglia di EMG utili a

discriminare uno stato di salute da uno stato di patologia dei muscoli masticatori (100;101;102). Ulteriori metodiche strumentali sono l'ecografia e la termografia ma allo stato attuale delle conoscenze non sono state sufficientemente codificate né come protocollo di applicazione, né come interpretazione nei riguardi delle artropatie articolari e pertanto possono essere considerate complementari. Tra gli indici diagnostici, invece, il "National Institute of Dental Research" ha elaborato i "Research Diagnostic Criteria" (RDC) che sembrano utili ed applicabili (69) . Gli RDC consistono in due fasi ("dual- AXIS"): la prima fase si concentra sull'esame clinico (AXIS- 1) ed ha un protocollo di esame clinico standardizzato, criteri di inclusione ed esclusione ben definiti e diverse possibilità di diagnosi; la fase due si dedica all'aspetto psicosociale della condizione di disfunzione ATM (AXIS- 2) e consiste in un questionario auto- somministrato con un sistema a punteggio che permette al medico di elaborare un "profilo" del paziente in rapporto alla sua patologia temporo-mandibolare. Nello specifico, i gruppi diagnostici individuati dagli RDC sono:

- **GRUPPO I-** *disordini muscolari* che comprendono: dolore mio fasciale (Ia); dolore miofasciale con limitazione dell'apertura della bocca (Ib);
- **GRUPPO II-** *incoordinazione condilo discale*, che comprende:
Dislocazione riducibile del disco articolare (IIa); Dislocazione

irriducibile con limitazione dell'apertura della bocca (IIb);
Dislocazione irriducibile senza limitazione dell'apertura della bocca (IIc).

- **GRUPPO III-** *artralgia, osteoartrite, osteoartrosi*:
Artralgia(IIIa); Osteoartrite (IIIb); Osteoartrosi (IIIc) Ogni gruppo diagnostico presenta, infine, dei precisi criteri di inclusione e permette anche di effettuare diagnosi multiple su uno stesso paziente.

Unica difficoltà è che si tratta di un esame clinico di lunga durata che non può essere sempre effettuato nella pratica clinica quotidiana (103).

1.8 TERAPIA

Poiché il raggiungimento di un equilibrio funzionale stomatognatico consente la risoluzione della sintomatologia dolorosa, il trattamento TDM deve mirare sia al recupero delle problematiche biomeccaniche articolari e occlusali, sia alla riabilitazione neuromuscolare.

Le principali terapie utilizzate comprendono *terapie occlusali*, che costituiscono sempre il primo presidio da attuare, e *terapie chirurgiche*.

Gli *splint occlusali*, che sono degli apparecchi interocclusali rimovibili costruiti in resina acrilica, hanno un ruolo preminente nella terapia occlusale (104;105;106) anche se, studi sulla terapia per mezzo di splint

occlusali, basati sull'evidenza scientifica, hanno mostrato risultati equivoci(107-112) Anche gli studi sull'efficacia a lungo termine di questa terapia presentano risultati controversi(113-116)

Gli apparecchi occlusali hanno finalità diverse a seconda del quadro patologico da affrontare.

Nelle alterazioni extra-capsulari, che hanno una base fisiopatologica a partenza da una anomalia muscolare, le placche o splint occlusali hanno come scopo principale il decondizionamento del sistema neuromuscolare. Questi tipi di placche vengono definiti apparecchi indiretti in quanto esplicano la loro azione indirettamente sull'ATM, sostenendo la ricoordinazione delle attività neuromuscolari.

Nelle alterazioni intracapsulari, ed in particolare nell'incoordinazione condilomeniscale, la terapia occlusale viene eseguita con *splint di riposizionamento*, il cui fine è quello di ristabilire il fisiologico rapporto tra il condilo mandibolare ed il disco articolare. Questi dispositivi sono classificati come apparecchi diretti in quanto esplicano la loro azione direttamente sull'ATM, ristabilendo il fisiologico rapporto tra disco e condilo.

Al termine della terapia con splint occlusali il paziente viene definito asintomatico ma non guarito; la remissione della sintomatologia deve evidenziarsi con o senza gli apparecchi e devono sussistere le seguenti condizioni cliniche: assenza di sintomatologia nella cinetica mandibolare;

assenza della sintomatologia dolorosa; rilievi radiologici nella norma; esami funzionali nei limiti della norma.

Le soluzioni terapeutiche definitive variano a seconda dell'anomalia stomatognatica e si possono differenziare in: terapia ortodontica, terapia protesica, chirurgia orto-gnatica e chirurgia articolare (117). Fine comune di tutte le terapie deve essere la scomparsa del quadro sintomatologico e la restitutio ad integrum della funzione mandibolare correggendo le anomalie articolari ed occlusali per riequilibrare le componenti dell'apparato stomatognatico.

CAPITOLO 2 : FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA

2.1 CENNI STORICI

Il primo caso di FOP fu descritto dal chirurgo londinese John Freke nel 1736 (118), che riferiva in suo lavoro di un ragazzo di 14 anni che presentava gonfiori molto grandi sulla schiena che sporgevano dalle costole, dalle vertebre del collo e arrivavano fino all'osso sacro unendosi e ramificandosi come il corallo e fino a formare un corpetto fisso di ossa (119).

Von Dusch nel 1868 diede a questa condizione il nome di miosite ossificante progressiva che poi agli inizi del XX secolo fu cambiato in fibrosite, dopo la scoperta che gli eventi precoci infiammatori interessavano anche le aponeurosi e i tendi oltre che i muscoli scheletrici.

McKusick nel 1956 osservò che i muscoli erano colpiti in maniera secondaria e nel 1972 la condizione clinica fu rinominata con il nome di fibrodisplasia già precedentemente suggerito da Bauer e Bode (120).

Harry Raymond Eastlack Jr è forse il più famoso dei pazienti affetti da FOP in quanto nel corso della sua vita, maturò la decisione di lasciare il suo corpo in eredità per la medicina in modo che i medici e gli scienziati nelle generazioni future avessero avuto la possibilità di studiare e conoscere la FOP. Il suo scheletro è in mostra presso il: Mutter Museum of The College of Physicians in Philadelphia, USA (121)

2.2 DEFINIZIONE

La Fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP; Mendelian Inheritance in Man [MIM] #135100) è una rara malattia genetica caratterizzata dalla malformazione congenita degli alluci e dalla progressiva ossificazione eterotopica (OE), che genera una metamorfosi dello scheletro umano e porta alla formazione di un secondo scheletro di osso eterotopico (fig.1) (123;124).



Fig.1 Tratta da Kaplan (2005)

Oltre alla malformazione degli alluci (fig.2-3) si osservano spesso altre anomalie dello sviluppo tra cui pollici corti e malformati, clinodattilia, collo del femore corto e largo (125). I corpi vertebrali sono lunghi e stretti e spesso si ha la fusione delle articolazioni delle faccette tra C2 e C7, che genera anchilosi della colonna (126).



Fig. 2 Tratta da Pignolo (2001)

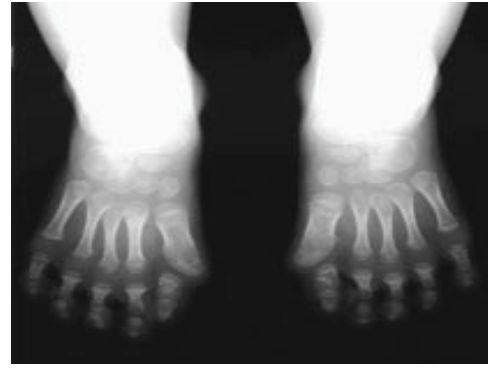


Fig. 3 Tratta da Pignolo (2001)

La FOP è rara con un'incidenza mondiale di circa uno su due milioni di individui. Non vi è predisposizione etnica, razziale, di genere o geografica (127) (fig.4).

La maggior parte dei casi deriva da una nuova mutazione spontanea. È stato registrato un effetto dell'età paterna (128).

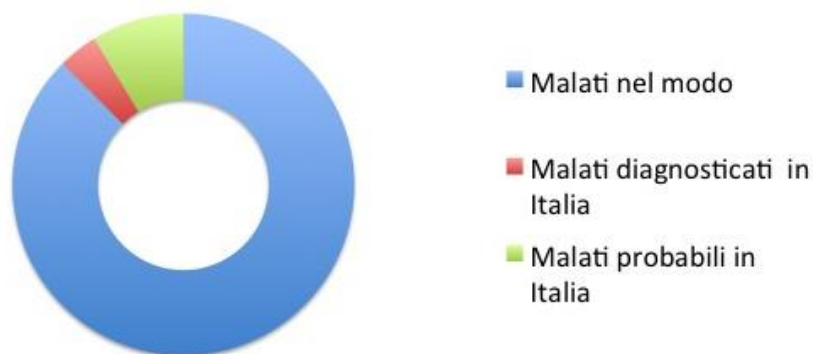


Fig.4

Durante i primi dieci anni di vita, la maggior parte dei bambini con la FOP presenta gonfiori infiammatori episodici e dolorosi dei tessuti molli (o riacutizzazioni).

Mentre alcune riacutizzazioni regrediscono spontaneamente, la maggior parte di esse trasformano i tessuti connettivi molli, compresi aponeurosi, fasce, legamenti, tendini e muscoli scheletrici in osso maturo.

Traumi minimi come immunizzazioni intramuscolari, blocchi mandibolari per operazioni dentistiche, affaticamento muscolare, traumi muscolari improvvisi causati da urti, escoriazioni, cadute, o malattie virali simili all'influenza possono scatenare nuove dolorose riacutizzazioni di FOP che portano all'ossificazione eterotopica progressiva (129). Tentativi di rimuovere chirurgicamente l'osso eterotopico rischiano di provocare una nuova crescita ossea esplosiva e dolorosa. L'ossificazione eterotopica si nota tipicamente prima nelle regioni dorsale, assiale, craniale e prossimali del corpo e poi nelle regioni ventrale, appendicolare, caudale e distali (130). Vari muscoli scheletrici compresi il diaframma, la lingua e i muscoli extra-oculari vengono risparmiati dalla FOP. Il muscolo cardiaco e la muscolatura liscia sono risparmiati dall'ossificazione eterotopica. La formazione di osso nella FOP è episodica, ma l'invalidità è cumulativa (124).

La maggior parte dei pazienti affetti da FOP sono confinati in sedia a rotelle entro i primi tre decenni di vita, l'età media di sopravvivenza è di circa 45 anni e la morte è spesso causata da complicanze della sindrome di insufficienza toracica (131; 132).

2.3 DIAGNOSI

La diagnosi corretta della FOP può essere effettuata clinicamente ancor prima di avere prove radiografiche di ossificazione eterotopica se le lesioni dei tessuti molli sono associate alle malformazioni simmetriche degli alluci (133).

Nonostante l'immediatezza diagnostica, a causa della rarità della FOP, la diagnosi nell'87% dei casi è errata e i bambini sono spesso sottoposti a biopsie diagnostiche inutili e dannose che aggravano la progressione della malattia (135).

Gli esami biochimici di routine del metabolismo minerale osseo sono solitamente normali, sebbene l'attività della fosfatasi alcalina del siero, il tasso di sedimentazione degli eritrociti, e i livelli urinari basici di fattore di crescita dei fibroblasti possano essere superiori, soprattutto durante le riacutizzazioni della malattia in coincidenza con la fase angiogenica pre-ossea delle prime lesioni fibroproliferative (136; 137).

Il test genetico definitivo per la diagnosi della FOP è ora disponibile prima dell'apparizione dell'ossificazione eterotopica. Sospetti clinici della FOP nelle prime fasi di vita sulla base di alluci malformati possono portare con i test genetici diagnostici di conferma ad una diagnosi certa, evitando così procedure diagnostiche e cure dannose (138).

2.4 GENETICA

La trasmissione genetica è autosomica dominante e può essere ereditata sia dalla madre che dal padre (139), può esistere mosaicismo materno ed eterogeneità fenotipica (140; 141).

Il fenotipo della FOP è influenzato sia da fattori genetici che ambientali. Uno studio su tre coppie di gemelli monozigoti affetti da FOP ha rivelato che all'interno di ogni coppia le malformazioni congenite degli alluci erano identiche. Tuttavia, l'ossificazione eterotopica postnatale variava fortemente a seconda della storia personale e dell'esposizione ambientale a malattie virali e traumi dei tessuti molli. I determinanti genetici influenzano fortemente il fenotipo della malattia durante lo sviluppo prenatale mentre i fattori ambientali influenzano fortemente la progressione postnatale dell'ossificazione eterotopica (142).

Per identificare il locus cromosomico del gene della FOP, è stata condotta un'analisi di linkage conservativa che comprendeva l'intero genoma, utilizzando un sottoinsieme di cinque famiglie che presentavano le caratteristiche della FOP in modo più rigoroso e inequivocabile.

Questo approccio ha identificato l'associazione della FOP al cromosoma 2q23-24. Nell'intervallo di linkage è stato identificato il gene che codifica il recettore dell'activina di tipo IA/activina-simile chinasi-2 (ACVR1/ALK2), un recettore BMP di tipo I. La sequenziazione del DNA del gene ACVR1/ALK2 ha determinato che vi è una mutazione di senso nel dominio

di attivazione (c.617G>A;R206H) di Glicina-Serina (GS) in tutti gli individui affetti in modo classico sia sporadico che familiare (143-147).

Recentemente, sono state identificate ulteriori mutazioni nel dominio di GS e nel dominio della chinasi di ACVR1 in individui con forme atipiche di FOP (148; 149).

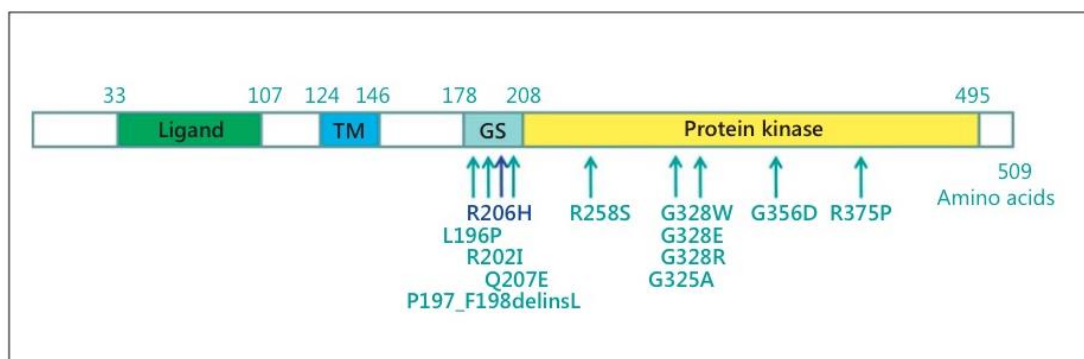


Fig. 5 Irina Hüning (2014)

Una serie di scoperte di rilievo ha fornito le prove che nelle cellule dei pazienti FOP vi è una profonda disregolazione della via di segnalazione BMP.

Tale via di segnalazione BMP risulta iperattiva ed è la causa di condrogenesi e osteogenesi ectopiche e della fusione delle articolazioni riscontrate nella FOP (143; 144; 150; 152; 153; 154).

La mutazione identificata è compatibile con le precedenti scoperte di una via segnalazione BMP iperattiva nelle cellule FOP e fornisce una base razionale per comprendere sia l'ossificazione eterotopica post-natale che le malformazioni scheletriche congenite che sono i segni patognomonici di

questa malattia devastante. I modelli della struttura proteica sono stati sviluppati per comprendere le interazioni sia inter che intramolecolari del recettore mutante (144). Il dominio GS di tutti i recettori BMP di tipo I è un sito critico per il legame e l'attivazione di proteine di segnalazione Smad specifiche ed è un sito di legame di FKBP12, una proteina inibitrice che evita l'attivazione costitutiva non inibita a basso livello del recettore BMP di tipo I in assenza di legante (155; 156). FKBP12 lega anche un complesso ubiquitina ligasi Smad-Smurf che regola la concentrazione del recettore sulla membrana. L'attivazione difettosa della segnalazione BMP e l'accumulazione dei recettori BMP di tipo I sulla membrana cellulare delle cellule FOP, causa un'associazione aberrante con FKBP12 nella FOP (150). Vi è la possibilità che le interazioni di FKBP12 con il dominio GS possano essere alterate, causando un'attività promiscua di ACVR1/ALK2 (150).

Al momento non si conosce esattamente come la mutazione di R206H in ACVR1/ALK2 modifichi la segnalazione BMP nella FOP ma potrebbe coinvolgere una disregolazione dell'oligomerizzazione, internalizzazione, degradazione del recettore BMP e/o dell'intensità e della durata della segnalazione a valle. Al momento questo è oggetto di intense ricerche.

2.5 FISIOPATOLOGIA

La fisiopatologia delle lesioni della FOP è stata ben descritta (139;157-160). (fig. 6)

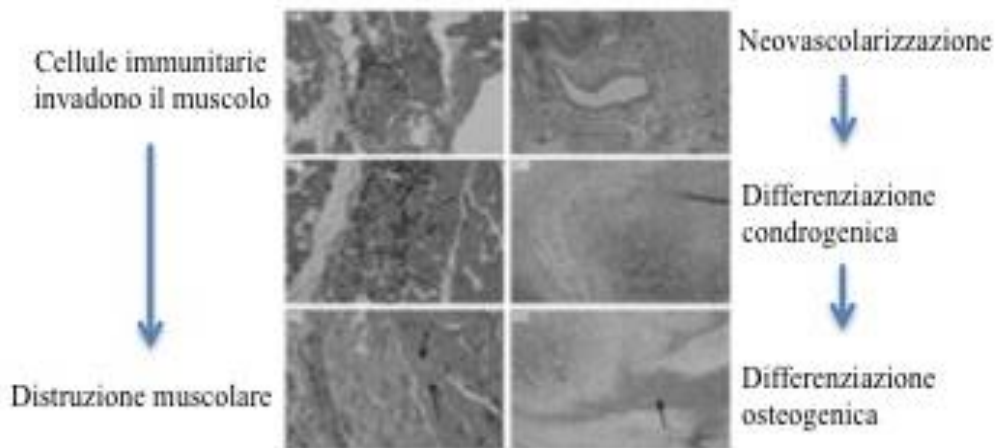


Fig. 6 Kaplan, 2006; Kaplan et al., 2007

Le prime lesioni della FOP contengono un'intensa infiltrazione mononucleare e perivascolare di monociti, macrofagi, mastociti, linfociti B e linfociti T. Il ruolo preciso di queste cellule nell'evoluzione delle fasi di riacutizzazione della FOP è sconosciuto, sebbene l'infiammazione focale di qualsiasi natura sia una causa nota dell'attività della malattia. Nei normali muscoli scheletrici, i mastociti si trovano diffusi in modo molto sparso nei tessuti connettivi tra i fasci muscolari. I mastociti contengono granuli immagazzinati di sostanze chimiche molto potenti che inducono edema, fibroproliferazione e angiogenesi quando vengono rilasciati nel tessuto circostante. I mastociti sembra svolgano un ruolo importante nella riparazione dei tessuti e nella cicatrizzazione delle ferite (161). I mastociti vengono stimolati da una miriade di stimoli interni ed esterni come ad esempio le risposte immunitarie interne e il danneggiamento dei tessuti esterni.

Le potenti proteine angiogeniche rilasciate dai mastociti comprendono il fattore di crescita base dei fibroblasti, il fattore di crescita per l'endotelio vascolare e il fattore di crescita trasformante beta. I mastociti rilasciano anche una serie di molecole responsabili dell'infiammazione compresi il fattore di necrosi tumorale alfa, prostaglandine e leucotrieni. Dopo essere state rilasciate dai mastociti, queste sostanze influenzano una vasta gamma di processi biologici fra cui l'infiammazione, la funzione immunitaria, l'angiogenesi, la formazione di tessuto fibroso, la rimodellazione di tessuto extracellulare e la riparazione del tessuto (146).

La mobilitazione ed attivazione dei mastociti infiammatori è stata trovata a tutti gli stadi dello sviluppo delle lesioni FOP (158). La seguente ipotesi è stata sviluppata in base alle osservazioni e ai dati sperimentali dello studio dei mastociti. Una lesione tissutale nei pazienti affetti da FOP porta alla migrazione di macrofagi, mastociti e linfociti nel muscolo scheletrico di aspetto normale. I mediatori rilasciati dai mastociti stimolano un ciclo di edema infiammatorio, fibrosi ed angiogenesi che è potenziato lungo il bordo di avanzamento di una lesione FOP in espansione. I fibroblasti reattivi all'interno del tessuto muscolare producono proteine che portano all'ulteriore proliferazione dei mastociti e ad un'escalation auto-alimentata del processo patologico noto come riacutizzazione. Infine, il fattore di crescita trasformante beta, rilasciato dai mastociti e dalle cellule progenitrici del tessuto connettivo, limita l'assunzione e la migrazione dei linfociti e quindi anche la dimensione e l'estensione della lesione in

crescita, mentre l'iperattività endogena di ACVR1/ALK2 nel cuore della lesione fibroproliferativa conduce la lesione verso l'ossificazione attraverso un percorso endocondrale .

Man mano che le lesioni maturano, il tessuto fibroproliferativo subisce una condensazione avascolare fino a divenire cartilagine seguita da uno stadio di rivascularizzazione con osteogenesi secondo un processo caratteristico di ossificazione endocondrale. (fig.7)

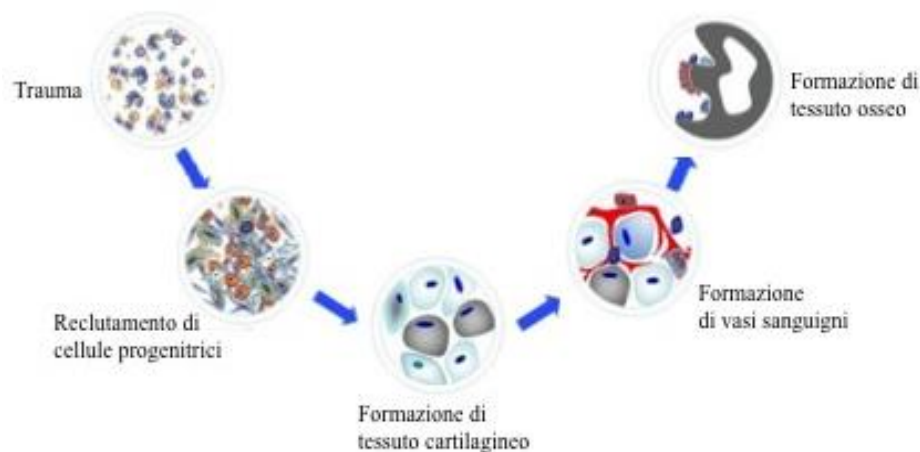


Fig. 7 Kaplan, 2006; Kaplan et al., 2007

La nuova parte di osso eterotopico risultante appare istologicamente normale con osso lamellare maturo e spesso contiene elementi di midollo (139; 157-160).

Sebbene la formazione di osso eterotopico nella FOP sia simile sotto certi aspetti alla formazione ossea nello sviluppo scheletrico embrionale e nella riparazione delle fratture postnatali, un'importante differenza è la mancanza di infiammazione nella formazione scheletrica primaria (162).

2.6 APPROCCI TERAPEUTICI

L'estrema rarità della FOP, la diversa gravità e il decorso clinico fluttuante della malattia rendono estremamente difficile determinare gli interventi terapeutici, fatto questo riconosciuto già nel 1918 da Julius Rosenstirn (164).

Tutte queste variabili non permettono di condurre uno studio randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo che rappresenta il Gold Standard per la valutazione adeguata della vera utilità terapeutica di una terapia farmacologica.

Mentre è probabile che terapie efficaci per la FOP siano basate su interventi che bloccano la segnalazione ACVR1/ALK2 iperattiva (inibitori di segnale), la gestione attuale si concentra su una diagnosi precoce, sull'evitare danni iatrogeni, sul miglioramento sintomatico di fasi acute dolorose e sull'ottimizzazione della funzionalità residua, in quanto attualmente, non esiste un trattamento terapeutico efficace e scientificamente comprovato per la FOP (138; 165; 166; 167).

Attualmente, i medici hanno a disposizione prevalentemente i cosiddetti medicinali di I classe: ampiamente utilizzati per controllare i sintomi delle riacutizzazioni gravi (gonfiore e dolore) con resoconti aneddotici di risultati clinici positivi e effetti collaterali generalmente minimi.

- corticosteroidi ad alti dosi

prednisone

- anti-infiammatori non steroidei
 - aspirina
 - ibuprofene
 - indometacina
- anti-infiammatori e anti-angiogenici inibitori della cox-2
 - celecoxib (celebrex)
 - valdecoxib (bextra)

Corticosteroidi

L'utilizzo razionale di corticosteroidi nella fase precoce di una riacutizzazione FOP si basa principalmente sui loro potenti effetti anti-infiammatori (133). Relazioni aneddotiche suggeriscono che una breve cura di quattro giorni ad alte dosi di corticosteroidi, iniziata entro le prime ventiquattro ore della riacutizzazione, potrebbe aiutare a ridurre l'infiammazione intensa e l'edema dei tessuti osservati nelle prime fasi della malattia. L'utilizzo di corticosteroidi dovrebbe essere limitato al trattamento sintomatico molto precoce di riacutizzazioni che colpiscono: articolazioni principali, la mandibola o l'area sub-mandibolare (140).

I corticosteroidi non dovrebbero essere generalmente utilizzati per il trattamento sintomatico di riacutizzazioni che coinvolgano la schiena, il collo o il tronco a causa della lunga durata e della natura ricorrente di queste riacutizzazioni. La dose di corticosteroidi dipende dal peso corporeo. Una dose tipica di prednisone è 2 mg/kg/giorno, somministrata

come dose singola quotidiana per non più di quattro giorni. In alternativa, è possibile considerare una pulse therapy con alte dosi di corticosteroidi per via endovenosa, ma deve essere eseguita con l'ospedalizzazione del paziente per monitorare effetti collaterali di ipertensione arteriosa (168).

I corticosteroidi non dovrebbero essere utilizzati per il trattamento cronico a lungo termine della FOP poiché è probabile che insorgano una dipendenza cronica ed altri effetti collaterali associati agli steroidi: ulcera peptica, ipertensione, osteoporosi, glaucoma, soppressione dell'asse ipofisurrene.

FANS ed Inibitori COX-2

Le prostaglandine infiammatorie vengono prodotte in risposta ad una lesione e hanno un ruolo primario nella reazione infiammatoria a lesioni e nella riparazione dei tessuti. Assieme alle BMP, le prostaglandine infiammatorie sono potenti molecole co-stimolatorie nell'induzione della formazione dell'osso eterotopico. I livelli di prostaglandina infiammatoria sono molto elevati nelle urine di pazienti affetti da FOP soprattutto durante le fasi di riacutizzazione della malattia (169). I medicinali antinfiammatori non steroidei tradizionali come l'aspirina, l'ibuprofene e l'indometacina inibiscono la formazione sia delle prostaglandine fisiologiche che di quelle infiammatorie.

Gli inibitori selettivi di ciclo-ossigenasi-2 (cox-2) inibiscono principalmente le prostaglandine infiammatorie e lasciano la maggior parte,

anche se non tutte, delle prostaglandine fisiologiche relativamente intatte (170 ; 171).

Alcuni studi ortopedici, hanno dimostrato che diminuire i livelli di prostaglandina infiammatoria negli animali di laboratorio aumenta in modo consistente la soglia di ossificazione eterotopica, rendendo così più difficile la formazione dell'osso eterotopico.

Altri studi però, indicando che l'attività di cox-2 avviene a monte della segnalazione BMP e che l'iperattività della via BMP (come osservato nella FOP) potrebbe plausibilmente superare un blocco cox-2 (172). Oltre alle proprietà antinfiammatorie, i FANS e gli inibitori di cox-2 hanno potenti proprietà anti-angiogeniche, soprattutto ad altissimi dosaggi, una caratteristica che li rende ancora più adatti ad essere considerati nel caso della FOP.

Nel caso di utilizzo cronico e a dosaggi elevati, vi sono però rischi di effetti collaterali gastro-intestinali gravi, soprattutto di emorragia gastrointestinale per i FANS e di problematiche cardiocircolatorie tra cui ictus per gli anti-cox-2 (173; 174; 175).

Altre classi di farmaci utilizzati nel corso degli anni che ad oggi sono ancora oggetto di studio sono stati:

Inibitori delle mast-cellule

Nei normali muscoli scheletrici, i mastociti si trovano diffusi in modo molto sparso nei tessuti connettivi, tra i vasi, i nervi e tra i fasci muscolari. I mastociti vengono stimolati da una miriade di stimoli interni ed esterni come ad esempio le risposte immunitarie interne e il danneggiamento dei tessuti esterni e rilasciano una serie di molecole responsabili dell'infiammazione compresi il fattore di necrosi tumorale alfa, prostaglandine e leucotrieni. Per molti anni, il ruolo dei mastociti è rimasto sconosciuto, ma ora sembra che abbiano un ruolo importante nella riparazione dei tessuti e nella guarigione delle ferite perché rilasciano anche: proteine angiogeniche, il fattore di crescita dei fibroblasti, il fattore di crescita vascolare endoteliale e il fattore di crescita trasformante beta (161). I mastociti, sono presenti e hanno un ruolo importante nelle riacutizzazioni FOP (158).

I mastociti, i macrofagi, i linfociti, e i mediatori infiammatori associati potrebbero anche essere ridotti con l'utilizzo di stabilizzatori dei mastociti, antistaminici, inibitori del leucotriene, medicinali antinfiammatori non steroidei, e inibitori di cox-2. Gli stabilizzatori di membrana dei mastociti potrebbero ridurre il rilascio di fattori angiogenici e chemiotattici, mentre gli antistaminici e gli inibitori del leucotriene potrebbero ridurre gli effetti a valle dei mediatori rilasciati (175). L'uso ottimale di questi medicinali e la loro efficacia potenziale nella FOP sono attualmente sconosciuti.

Aminobifosfonati

I bifosfonati sono una classe di medicinali potenti che hanno effetti profondi sulla ricostituzione delle ossa e svolgono il loro effetto primario diminuendo la vita naturale degli osteoclasti (176; 177; 178;179).

I bifosfonati sono ampiamente utilizzati per la cura di numerose malattie come l'osteoporosi, l'osteogenesi imperfetta, la malattia di Paget, e il cancro osseo, patologie in cui il riassorbimento osseo supera la formazione ossea (180).

L'Etidronato è stato studiato per la FOP a causa del suo effetto inibitorio della mineralizzazione ossea e della sua potenzialità di indebolire l'ossificazione ad alte dosi. Sfortunatamente, ad alti dosaggi, causa anche osteomalacia (ossa morbide) e indebolimento dell'ossificazione dell'intero sistema scheletrico (181).

Al momento, non utilizziamo l'Etidronato in modo abituale per il trattamento della FOP.

Diversamente dall'Etidronato, gli aminobifosfonati più recenti non hanno effetti apprezzabili sull'inibizione della mineralizzazione a dosi che sono centinaia di volte più alte dell'Etidronato nell'inibizione del riassorbimento osseo per cui non dovrebbero essere mai considerati per l'utilizzo nella FOP.

Inoltre, l'osteonecrosi della mandibola (ONJ) è una complicanza della terapia con bifosfonati, soprattutto della somministrazione ricorrente per

via endovenosa degli aminobifosfonati più potenti, come Pamidronato e Zoledronato (182).

Miorilassanti

L'utilizzo prudente a breve termine di miorilassanti, potrebbe aiutare a diminuire gli spasmi muscolari e a mantenere un'attività più funzionale anche all'inizio di una lesione FOP in evoluzione. Questo è specialmente vero nel caso di riacutizzazioni dolorose che coinvolgono i principali gruppi muscolari della schiena e degli arti (121).

Agenti Chemioterapici e Radioterapia

Non vi sono prove che la radioterapia o qualcuno degli agenti chemioterapici standard come actinomicina, colchicina, vincristina, vinblastina, ciclofosfamide, doxorubicina, ifosfamide, adriamicina siano stati utili per i pazienti con FOP. In realtà, molti di questi medicinali hanno causato effetti collaterali dannosi a lungo termine. L'utilizzo di questi approcci è quindi controindicato nel trattamento della FOP (121; 138).

Asportazione chirurgica dell'osso eterotopico

Uno studio documenta un trattamento apparentemente di successo per la terapia della FOP con asportazione chirurgica dell'osso eterotopico, indometacina e irradiazione. Il follow-up è stato breve (183). Attualmente questo approccio non può essere approvato.

Inibitori del TNF-alfa

Gli inibitori del TNF-alfa potrebbero teoricamente avere dei benefici (184). Recentemente, ci sono stati alcuni resoconti aneddotici sull'utilizzo degli inibitori del TNF-alfa, ma i dati sono scarsi e non pubblicati.

Agenti Vari

È stato riportato che l'utilizzo cronico di leganti del calcio, inibitori della mineralizzazione, agenti antiangiogenici, antibiotici fluorochinoloici, retinoidi e warfarina ha avuto risultati non soddisfacenti oppure dubbi. Attualmente, l'utilizzo di questi medicinali o di questi approcci non può essere sostenuto (184-187).

2.7 RECENTI APPROCCI E OPPORTUNITÀ PER IL TRATTAMENTO DELLA FOP

Trattamenti e cure definitive non sono ancora disponibili per la FOP. La scoperta del gene della FOP e la conoscenza dei meccanismi patogenetici suggeriscono nuovi approcci per trattamento e/o per la prevenzione della FOP.

Diversi autori stanno studiando nuovi target terapeutici, tra cui:

- blocco dell'attività del recettore mutato ACVR1 / ALK2, attraverso: anticorpi monoclonali, inibitori di trasduzione del segnale (IST), e microRNA inibitori (146; 165; 166; 191; 192).
- inibizione dei siti di riacutizzazioni della FOP (193-196).
- induzione delle cellule staminali nella FOP a differenziarsi in cellule diverse dai condroblasti o dagli osteoblasti, attraverso l'utilizzo di derivati acido retinoico (197-199) .
- blocco della risposta dell'organismo ai segnali del microambiente che si crea nelle zone di riacutizzazione e che promuove la lesione della FOP (200; 201) .

La rarità della FOP, la gravità variabile e il fluttuante decorso clinico, non solo rendono estremamente difficile la valutazione di qualsiasi intervento terapeutico, ma pongono incertezze e difficoltà nello sviluppo e nella valutazione di nuove terapie sperimentali .

2.8 ODONTOIATRIA E FOP

Il paziente FOP non ha problematiche odontoiatriche che differiscono dalla popolazione normale bensì ha limitate possibilità di essere trattato con conseguente rischio di evoluzioni patologiche. È necessario prendere precauzioni continue nel fornire cure dentistiche a chiunque sia affetto da FOP in quanto l'anchilosi permanente della mandibola potrebbe essere accelerata da traumi minori dei tessuti molli durante cure dentistiche di routine.

Igiene Orale

Misure preventive per l'igiene orale e dentale sono essenziali in pazienti con la FOP, soprattutto durante l'infanzia (202). Cure parodontali e dentali preventive sono estremamente importanti per prevenire complicazioni dentali e orali a lungo termine nei pazienti FOP. Si suggerisce la fluorurazione dell'acqua. Si raccomanda l'utilizzo di elevate dosi di dentifricio al fluoro, l'impiego di gel e colluttori al fluoro per aiutare a prevenire il bisogno di cure dentarie ricostruttive per tutti i pazienti affetti da FOP. Si consigliano colluttori alla Clorexidina per prevenire la gengivite e la carie (203).

L'utilizzo frequente di filo interdentale e spazzolino è necessario per i pazienti FOP come per chiunque altro, ma potrebbe essere difficile a causa della limitata apertura della mandibola man mano che la FOP progredisce. I pazienti FOP che riescono ancora ad aprire la bocca possono essere trattati con normali strumenti dentistici come gli individui sani, ma è necessario essere molto cauti per prevenire l'eccessivo stiramento dell'ATM durante le procedure dentistiche. In pazienti che hanno l'ATM anchilosata, possono essere utili strumenti professionali e speciali spazzolini, ma sono spesso limitati all'uso sulle superfici buccali. Nei casi di anchilosi, i colluttori antimicrobici e al fluoro possono essere l'unico metodo per raggiungere le superfici linguale e palatale (204).

Anestesia dentale

I pazienti FOP hanno opzioni limitate per l'anestesia dentale. I blocchi mandibolari (anestesia tronculare) sono vietati poiché porterebbero all'ossificazione dei muscoli pterigoidei e alla rapida anchilosi dell'ATM (205).

L'anestesia per infiltrazione è difficile nella zona molare mandibolare e per questi elementi è possibile fare un'anestesia con successo con infiltrazione o attraverso la polpa dentaria (intrapulpare) o attraverso il legamento parodontale (intraaligamentosa).

Tuttavia, in alcuni pazienti, questo tipo di anestesia locale potrebbe non essere possibile per cui potrebbe essere necessaria l'anestesia generale per le cure dentarie (203; 204).

Anche nei casi in cui si ricorra all'anestesia generale occorrono delle precauzioni. Nei pazienti che riescono ad aprire la bocca, è indispensabile evitare l'eccessivo stiramento dell'ATM durante la laringoscopia diretta, mentre nei pazienti che presentano, una limitata apertura o non riescono ad aprire la bocca per fusione delle strutture ossee o per l'anchilosi dell'ATM, si raccomanda un'intubazione nasotracheale a fibre ottiche da svegli sotto leggeri sedativi.

Ortodonzia

La maggior parte delle persone ricorrono alle cure ortodontiche per motivi funzionali ma soprattutto estetici e l'aspetto estetico per un paziente FOP è importante tanto quanto per la popolazione in genere.

La terapia ortodontica può essere effettuata in modo sicuro su pazienti FOP che abbiano un'apertura buccale normale o quasi normale (205).

I morsi crociati posteriore ed anteriore possono avere un effetto sulla ATM e dovrebbero essere corretti, tranne che nei bambini con ATM funzionale e con morsi aperti anteriori inferiori a 15 mm, dove l'ortodonzia non è raccomandata in quanto in questi pazienti il morso aperto anteriore faciliterà l'alimentazione e le successive cure dentarie se l'ATM dovesse ad un certo punto anchilosarsi.

Quando si prende in considerazione la cura ortodontica, si dovrebbero utilizzare tempi di intervento brevi per diminuire lo stress sull'ATM e si dovrebbe evitare una terapia estrattiva prediligendo una terapia ortodontica non estrattiva.

Per evitare l'estrazioni è consigliabile allineare i segmenti anteriori per motivi estetici, lasciando l'affollamento dentale posteriore inalterato. I denti posteriori affollati potrebbero essere un'alternativa migliore al rischio di riacutizzazione e anchilosi dell'ATM che possono accompagnare un'estrazione (206; 207).

Anchilosi dell'Atm

Individui con la FOP presentano anomalie di sviluppo delle articolazioni temporomandibolari (ATM) (208-210).

L'anchilosi spontanea o post-traumatica delle ATM è comune e porta a grave disabilità che ha come conseguenza difficoltà di alimentazione e scarsa igiene orale (205).

Insorge in seguito alla ossificazione di zone dei muscoli masticatori, alla ossificazione dei legamenti o alla fusione dei segmenti ossei mandibolari e mascellari.

È necessario fare molta attenzione: evitando anestesie tronculari, punture intamuscolari, eccessivi stiramenti muscolari durante la presa delle impronte dentali, e prevenendo quando possibile l'insorgenza di patologie infettive e ascessuali acute di natura dentaria o parodontale.

CAPITOLO 3: CASO CLINICO

3.1 DESCRIZIONE

In questo lavoro viene presentato un caso clinico di FOP, di interesse odontoiatrico sia per l'aspetto clinico-terapeutico sia per l'aspetto eziologico della problematica odontostomatologica.

Il paziente M.V., molisano di anni 36, dopo diverse consulenze specialistiche odontostomatologiche, è giunto alla nostra attenzione, perché da tempo impossibilitato ad aprire la bocca.

All'anamnesi medica generale e odontoiatrica, il paziente supportato dai familiari riferisce che da circa 10 anni, dopo aver effettuato diverse cure dentali non riesce più ad aprire la bocca, a parlare bene e a masticare.

Proseguendo con la raccolta dei dati anamnestici, il paziente precisa e più volte sottolinea che da piccolo era normale come tutti i suoi amici e che nel corso degli anni si sono manifestate le deformità e le limitazioni funzionali sempre dopo traumi sportivi, cadute accidentali, vaccinazioni ed episodi febbrili influenzali.

Dall'esame clinico generale si denota una postura non assiale e non completamente eretta del busto, difficoltà di deambulazione e di equilibrio, difficoltà di rotazione del collo, con movimenti rigidi e non fluidi. (fig. 1).

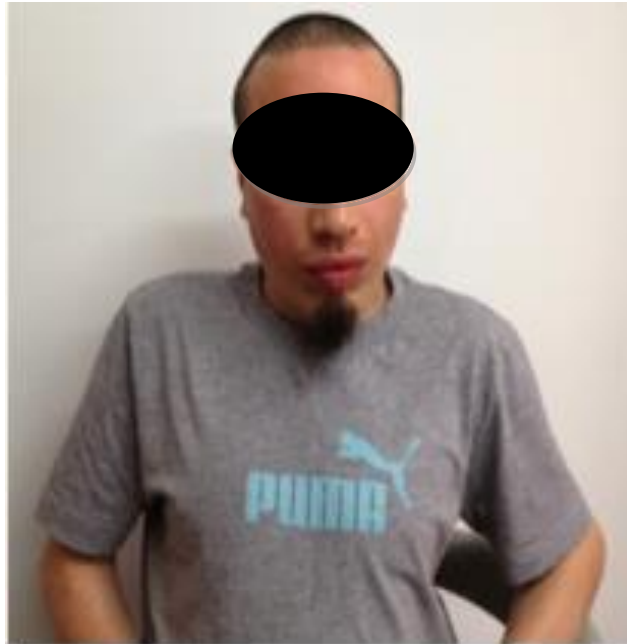


Fig. 1

Dall'esame clinico extra-orale, si evidenzia una long-face sindrome con competenza labiale, e l'impossibilità di eseguire movimenti di apertura della bocca. Si rileva inoltre rigidità del complesso maxillo-facciale, impossibilità di rotazione del viso sul lato destro e limitata rotazione a sinistra. All'esame ispettivo e alla palpazione della faccia non si apprezzano alterazioni strutturali, deformazioni o neo formazioni né a livello dei tessuti molli né a livello dei tessuti duri.

All'esame ispettivo e alla palpazione del collo e della regione nucale si apprezzano, deformazioni o neo formazioni dure a livello sottocutaneo.

Si evidenzia attraverso la cute e alla palpazione una contrazione isometrica del muscolo massetere quando il paziente tenta di serrare con forza i denti.

E una contrazione dei muscoli miloioideo e digastrico quando il paziente tenta di aprire la bocca. (fig. 2)



Fig. 2

L'esame clinico intra-orale a causa della limitazione di apertura della bocca, è stato limitato al versante buccale dei denti e alla zona dei fornici, ed ha permesso di evidenziare: una ridotta formula dentaria, la presenza di lesioni cariose, la presenza di riabilitazioni protesiche fisse in metallo ceramica, e un'igiene dentale non adeguata. (fig. 3; 4; 5).

L'unica via di "comunicazione" e di passaggio tra la cavità orale propriamente detta e il vestibolo è rappresentata dallo spazio delimitato superiormente dalla sella edentula a livello dell'1.6 e 1.5 (primo molare e secondo premolare superiori di destra) e inferiormente dalla sella edentula a livello del 4.6 e 4.5 (primo molare e secondo premolare inferiori di destra). (fig. 4)

Questo spazio è di vitale importanza per il paziente, gli permette non solo di bere e nutrirsi, ma anche di espellere eventuali rigurgiti alimentari o espettorati evitando l'ab-ingestis e problematiche polmonari.



Fig.3



Fig. 4



Fig. 5

All'esame intra-orale della dinamica mandibolare, non sono apprezzabili i movimenti di rotazione e traslazione del condilo lungo l'eminanza articolare. La massima apertura mandibolare possibile, misurata prendendo come riferimento statico e ripetibile la cuspidе vestibolare dei premolari superiori ed inferiori di sinistra , è di circa 1mm. (fig. 6; 7)



Fig. 6



Fig.7

All'esame esame clinico precedentemente descritto e in relazione alle limitazioni funzionali riscontrate, è seguito uno studio radiografico mirato a valutare sia il complesso maxillo-facciale con particolare interesse verso l'articolazione tempo-mandibolare e sia il sistema muscolo-scheletrico nella sua interezza.

Lo studio radiologico è stato effettuato presso il centro medico radiologico: Fondazione Potitio di Campobasso, e si è basato sull'acquisizione sia di esami radiografici standard: quali l'ortopantomografia delle arcate dentarie (OPT) e la teleradiografia del cranio in proiezione latero-laterale, sia di esami radiografici complementari: quali la risonanza magnetica (RM) del massiccio facciale e dell'ATM e la tomografia computerizzata (TC) totalbody da cui poi sono state ricavate ricostruzioni tridimensionali 3D del complesso maxillo-facciale.

Per l'acquisizione dell'OPT e della TELE L-L, è stato utilizzato un ortopantomografo digitale Planmeca, Promax Ceph 2D, ma a causa delle alterazioni muscolo-scheletriche, posturali e funzionali, non è stato

Gli esami TC sono stati effettuati con tecnica multislice mediante l'impiego di un impianto a 4 file di detettori (Aquilion, Toshiba, Tokyo, Giappone); con tecnica volumetrica e spessore di collimazione di 1 mm, pitch 4,5 e ricostruzione di strati di 1 mm di spessore parzialmente sovrapposti, onde effettuare ricostruzioni MPR nel piano coronale e sagittale. Sono state effettuate inoltre ricostruzioni in volume rendering 3D.

Gli esami RM sono stati effettuati utilizzando un impianto dotato di magneti superconduttivo operante ad 1,5 tesla (Magnetom Essenza da 1,5 Tesla, Siemens, Erlangen, Germania) con bobina specifica per il distretto maxillo-facciale. Sono state acquisite immagini con sequenze sia nel piano assiale che in quello coronale.

L'imaging radiologico mette ben in mostra le alterazioni scheletriche legate alla neo-deposizione di osso eterotopico sia a livello generale che del complesso maxillo-facciale.

Nello specifico a livello del complesso maxillo facciale è ben evidente la presenza di una grossolana area di ossificazione localizzata anteriormente ai muscoli pterigoidei, con epicentro nello spazio masticatorio di destra che ha generato un ponte osseo tra il ramo mandibolare e la parete posteriore del seno mascellare. L'area di ossificazione è ben evidente sulle seguenti scansioni assiali della TC e della RMN. (fig 10; 11; 12; 13)

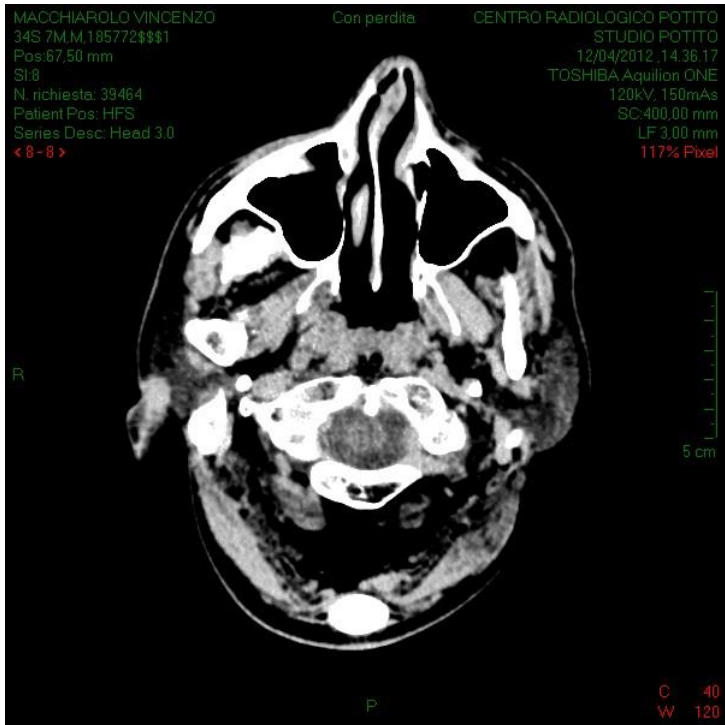


Fig.10

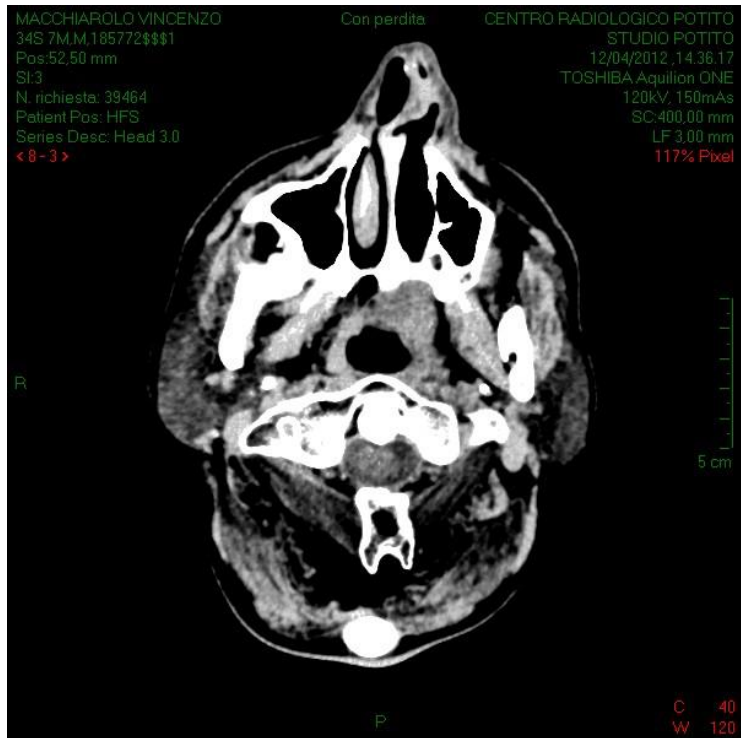


Fig.11

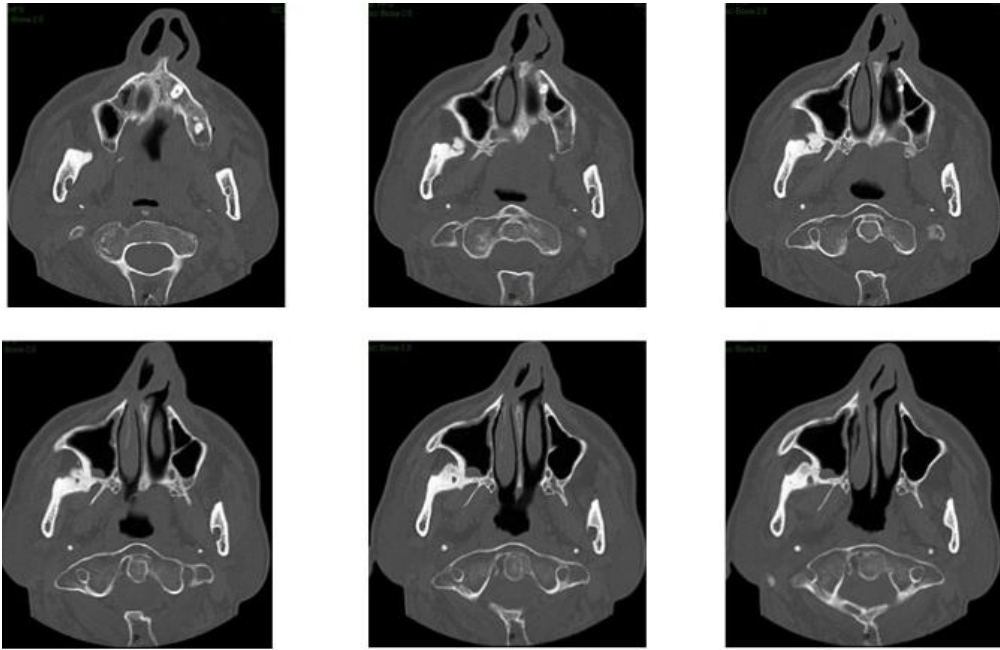


Fig. 12

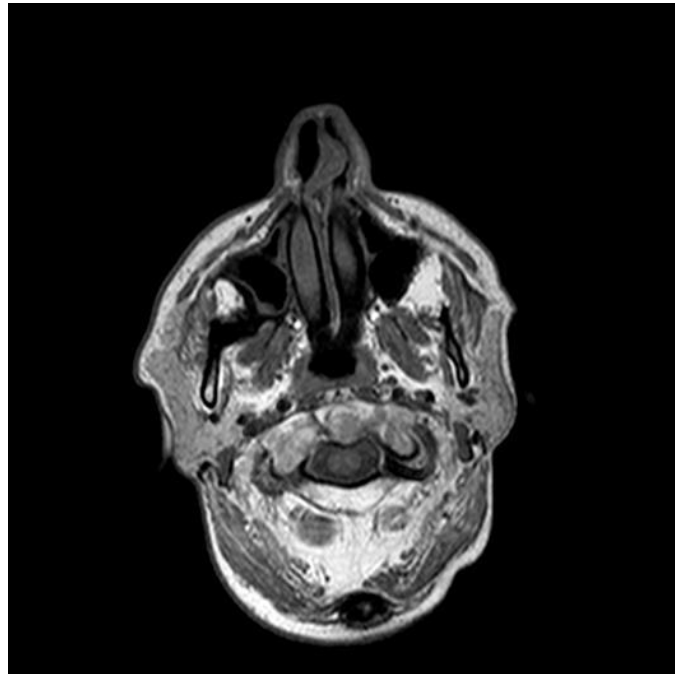


Fig. 13

La grossolana calcificazione si estende cranialmente interessando i muscoli pterigoidei fino a contattare il condilo mandibolare di destra; anteriormente raggiunge la parete laterale e posteriore dell'orbita omolaterale con scomparsa dei piani di clivaggio adiposo. L'estensione e i rapporti con le strutture anatomiche sono ben evidenti sulle seguenti scansioni assiali e coronali della TC. (fig. 14; 15; 16.)



Fig.14



Fig.15



Fig. 16

A livello delle articolazioni temporo-mandibolari non si evidenzia un'anchilosi dei capi articolari. Il condilo appare dismorfico con riduzione

dello spazio articolare sul lato sinistro e leggermente ipertrofico e dismorfico con lieve riduzione dello spazio articolare sul lato destro. (fig. 17)

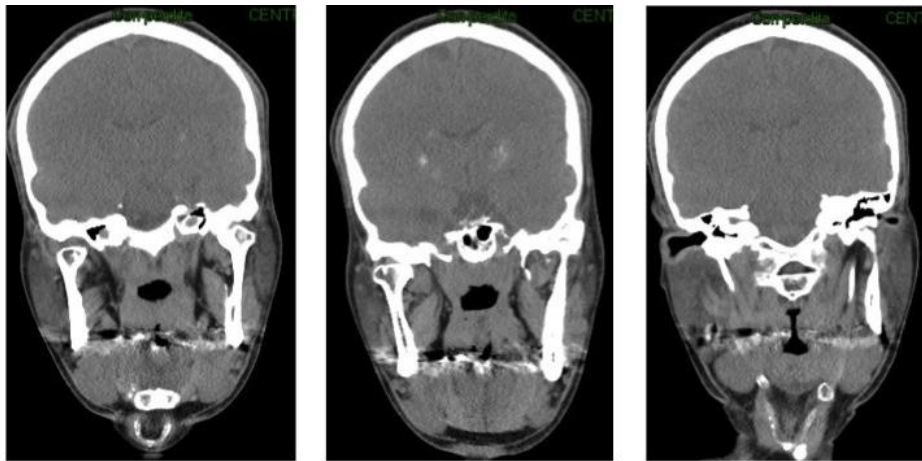


Fig.17

Altro reperto radiografico interessante è la calcificazione del legamento stilo-ioideo.(fig.18)

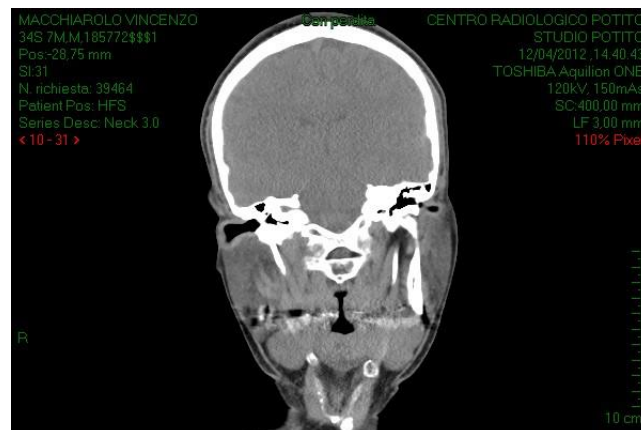


Fig.18

In via collaterale, nelle ricostruzioni 3D volume rendering, si osserva l'ossificazione del legamento nucale, delle entesi dei muscoli trapezi

(immagine ad “Y”), tendenza alla fusione dei metameri vertebrali cervicali e calcificazione dello spazio masticatorio (fig. 19; 20; 21).

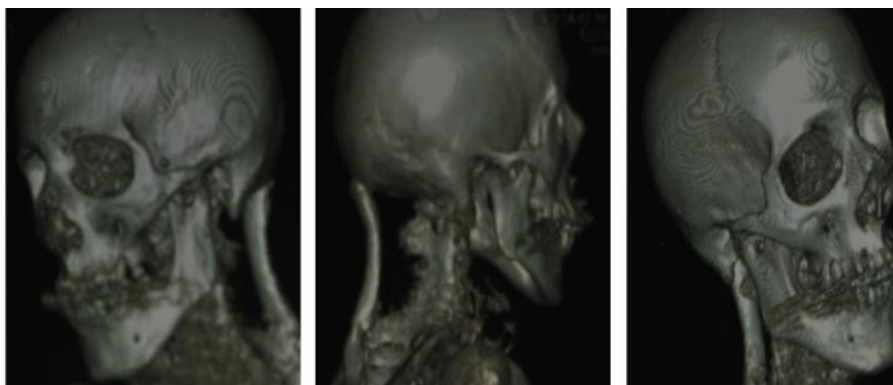


Fig. 19

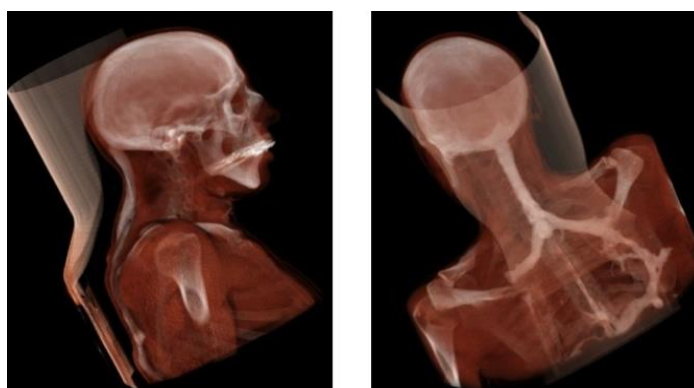


Fig. 20



Fig. 21

Dopo una disamina della letteratura scientifica sulle malformazioni ossee, e correlando i dati emersi dalla letteratura con i dati anamnestici, clinici, e radiografici ottenuti, abbiamo deciso di sottoporre il paziente ad un test genetico per la diagnosi di Fibrodisplasia Ossificante Progressiva.

Raccolto il consenso informato sono stati eseguiti due prelievi di sangue periferico, uno per i normali test di laboratorio e uno per il test genetico.

Gli esami di laboratorio eseguiti e che non presentavano alterazioni rispetto ai range di riferimento fisiologici sono stati: emocromo completo con formula, VES, calcio sierico, fosforo, fosfatasi alcalina, creatinfosfochinasi, alanina e aspartato, transaminasi, esame delle urine di routine.

Per quanto riguarda il test genetico la reazione di sequenziamento è stata effettuata presso il laboratorio di Genetica Medica della facoltà di Medicina e Chirurgia, dell'Università del Molise, ed è stata poi caricata sul sequenziatore presso il laboratorio di Genetica Molecolare del IRRCS G. Gaslini di Genova.

Il DNA genomico è stato estratto dal sangue periferico del paziente usando il kit Puregene Blood (Gentra Systems Inc., Minneapolis, MN, USA) secondo le indicazioni e il protocollo indicato dal produttore. Gli oligonucleotidi e le condizioni per amplificare la sequenza codificante del gene ACVR1 sono quelle descritte in Shore et al (127). (fig.22)

PRIMERS USATI PER L'AMPLIFICAZIONE DEL DNA GENOMICO DI ACVRI			
Esone	Primer Forward	Primer Reverse	Dimensione prodotto della PCR
Esone 1	5'-GGCAGTTTGAAGGTGGTATG-3'	5'-ACCCAAAAAGATGTGAGTCAC-3'	184 bp
Esone 2	5'-ATATGAACACCACAGGGG-3'	5'-CCTTCTGGTAGACGTGGAAG-3'	449 bp
	5'-TTTTTCCCCTTCTTCTCTC-3'	5'-CAGGGTGACCTTCTTGTAG-3'	438 bp
Esone 3	5'-AATCCCCCTTTCCCTCCAAC-3'	5'-TAAGAACGTGTCTCCAGACACC-3'	300 bp
Esone 4	5'-CCAGTCCTTCTTCTTCTCC-3'	5'-AGCAGATTTCCAAGTTCCATC-3'	350 bp
Esone 5	5'-TCCCAAGCTGAGTTTCTCC-3'	5'-AGAGCAAAGGCAGACAATTG-3'	346 bp
Esone 6	5'-GACATTACTGTGTAGGTCGC-3'	5'-AGAGATGCAACTCACCTAACC-3'	438 bp
Esone 7	5'-TGGGGTTGGTTAAAATCCTTC-3'	5'-AGGTAGCTGGATCAAGAGAAC-3'	337 bp
Esone 8	5'-CACATTATAACCTGTGACACCC-3'	5'-ATACCAGTTGAAACTCAAAGGG-3'	299 bp
Esone 9	5'-GTATTGCTGCTTTGGCAC-3'	5'-CAGTCCCTACCTTGCAAC-3'	700 bp
L'esone 1 contiene l'ATG con il codone iniziale della proteina. La mutazione R206H è contenuta nell'esone 4			

Fig.22

Le reazioni di PCR sono state allestite in un volume totale di 20 μ l contenenti 1 x PCR buffer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), 200 μ l mix di dNTPs, 1.5 mM MgCl₂, 10 pmoli di ciascun oligonucleotide, 1 U di AmpliTaq Gold Polymerase (Applied Biosystems).

I prodotti di PCR sono stati controllati mediante elettroforesi su gel d'agarosio e purificati mediante digestione con Exo/SAP-IT (USB Europe GmbH, Staufien, Germany): in breve, 5 μ l del prodotto di PCR è stato incubato con 2 μ l di reagente Exo/SAP-IT a 37°C per 30 minuti, inattivato a 80°C per 15 minuti e quindi usato per il sequenziamento diretto. Le reazioni di sequenziamento sono state allestite col kit di sequenziamento Big Dye Terminator Cycle (Applied Biosystems) secondo il protocollo fornito dal produttore e sequenziate su una macchina 3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems) presso il laboratorio di Genetica Molecolare del IRRCS G. Gaslini di Genova.

Il test genetico ha quindi confermato il sospetto clinico di FOP, evidenziando una mutazione R206H (Arginina206Istidina) del gene per il recettore ACVR1, che determina la sostituzione Guanina - Adenina nel nucleotide 617. (fig.23)

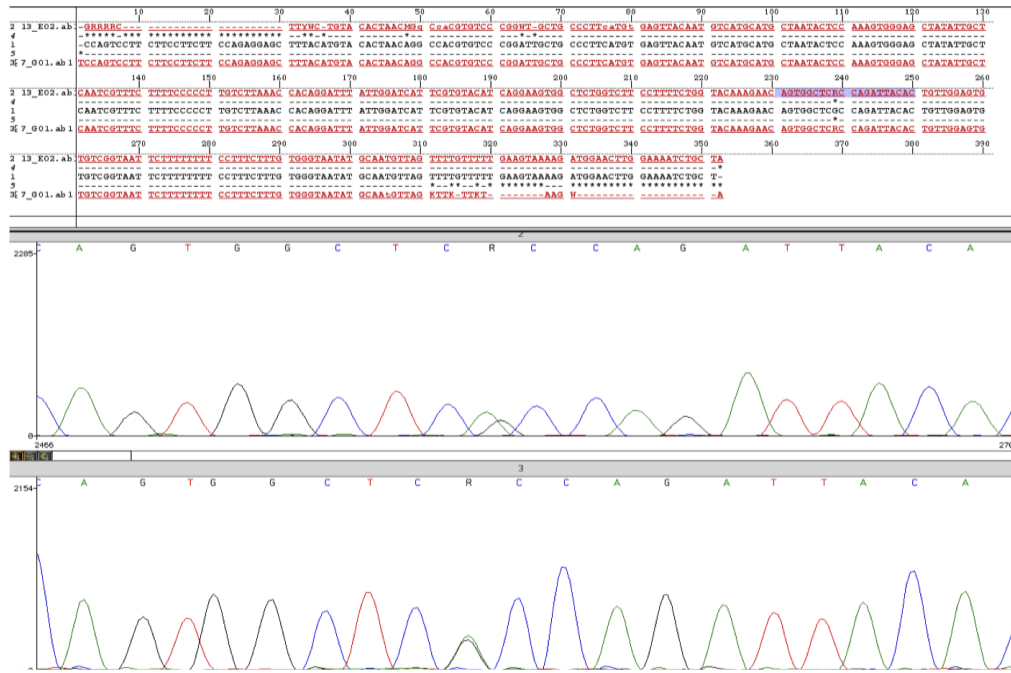


Fig. 23

3.2 DISCUSSIONE

In accordo con i dati della letteratura scientifica, la storia clinica e patologica del paziente riportata in questo lavoro, dimostra che la FOP è una malattia genetica altamente invalidante, e che gli individui con la FOP presentano anomalie di sviluppo delle articolazioni temporo-mandibolari (ATM) (208; 209; 210). Il decorso può essere più o meno rapido nel tempo ma le manifestazioni cliniche e l'invalidità sono cumulative (124).

L'anchilosi spontanea o post-traumatica delle ATM è comune, insorge in seguito alla ossificazione di zone dei muscoli masticatori, alla ossificazione dei legamenti o alla fusione dei segmenti ossei mandibolari e mascellari, e porta a grave disabilità che ha come conseguenza difficoltà di alimentazione e scarsa igiene orale (205).

La gestione medica e nello specifico odontoiatrica deve essere attenta ed è necessario prendere precauzioni continue nel fornire cure dentistiche a chiunque sia affetto da FOP: è necessario essere molto cauti per prevenire l'eccessivo stiramento dell'ATM durante le procedure dentistiche, l'anestesia tronculare va evitata sempre, poiché porterebbe all'ossificazione dei muscoli pterigoidei e alla rapida anchilosi dell'ATM (205).

Quale potrebbe essere la terapia per la risoluzione di questo blocco mandibolare? In che modo possiamo agire clinicamente sul paziente e cercare di migliorare in qualche modo la sua qualità di vita?

Alcune soluzioni terapeutiche potrebbero essere:

- terapia chirurgica di rimozione delle zone calcificate e delle zone di fusione, in associazione o meno con una terapia con bifosfonati. I farmaci in grado di bloccare o controllare la risposta infiammatoria locale, e l'attivazione delle BMP.

- bite personalizzato con un sistema a vite senza fine, per creare dei micromovimenti di apertura del morso e di conseguenza delle microfratture delle zone di fusione e di ossificazione.
- rimozione microchirurgica delle zone di fusione attraverso il seno mascellare mediante la sinusoscopia a fibre ottiche, in modo da non invadere e danneggiare i tessuti molli, in associazione a terapia antinfiammatoria massiva e terapia con bifosfonati. Per l'attuazione di tale approccio, ad oggi forse il meno rischioso, occorrerà realizzare partendo dall'imaging radiologico, un modello stereolitografico su cui testare, valutare e programmare questo tipo di approccio microchirurgico.

Questi approcci sperimentali e senza alcuna evidenza scientifica a supporto, meritano di essere maggiormente approfonditi per evitare ulteriori zone di trauma, infiammazione e nuove ossificazioni. Per cui la gestione di questo complesso ed emblematico caso non è semplice e richiederà sicuramente ulteriori approfondimenti e confronti con altre branche specialistiche, al fine di riuscire a valutare e proporre una adeguata terapia.

BIBLIOGRAFIA

1 Greene CS, Laskin DM (1988) Long-term status of TMJ clicking in patients with myofascial pain and dysfunction. J Am Dent Assoc. 117(5):461-5.

2 Luther F Orthodontics and the temporomandibular joint: where are we now? Part I. Orthodontic treatment and temporomandibular disorders. The Angle Orthod. 68(4):295-304.

3 Luther F Orthodontics and the temporomandibular joint: where are we now? Part 2. Functional occlusion, malocclusion, and TMD. The Angle Orthod. 68(4):305-18.

4 Johnson DR, Moore WJ Anatomy for Dental Students Third Edition. Oxford, New York, Toronto: Oxford University Press.

5 Bernard L. The Anatomical Basis of Dentistry, 3rd Edition. St. Louis: Mosby. Blackwell B, De Morgan NP (1996)

6 Bell WE Clinical management of temporomandibular disorders. Chicago: Year Book Medical Publishers.

7 Standring S Gray's Anatomy, 39th ed. The Anatomical Basis of Clinical Practice Edinburgh, London: Churchill Livingstone.

8 Bumann A , Lotzmann U (2002) Colour Atlas of Dental Medicine-TMJ Disorders and Orofacial Pain: The Role of Dentistry in a Multidisciplinary Diagnostic Approach New York: Thieme Medical Publishers.

- 9 Gray RJ, Davies SJ, Quayle AA (1994a) A clinical approach to temporomandibular disorders. 1. Classification and functional anatomy. *Br Dent J.* 176:429-435.
- 10 Gray RJ, Davies SJ, Quayle AA (1994b) A clinical approach to temporomandibular disorders.. 2. Examination of the articulatory system: the temporomandibular joints. *Br Dent J.* 176:473-477.
- 11 Dibbets JM, van der Weele LT (1996) Signs and symptoms of temporomandibular disorder (TMD) and craniofacial form. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 110(1):73-8.
- 12 Kazanjian VH (1938) Ankylosis of the temporomandibular joint. *Am J Orthod.* 24:1181.
- 13 Dhanrajani PJ, Jonaidel O (2002) Trismus: aetiology, differential diagnosis and treatment. *Dent Update.* 29(2):88-92.
- 14 Dolwick MF, Katzberg RW, Helms CA (1983) Internal derangements of the temporomandibular joint: fact or fiction? *J Prosthet Dent.* 49(3):415-8. 381
- 15 Farrar WB (1981) Myofascial pain dysfunction syndrome. *J Am Dent Assoc.* 102:10-1.
- 16 Kaplan A (1991) Natural history of internal derangement of the temporomandibular joint. In: Thomas M, Bronstein S, editors. *Arthroscopy of the temporomandibular joint.* Philadelphia: WB Saunders, p. 70-4.

- 17 Stohler C (1992) Disk-interference disorders. In: Zarb G, Carlsson G, Sessle B, Mohl N, editors. Temporomandibular joint and masticatory muscle disorders. Copenhagen: Munksgaard, p 271-276.
- 18 Rohlin M, Westesson PL, Eriksson L (1985) The correlation of temporomandibular joint sounds with joint morphology in fifty-five autopsy specimens. *J Oral Maxillofac Surg.* 43(3):194-200.
- 19 Sanders B (1986) Arthroscopic surgery of the temporomandibular joint: treatment of internal derangement with persistent closed lock. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 62(4):361-72.
- 20 Zarb GA, Carlsson GE, Sessle BJ, Mohl ND (1994) Osteoarthrosis/Osteoarthritis. In: Temporomandibular joint and masticatory muscle disorder. Copenhagen: Munksgaard p298–314.
- 21 Perrini F, Tallents RH, Katzberg RW, Ribeiro RF, Kyrkanides S, Moss ME (1997) Generalized joint laxity and temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 11(3):215-21.
- 22 Ting J (2006) Temporomandibular joint dislocation after use of a laryngeal mask airway. *Anaesthesia.* 61(2):201.
- 23 De Coster PJ, Van den Berghe LI, Martens LC (2005) Generalized joint hypermobility and temporomandibular disorders: inherited connective tissue disease as a model with maximum expression. *J Orofac Pain* 19(1):47-57.

- 24 Ardic F, Gokharman D, Atsu S, Guner S, Yilmaz M, Yorgancioglu R (2006) The comprehensive evaluation of temporomandibular disorders seen in rheumatoid arthritis. *Aust Dent J.* 51(1):23-8.
- 25 Uotila E (1964) The temporomandibular joint in adult rheumatoid arthritis. A clinical and roentgenologic study. *Acta Odontol Scand.* 22:Suppl 39:1-91.
- 26 Castelli WA, Nasjleti CE, Diaz-Perez R, Caffesse RG (1985) Histopathologic findings in temporomandibular joints of aged individuals. *J Prosthet Dent.* 53(3):415-9
- 27 De Bont LG, van der Kuijl B, Stegenga B, Vencken LM, Boering G (1993) Computed tomography in differential diagnosis of temporomandibular joint disorders. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 22(4):2009.
- 28 Müller L, Kellenberger CJ, Cannizzaro E, Ettlin D, Schraner T, Bolt IB, Peltomäki T, Saurenmann RK (2009). Early diagnosis of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study comparing clinical examination and ultrasound to magnetic resonance imaging. *Rheumatol.* 48(6):680-5
- 29 Pirttiniemi P, Peltomäki T, Müller L, Luder HU (2009) Abnormal mandibular growth and the condylar cartilage. *Eur J Orthod.* 31(1):1-11.
- 30 Benson BW, Otis LL (1994) Disorders of the temporomandibular joint *Dent Clin North Am.* 38(1):167-85.
- 31 Mock D (1999) The differential diagnosis of temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 13(4):246-50.

- 32 Kersch A, Piette E, Tideman H, Wu PC (1993) Osteochondroma of the coronoid process of the mandible - Report of a case and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 75: 559-564.
- 33 De Boom GW, Jensen JL, Siegel W, Bloom C (1985) Metastatic tumours of the mandibular condyle. Review of the literature and report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 60:512-516
- 34 Deleurant Y, Zimmermann A, Peltomäki T (2008) Hemimandibular elongation: treatment and long-term follow-up. *Orthod Craniofac Res.* 11(3):172-9.
- 35 McCarty DJ (1980) American rheumatology--the future of our guild. Antidissestablishmentarianism. *Arthritis Rheum.* 23(9):969-76.
- 36 Salé H and Isberg A (2007) Delayed temporomandibular joint pain and dysfunction induced by whiplash trauma: a controlled prospective study. *J Am Dent Assoc.* 138(8):1084-91.
- 37 Wilkes CH (1989) Internal derangements of the temporomandibular joint. Pathological variations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 115(4):469-77.
- 38 Ryan, DE (1993) Temporomandibular Disorders. *Curr Opin Rheumatol.* 5:209-218.
- 39 Mutlu N, Erdal ME, Herken H, Oz G, Bayazit YA (2004) T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene may be associated with temporomandibular dysfunction. *Oral Dis.* 10(6):349-52.

- 40 Olivo SA, Bravo J, Magee DJ, Thie NM, Major PW, Flores-Mir C (2006) The association between head and cervical posture and temporomandibular disorders: a systematic review. *J Orofac Pain.* 20(1):9-23.
- 41 Solow B, Tallgren A (1976) Head posture and craniofacial morphology. *Am J Phys Anthropol.* 44(3):417-35.
- 42 Goldstein DF, Kraus SL, Williams WB, Glasheen-Wray M (1984) Influence of cervical posture on mandibular movement. *J Prosthet Dent.* 52(3):421-6.
- 43 Gonzalez HE, Manns A (1996) Forward head posture: its structural and functional influence on the stomatognathic system, a conceptual study. *Cranio.* 14(1):71-80.
- 44 Funakoshi M, Fujita N, Takehana S (1976) Relations between occlusal interference and jaw muscle activities in response to changes in head position. *J Dent Res.* 55(4):684-90.
- 45 Visscher CM, Huddleston Slater JJ, Lobbezoo F, Naeije M (2000) Kinematics of the human mandible for different head postures. *J Oral Rehabil.* 27(4):299-305.
- 46 Allerbring M, Haegerstam G (1993) Characteristics of patients with chronic idiopathic orofacial pain. A retrospective study. *Acta Odontol Scand.* 51(1):53-8.

- 47 Hagberg C, Hagberg M, Kopp S (1994) Musculoskeletal symptoms and psychosocial factors among patients with craniomandibular disorders. *Acta Odontol Scand.* 52(3):170-7.
- 48 Türp JC, Kowalski CJ, O'Leary N, Stohler CS (1998) Pain maps from facial pain patients indicate a broad pain geography. *J Dent Res.* 77(6):1465-72.
- 49 Okeson JP (1996) *Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis and management.* Chicago: Quintessence Publishing Co.
- 50 Helkimo M (1974) Studies on function and dysfunction of the masticatory system. II. Index for anamnestic and clinical dysfunction and occlusal state. *Acta Odontol Scand.* 32(4):255-67.
- 51 Pankhurst CL (1997) Controversies in the aetiology of temporomandibular disorders. Part 1. Temporomandibular disorders: all in the mind? *Prim Dent Care.* 4(1):25-30.
- 52 Price DD (1988) *Psychological and Neural Mechanisms of Pain.* New York: Raven Press.
- 53 Rugh JD (1992) Psychological factors in TMD. In: McNeill C (ed) *Current controversies in temporomandibular disorders.* Chicago: Quintessence Publishing, p 62-65.
- 54 Gatchel RJ, Garofalo JP, Ellis E, Holt C (1996) Major psychological disorders in acute and chronic TMD: an initial examination. *J Am Dent Assoc.* 127(9):1365-70, 1372, 1374.

- 55 McCreary CP, Clark GT, Merrill RL, Flack V, Oakley ME (1991) Psychological distress and diagnostic subgroups of temporomandibular disorder patients. *Pain* 44(1):29-34.
- 56 Jaspers JP, Heuvel F, Stegenga B, de Bont LG (1993) Strategies for coping with pain and psychological distress associated with temporomandibular joint osteoarthritis and internal derangement. *Clin J Pain*. 9(2):94-103.
- 57 Scholte AM, Steenks MH, Bosman F (1993) Characteristics and treatment outcome of diagnostic subgroups of CMD patients: retrospective study. *Community Dent Oral Epidemiol*. 21(4):215-20.
- 58 Lobbezoo-Scholte AM, Lobbezoo F, Steenks MH, De Leeuw JR, Bosman F (1995) Diagnostic subgroups of craniomandibular disorders. Part II: Symptom profiles. *J Orofac Pain*. 9(1):37-43.
- 59 Murray H, Locker D, Mock D, Tenenbaum HC (1996) Pain and the quality of life in patients referred to a craniofacial pain unit. *J Orofac Pain*. 10(4):316-23.
- 60 Mohl ND, Zarb GA, Carlsson GE, Rugh JD (1988) Textbook of occlusion. Chicago: Quintessence Publishing Co, p 249-261.
- 61 Seligman DA, Pullinger AG, Solberg WK (1988) The prevalence of dental attrition and its association with factors of age, gender, occlusion, and TMJ symptomatology. *J Dent Res*. 67(10):1323-33.

- 62 Olkinuora M (1972) A psychosomatic study of bruxism with emphasis on mental strain and familiar predisposition factors. Proc Finn Dent Soc. 68(3):110-23.
- 63 Dao TT, Lund JP, Lavigne GJ (1994) Comparison of pain and quality of life in bruxers and patients with myofascial pain of the masticatory muscles J Orofacial Pain 8: 350-353.
- 64 Kessler A, Potsic WP, Marsh RR (1994) Type 1 tympanoplasty in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 120(5):487-90.
- 65 Gallagher RM, Marbach JJ, Raphael KG, Dohrenwend BP, Cloitre M (1991) Is major depression comorbid with temporomandibular pain and dysfunction syndrome? A pilot study. Clin J Pain. 7(3):219-25.
- 66 Korszun A, Hinderstein B, Wong M (1996) Comorbidity of depression with chronic facial pain and temporomandibular disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. Nov; 82(5):496-500.
- 67 Carlson CR, Reid KI, Curran SL, Studts J,+JP, Falace D, Nitz A, Bertrand PM (1998). Psychological and physiological parameters of masticatory muscle pain. Pain 76(3):297-307.
- 68 VonKorff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A (1988) An epidemiologic comparison of pain complaints. Pain 32(2):173-83.
- 69 Dworkin SF, LeResche L (1992) Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. Craniomandib Disord. 6(4):301-55.

- 70 Vimpari SS, Knuutila ML, Sakki TK, Kivelä SL (1995) Depressive symptoms associated with symptoms of the temporomandibular joint pain and dysfunction syndrome. *Psychosom Med.* 57(5):439-44.
- 71 McGregor NR, Butt HL, Zerbes M, Klineberg IJ, Dunstan RH, Roberts TK (1996) Assessment of pain (distribution and onset), Symptoms, SCL-90-R Inventory responses, and the association with infectious events in patients with chronic orofacial pain. *Orofac Pain.* 10(4):339-50.
- 72 Dhanrajani PJ, Jonaidel O (2002) Trismus: aetiology, differential diagnosis and treatment. *Dent Update.* 29(2):88-92.
- 73 Proffit (2000) *Contemporary Orthodontics, Third Edition* St Louis: Mosby, p16.
- 74 Nilsson IM, List T, Drangsholt M (2005) Prevalence of temporomandibular pain and subsequent dental treatment in Swedish adolescents. *J Orofac Pain.* 19(2):144-50.
- 75 Gray RJ, Davies SJ, Quayle AA (1994a) A clinical approach to temporomandibular disorders. 1. Classification and functional anatomy. *Br Dent J.* 176:429-435.
- 76 Helkimo M (1974) Studies on function and dysfunction of the masticatory system. II. Index for anamnestic and clinical dysfunction and occlusal state. *Acta Odontol Scand.* 32(4):255-67.
- 77 Helkimo M (1976) Epidemiological surveys of dysfunction of the masticatory system. *Oral Sci Rev.* 7:54-69.

- 78 Dworkin SF, LeResche L, DeRouen T, Von Korff M (1990) Assessing clinical signs of temporomandibular disorders: reliability of clinical examiners. *J Prosthet Dent.* 63(5):574-9.
- 79 Magnusson T, Carlsson GE, Egermark I (1993) Changes in subjective symptoms of craniomandibular disorders in children and adolescents during a 10-year period. *J Orofac Pain* 7(1):76-82.
- 80 Magnusson T, Egermark I, Carlsson GE (2000) A longitudinal epidemiologic study of signs and symptoms of temporomandibular disorders from 15 to 35 years of age. *J Orofac Pain* 14(4):310-9.
- 81 Lipton JA, Ship JA, Larach-Robinson D (1993) Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States. *J Am Dent Assoc.* 124(10):115-21.
- 82 LeResche L (1997a) Epidemiology of temporomandibular disorders: implications for the investigation for etiologic factors. *Crit Rev Oral Biol Med* 8: 291-305.
- 83 LeResche L, Saunders K, Von Korff MR, Barlow W & Dworkin SF (1997b) Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain* 69: 153-60.
- 84 Dao TT, LeResche L (2000) Gender differences in pain. *J Orofac Pain.* 14: 169-184.
- 85 LeResche L, Mancl L, Sherman JJ, Gandara B, Dworkin SF (2003) Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain*, 106:253-261.

- 86 Locker D, Slade G (1988) Prevalence of symptoms associated with temporomandibular disorders in a Canadian population. *Community Dent Oral Epidemiol.* 16(5):310-3.
- 87 Agerberg G, Inkapööl I (1990) Craniomandibular disorders in an urban Swedish population. *J Craniomandib Disord.* 4(3):154-64.
- 88 Salonen L, Helldén L, Carlsson GE (1990) Prevalence of signs and symptoms of dysfunction in the masticatory system: an epidemiologic study in an adult Swedish population. *J Craniomandib Disord.* 4(4):241-50.
- 89 McNeill C (1993) Temporomandibular disorders. Guidelines for classification, assessment, and management. Chicago: Quintessence Publishing Co.
- 90 Kuttilla M, Niemi PM, Kuttilla S, Alanen P, Le Bell Y (1998) TMD treatment need in relation to age, gender, stress, and diagnostic subgroup. Fluctuation of treatment need for temporomandibular disorders and age, gender, stress, and diagnostic subgroup. *J Orofac Pain.* 12(1):67-74.
- 91 Friction J, Schiffman E. Reliability of a craniomandibular index. *J Dent Res* 1986;65:1359-64.32.
- 92 Mohl ND, Ohrbach RK, Crow HC, Gross AJ. Devices for the diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. Part III: Thermography, ultrasound, electrical stimulation, and electromyographic biofeedback. *J Prosthet Dent.* 1990 Apr;63(4):472-7.
- 93 Mohl ND, Lund JP, Widmer CG, McCall WD Jr. Devices for the diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. Part II:

- Electromyography and sonography. *J Prosthet Dent*. 1990 Mar;63(3):332-6. Review. Erratum in: *J Prosthet Dent* 1990 May;63(5):13.
- 94 McNeill C, Mohl ND, Rugh JD, Tanaka TT. Temporomandibular disorders: diagnosis, management, education, and research. *J Am Dent Assoc*. 1990 Mar;120(3):253, 255, 257.
- 95 Frisardi G.: Motor evoked potentials in gnathology: diagnostic and therapeutic method. *J. of Gnathology*, Quintessence (ed) 1993, 12: 39-44
- 96 Ceradini G.: Cinematica dei sistemi rigidi da: *Scienza delle costruzioni 1 Cinematica e statica dei sistemi rigidi*. Masson Editoriale ESA 1993
- 97 Clayton JA.:A pantographic reproducibility index for use in diagnosing temporomandibular joint dysfunction. A report on research.. *J Prosthet Dent*.1985, 54: 831-838
- 98 Thomas P.M., Tucker M.R. Complex Orthodontic Problems: The Orthognathic Patient With Temporomandibular Disorders. *Semin Orthod* 1999;5:244- 256.
- 99 Klett R., Luckerath W.: Effects of projection errors on the pantographic diagnosis of TMJ dysfunction. *Deutsch Zahnarzt Z* 1989. 44: 36-40
- 100 Hannam A G, De Cou R E, and Wood W W: The kinesiographic measurement of jaw displacement. *J Prosth Dent* 44:88-93,1980.
- 101 Mandarini P.: *Teoria dei segnali. Elementi*. Euroma, Ed. Universitaria di Roma, La Goliardica 1987)
- 102 Sirognatograph wiring reference: SIEMENS Germany

- 103 Dworkin SF. Research Diagnostic criteria for Temporomandibular Disorders: current status & future relevance. *J Oral Rehabil.* 2010 Oct;37(10):734-43.
- 104 Dao, T. T., and G. J. Lavigne. Oral splints: the crutches for temporomandibular disorders and bruxism? *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1998;9:345–361.
- 105 Chung, S. C., Y. K. Kim, and H. S. Kim. Prevalence and patterns of nocturnal bruxofacets on stabilization splints in temporomandibular disorder patients. *Cranio* 2000;18:92.
- 106 Glaros, A. G., Z. Owais, and L. Lausten. Reduction in parafunctional activity: a potential mechanism for the effectiveness of splint therapy. *J. Oral Rehabil.* 2007;34:97–104.
- 107 J. J., and K. G. Raphael. Future directions in the treatment of chronic musculoskeletal facial pain: the role of evidence-based care. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 83:49–183, 1997.
- 108 Forsell, H., E. Kalso, P. Koskela, R. Vehmanen, P. Puukka, and P. Alanen. Occlusal treatments in temporomandibular disorders: a qualitative systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 83:549–560, 1999.
- 109 Kreiner, M., E. Betancor, and G. T. Clark. Occlusal stabilization appliances. Evidence of their efficacy. *J. Am. Dent. Assoc.* 132:770–777, 2001.
- 110 Al-Ani, M. Z., S. J. Davies, R. J. M. Gray, P. Sloan, and A. M. Glenny. Stabilisation splint therapy for temporomandibular pain

dysfunction syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 1, 2004.

111 H., and E. Kalso. Application of principles of evidence-based medicine to occlusal treatment for temporomandibular disorders: are there lessons to be learned? *J. Orofac. Pain* 18:9–22, 2004; discussion 23–32.

112 Turp, J. C., F. Komine, and A. Hugger. Efficacy of stabilization splints for the management of patients with masticatory muscle pain: a qualitative systematic review. *Clin. Oral Investig.* 8:179–195, 2004.

113 Dao, T. T., and G. J. Lavigne. Oral splints: the crutches for temporomandibular disorders and bruxism? *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 9:345–361, 1998.

114 Yap, A. U. Effects of stabilization appliances on nocturnal parafunctional activities in patients with and without signs of temporomandibular disorders. *J. Oral Rehabil.* 25:64, 1998.

115 Chung, S. C., Y. K. Kim, and H. S. Kim. Prevalence and patterns of nocturnal bruxofacets on stabilization splints in temporomandibular disorder patients. *Cranio* 18:92, 2000.

116 Raphael, K. G., J. J. Marbach, J. J. Klausner, M. F. Teaford, and D. K. Fischhoff. Is bruxism severity a predictor of oral splint efficacy in patients with myofascial face pain? *J. Oral Rehabil.* 30:17–29, 2003.

117 Iannetti G. *Chirurgia Maxillofacciale*, 102-103. Ed. Cisu, 1993.

118 Freke J: a case of on extraordinary exostoses on the back a boy .
Philos Trans R Soc 1739-43;41:369-70

119 Peltier LF.1998 A case of extraordinary exostoses on the back of a boy. Clin Orthop 346:5-6.

120 Bauer KH, Bode W: Erbpathologie der Stützgewebe beim Menschen. Erbbiologie und Erbpathologie körperlicher Zustände und Funktionen, vol 1, p 105 (1940).

121 Kaplan FS, Glaser DL, Pignolo RL, Shore EM: Introduction. Clin Rev Bone Miner Metab 3: 175–177 (2005a).

122 OMIM: Mendelian Inheritance in Man.

123 Kaplan FS, Shore EM, Connor JM. 2002 Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). In: Royce PM, Steinmann B. Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects 2nd Ed.. Wiley-Liss; John Wiley & Sons, Inc., New York, pp. 827-840.

124 Rocke DM, Zasloff M, Peeper J, Cohen RB, Kaplan FS. 1994 Age and joint-specific risk of initial heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop 301:243-248.

125 Deirmengian GK, Hebel NM, O’Connell M, et al. Proximal tibial osteochondromas in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. J Bone Joint Surg Am. 2008; 90:366–374. Important description of a key developmental feature of FOP.

126 Schaffer AA, Kaplan FS, Tracy MR, O’Brien ML, Dormans JP, et al: Developmental anomalies of the cervical spine in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva are distinctly different from those in patients

with Klippel-Feil syndrome: clues from the BMP signaling pathway. *Spine* 30:1379–1385 (2005).

127 Shore EM, Feldman GJ, Xu M, Kaplan FS: The genetics of fibrodysplasia ossificans progres- siva. *Clin Rev Bone Miner Metab* 3:201–204 (2005).

128 Rogers JG, Chase GA. Paternal age effect in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Med Genet.*1979; 16:147–148. FOP is more common from older fathers.

129 Kaplan FS, Shore EM, Gupta R, Billings PC, Gla- ser DL, et al: Immunological features of fibro- dysplasia ossificans progressiva and the dys- regulated BMP4 Pathway. *Clin Rev Bone Miner Metab* 3:189–193 (2005b).

130 Cohen RB, Hahn GV, Tabas JA, Peeper J, Levitz CL, et al: The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodyspla- sia ossificans progressiva: a study of forty- four patients. *J Bone Joint Surg Am* 75:215– 219 (1993)

131 Kaplan FS, Glaser DL: Thoracic insufficiency syn- drome in patients with fibrodysplasia ossifi- cans progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab* 3:213–216 (2005).

132 Kussmaul, WG, Esmail AN, Sagar Y, Ross J, Gregory S, Kaplan FS. 1998 Pulmonary and cardiac function in advanced fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop* 346:104-109.

- 133 Mahboubi S, Glaser DL, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Pediatr Radiol*. 2001; 31:307–314. Comprehensive radiographic analysis of FOP.
- 134 Pignolo RJ, Suda RK, Kaplan FS: The fibrodysplasia ossificans progressive lesion. *Clin Rev Bone Miner Metabol* 3:195–200 (2005).
- 135 Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS. Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics*. 2005; 116:654–661. A seminal study of catastrophic misdiagnosis of FOP.
- 136 Lutwak L. Myositis ossificans progressiva: mineral, metabolic, and radioactive calcium studies of the effects of hormones. *Am J Med*. 1964; 37:269–293. An attempt at finding biomarkers for FOP.
- 137 Kaplan F, Sawyer J, Connors S, et al. Urinary basic fibroblast growth factor: a biochemical marker for preosseous fibroproliferative lesions in patients with FOP. *Clin Orthop*. 1998; 346:59–65. The first report of a biomarker for early FOP flare-ups.
- 138 Kaplan FS, Xu M, Glaser DL, et al. Early diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics*. 2008; 121:e1295–1300. FOP can be diagnosed before HEO appears.
- 139 Kaplan FS, McCluskey W, Hahn G, et al. Genetic transmission of fibrodysplasia ossificans progressiva. Report of a family. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1993; 75:1214–1220. The first report of a multigenerational family with classic FOP.

140 Janoff HB, Muenke M, Johnson LO, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva in two half-sisters. Evidence for maternal mosaicism. *Am J Med Genet.* 1996; 61:320–324.

141 Viridi AS, Shore EM, Oreffo RO, Li M, Connor JM, et al: Phenotypic and molecular heterogeneity in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Calcif Tissue Int* 65:250–255 (1999).

142 Hebela N, Shore EM, Kaplan FS. Three pairs of monozygotic twins with fibrodysplasia ossificans progressiva: the role of environment in the progression of heterotopic ossification. *Clin Rev Bone & Miner Metab.* 2005; 3:205–208. Importance of environmental factors in the progression of FOP lesions.

143 Shore EM, Xu M, Feldman GJ, et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nature Genetics.* 2006; 38:525–527. The discovery of the FOP gene.

144 Groppe JC, Shore EM, Kaplan FS: Functional modeling of the ACVR1 (R206H) mutation in FOP. *Clin Orthop Relat Res* 462:87–92 (2007).

145 Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor JM, Glaser DL, et al: Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. *Hum Mutat* 30:379–390 (2009).

- 146 Kaplan FS, Groppe J, Pignolo RJ, Shore EM: Morphogen receptor genes and metamorphogenesis: skeleton keys to metamorphosis. *Ann NY Acad Sci* 1116:113–133 (2007).
- 147 Pignolo RJ, Suda RK, Kaplan FS: The fibrodysplasia ossificans progressive lesion. *Clin Rev Bone Miner Metabol* 3:195–200 (2005).
- 148 Furuya H, Ikezoe K, Wang LX, et al. A unique case of fibrodysplasia ossificans progressiva with an ACVR1 mutation, G356D, other than the common mutation (R206H). *Amer J Med Genet Pt. 2008; 146A(4):459–463.*
- 149 Kaplan FS, LeMerrer M, Glaser DL, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22:191–205. A succinct clinical review of FOP.
- 150 Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, et al. Hematopoietic stem-cell contribution to ectopic skeletogenesis. *J. Bone Joint Surg Am.* 2007; 89:347–357.
- 151 Kaplan FS, Xu M, Seemann P, et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. *Hum Mutat.* 2009; 30:379–390. A seminal description of classic and variant mutations of ACVR1/ALK2 in FOP.
- 152 Shen Q, Little SC, Xu M, et al. The fibrodysplasia ossificans progressiva R206H ACVR1 mutation activates BMP-independent chondrogenesis and zebrafish embryo ventralization. *J Clin Invest.* 2009;

119:3462–3472. An important study describing the mechanism of action of the mutant BMP receptor.

153 Billings PC, Fiori JL, Bentwood JL, et al. Dysregulated BMP signaling and enhanced osteogenic differentiation of connective tissue progenitor cells from patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J Bone Miner Res.* 2008; 23:305–313.

154 Fiori JL, Billings PC, Serrano de la Peña L, et al. Dysregulation of the BMP-p38 MAPK signaling pathway in cells from patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J Bone Miner Res.* 2006; 21:902–909.

155 Glaser DL, Economides AN, Wang L, et al. In vivo somatic cell gene transfer or an engineered noggin mutein prevents BMP4-induced heterotopic ossification. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85:2332–2342. Proof-of-concept of Noggin gene therapy in BMP-induced heterotopic ossification and a thorough description of BMP-associated HEO.

156 Chen D, Zhao M, Mundy GR: Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors* 22: 233–241 (2004)

157 Gannon FH, Valentine BA, Shore EM, et al. Acute lymphocytic infiltration in an extremely early lesion of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop.* 1998; 346:19–25. The first description of lymphocytic involvement in early FOP lesions.

158 Gannon FH, Glaser D, Caron R, et al. Mast cell involvement in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Hum Pathol.* 2001; 32:842–848.

Description of an important feature of FOP lesions.

159 Hegyi L, Gannon FH, Glaser DL, et al. Stromal cells of fibrodysplasia ossificans progressiva lesions express smooth muscle lineage markers and the osteogenic transcription factor Runx2/ Cbfa-1: clues to a vascular origin of heterotopic ossification. *J Pathol.* 2003; 201:141–148

160 Pignolo RJ, Suda, RK, Kaplan FS. The fibrodysplasia ossificans progressiva lesion. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2005; 3:195–200.

161 Kaplan FS, Shore EM, Connor JM. 2002 Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). In: Royce PM, Steinmann B. *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects* 2nd Ed.. Wiley-Liss; John Wiley & Sons, Inc., New York, pp. 827-840.

162 Serrano de la Peña L, Billings PC, Fiori JL, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), a disorder of ectopic osteogenesis, misregulates cell surface expression and trafficking of BMPRIA. *J Bone Miner Res.* 2005; 20:1168–1176.

163 Adegbite NS, Xu M, Kaplan FS, Shore EM, Pignolo RJ: Diagnostic and mutational spectrum of progressive osseous heteroplasia (POH) and other forms of GNAS-based heterotopic ossification. *Am J Med Genet A* 2008, 146A:1788-96.

164 Rosenstirn JA. A contribution to the study of myositis ossificans progressiva. *Ann Surg.* 1918; 68:485–520. 591-637. One of the finest and earliest reviews of FOP, patient-by-patient.

165 Yu PB, Hong CC, Sachidanandan C, et al. Dorsomorphin inhibits BMP signals required for embryogenesis and iron metabolism. *Nat Chem Biol.* 2008; 4:33–41.

166 Hong CC, Yu PB. Applications of small molecule BMP inhibitors in physiology and disease. *Cytokine Growth Factor Reviews.* 2009; 20:409–418.

167 Kaplan FS, Shore EM, Pignolo RJ. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. *Clin Proc Intl Consort FOP.* 2011; 4:1–100. A comprehensive set of guidelines to the contemporary medical management of FOP.

168 International Fibrodysplasia Ossificans Progressiva Association. [[http:// www.ifopa.org/en/living-with-fop-menu/treatment-guidelines.html](http://www.ifopa.org/en/living-with-fop-menu/treatment-guidelines.html)]

169 Levitz CL, Cohen RB, Zasloff MA, Kaplan FS. The role of prostaglandins in bone formation. Abstracts from The First International Symposium on Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, September 25-26, 1991, Philadelphia, Pennsylvania. *Calcif Tissue Int* 50: 385-388, 1992

170 Katori M, Majima M. Cyclooxygenase-2: its rich diversity of roles and possible application of its selective inhibitors. *Inflammation Res* 49: 367-392, 2000

- 171 Van Ryn J, Pairet M: Clinical experience with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Inflammation Res.* 48: 247- 254, 2000
- 172 Zhang X, Schwarz EM, Young DA, Puzas E, Rosier RN, O'Keefe RJ. Cyclo-oxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest* 109: 1405-1415, 2002
- 173 White WB, Faich G, Borer JS, Makuch RW. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib *Am J Cardiol* 92: 411-418, 2003
- 174 White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM, Geis GS, Lefkowitz JB. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol* 89: 425-430, 2002
- 175 Grosser T, Fries S, Fitzgerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of cox-2inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 116: 4-15, 2006 Simmons FER. Advances in H1 –Antihistamines. *N Engl J Med* 351:2203-2217, 2004
- 176 Brumsen C, Hamdy NAT, Papapoulos SE. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton (studies of young patients with severe osteoporosis). *Medicine* 76: 266-283, 1997
- 177 Body JJ. Dosing regimens and main adverse events of bisphosphonates. *Semin Oncol* (4 supplement 11): 49-53, 2001

- 178 Green JR. Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer* 97 (supplement): 840-847, 2003
- 179 Still K, Phipps RJ, Scutt A. Effects of risedronate, alendronate, and etidronate on the viability and activity of rat bone marrow stromal cells in vitro. *Calcif Tissue Int* 72: 143-150, 2003
- 180 Orcel P, Beaudreuil J. Bisphosphonates in bone disease other than osteoporosis. *Joint Bone Spine* 69: 19-27, 2002
- 181 Brantus JF, Meunier PJ. Effects of intravenous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop* 346: 117-120, 1998
- 182 Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw – do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med* 355: 2278- 2281, 2006
- 183 Benetos IS, Mavrogenis AF, Themistocleous GS, Kanellopoulos AD, Papagelopoulos PJ, Soucacos PN. Optimal treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva with surgical excision of heterotopic bone, indomethacin, and irradiation. *J Surg Orthop Adv* 15: 99-104, 2006
- 184 Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 350: 2167-2179, 2004
- 185 Moore, SE, Jump A, Smiley JD. Effect of warfarin sodium therapy on excretion of 4-carboxy-L-glutamic acid in scleroderma, dermatomyositis, and myositis ossificans progressiva. *Arthritis Rheum* 29: 344- 351, 1986
- 186 Wieder DL. Treatment of traumatic myositis ossificans with acetic acid iontophoresis. *Phys Ther* 72: 133-137, 1992

- 187 Gatti D, Viapiana O, Rossini M, Silvano A. Rosiglitazone therapy is associated with major clinical improvements in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Miner Res* 25:1460-1462, 2010
- 188 Gatti D, Viapiana O, Rossini M, Silvano A. Rosiglitazone therapy is associated with major clinical improvements in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Miner Res*. November 2009
- 189 Takahashi M, Katagiri T, Furuya H, Hohjoh H. Disease-causing allele-specific silencing against the ALK2 mutants, R206H and G356D, in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Gene Ther*. 2012; 19:781–785.
- 190 Engers DW, Frist AY, Lindsley CW, et al. Synthesis and structure relationships of a novel and selective bone morphogenetic protein receptor (BMP) inhibitor derived from the pyrazolo [1.5- alpha]pyrimidine scaffold of Dorsomorphin: The discovery of ML347 as an ALK2 versus ALK3 selective MLPCN probe. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2013
- 191 Mohedas AH, Xing X, Armstrong KA, et al. Development of an ALK-biased BM type I kinase inhibitor. *ACS Chem Biol*. Apr 02.2013
- 192 Kaplan J, Kaplan FS, Shore EM. Restoration of normal BMP signaling levels and osteogenic differentiation in FOP mesenchymal progenitor cells by mutant allele-specific targeting. *Gene Ther*. 2011; 19:786–790.
- 193 Kan L, Lounev VY, Pignolo RJ, et al. Substance P signaling mediates BMP dependent heterotopic ossification. *J Cell Biochem*. 2011; 112:2759–2772.

- 194 Salisbury E, Rodenberg E, Sonnet C, et al. Sensory nerve induced inflammation contributes to heterotopic ossification. *J Cell Biochem.* 2011; 112:2748–2758.
- 195 L, Hu M, Gomes WA, Kessler JA. Transgenic mice overexpressing BMP4 develop a fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)-like phenotype. *Am J Pathol.* 2004; 165:1107–1115.
- 196 Kan L, Liu Y, McGuire TL, et al. Dysregulation of local stem/progenitor cells as a common cellular mechanism for heterotopic ossification. *Stem Cells.* 2009; 27:150–156. [PubMed: 18832590]
- 197 Zasloff MA, Rocke DM, Crofford LJ, et al. Treatment of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva with isotretinoin. *Clin Orthop.* 1998; 346:121–129.
- 198 Shimono K, Tung W-e, Macolino C, et al. Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor-g agonists. *Nat Med.* 2011; 17:454–460.
- 199 Kaplan FS, Shore EM. Derailing heterotopic ossification and RARing to go. *Nat Med.* 2011; 17:420–421.
- 200 Olmsted-Davis E, Gannon FH, Ozen M, et al. Hypoxic adipocytes pattern early heterotopic bone formation. *Am J Pathol.* 2007; 170:620–32.
- 201 Kaplan FS, Lounev V, Wang H, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a blueprint for the metamorphosis. *Ann NY Acad Sci.* 2011; 1237:5–10.

- 202 Young JM, Diecidue RJ, Nussbaum BL. Oral management in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Spec Care Dentist* 27: 101-104, 2007
- 203 Nussbaum BL, O'Hara, I, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: report of a case with guidelines for pediatric dental and anesthetic management. *ASDC J Dent Child* 63: 448-450, 1996
- 204 Nussbaum BL, Grunwald Z, Kaplan FS. Oral and dental healthcare and anesthesia for persons with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab* 3: 239-242, 2005
- 205 Luchetti W, Cohen RB, Hahn GV, Rocke DM, Helpin M, Zasloff M, Kaplan FS. Severe restriction in jaw movement after route injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 81: 21-25, 1996
- 206 Levy CE, Berner TF, Bendixen R. Rehabilitation for individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab* 3: 251-256, 2005
- 207 Levy CE, Berner TF, Sandhu PS, McCarty B, Denniston MA. Mobility challenges and solutions for fibrodysplasia ossificans progressiva. *Arch Phys Med Rehab* 80: 1349-1353, 1999
- 208 Connor JM & Evans DA. Extra-articular ankylosis in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Br J Oral Surg* 20: 117-121, 1982
- 209 Renton P, Parkin SF, Stamp TC. Abnormal temporomandibular joints in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Br J Oral Surg* 230: 31-38. 1982

210 Carvalho DR, Farage L, Martins BJ, Speck-Martins CE, Craniofacial findings in fibrodysplasia ossificans progressiva: computerized tomography evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 111:499-502, 2011

