

Trattamento della contrattura capsulare da impianto protesico mammario. Nostra esperienza

N. SCUDERI, M. MAZZOCCHI, P. FIORAMONTI, F. PALUMBO, M.I. RIZZO,
C. MONARCA, M.G. ONESTI

RIASSUNTO: Trattamento della contrattura capsulare da impianto protesico mammario. Nostra esperienza.

N. SCUDERI, M. MAZZOCCHI, P. FIORAMONTI, F. PALUMBO,
M.I. RIZZO, C. MONARCA, M. G. ONESTI

La più comune complicanza in pazienti sottoposte ad intervento chirurgico di impianto protesico mammario è la contrattura capsulare. Non esiste, attualmente, un trattamento standard efficace per questa complicanza. Lo scopo del presente articolo è illustrare la nostra esperienza sull'uso degli antagonisti dei recettori per i leucotrieni nel trattamento della contrattura capsulare. I risultati mostrano che l'utilizzo di questi farmaci è in grado di ridurre il dolore e la distorsione della mammella in pazienti con un lungo decorso di contrattura capsulare.

SUMMARY: Treatment of the capsular contracture around mammary implants: our experience.

N. SCUDERI, M. MAZZOCCHI, P. FIORAMONTI, F. PALUMBO,
M.I. RIZZO, C. MONARCA, M. G. ONESTI

The most common complication in patients who underwent mammary implant surgery is capsular contracture. Actually, there is no standard effective treatment for this complication. The aim of this article is to show our experience about LTRAs (leukotriene receptor antagonists) for the treatment of the capsular contracture. The findings indicate that these drugs may reduce pain and breast capsule distortion for patients with long-standing contracture.

KEY WORDS: Protesi mammaria - Contrattura capsulare - Farmaci antagonisti dei recettori leucotrieni.
Mammary implant - Capsular contracture - Leukotriene receptor antagonist drugs.

Premessa

Negli ultimi anni, gli impianti protesici mammari hanno notevolmente migliorato il risultato degli interventi di mastoplastica additiva sia di tipo estetico che ricostruttivo. Purtroppo tale procedura chirurgica non è scevra da complicanze. La più frequente è la contrattura capsulare, che è anche principale causa di insoddisfazione dopo intervento di mastoplastica additiva sia per la paziente che per il chirurgo plastico (1).

Nonostante l'eziologia sia ancora sconosciuta e probabilmente multifattoriale, la contrattura capsulare sembra essere evocata dall'introduzione del corpo estraneo all'interno dell'organismo, che innesca una reazione

infiammatoria cronica, dando luogo alla formazione di tessuto fibroso (2). Nella letteratura internazionale l'incidenza della contrattura capsulare oscilla tra lo 0.5% e il 30% (3-5), questo perché la valutazione viene affidata in massima parte all'esperienza del chirurgo (6).

Abitualmente la contrattura capsulare viene classificata mediante la scala di Baker, che assegna un valore variabile da 1 a 4 in base a dei parametri basati sull'ispezione e sulla palpazione. Naturalmente questo tipo di classificazione incorre nel grosso limite di essere operatore-dipendente perché affidata all'interpretazione soggettiva dell'esaminatore. Nel nostro studio ci siamo affidati sia alla classificazione di Baker che all'*Anton Paar Mammocompliance System*, uno strumento che permette di ottenere dei valori di compressibilità della protesi oggettivi e riproducibili. Tale sistema fornisce dei valori numerici con una scala molto più ampia rispetto ai 4 gradi della classificazione di Baker, permettendoci di valutare significativamente anche piccole modificazioni della contrattura capsulare.

Il trattamento della contrattura capsulare può essere chirurgico o farmacologico. Il trattamento chirurgico prevede capsulotomia e capsulectomia con riposizionamento di protesi. Il trattamento farmacologico include infiltrazioni intracapsulari di steroidi e antibiotici. Il tasso di successo per entrambi i tipi di trattamento è variabile (3).

Da qualche anno, presso il nostro Dipartimento di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, utilizziamo gli antagonisti dei recettori per i leucotrieni, farmaci normalmente utilizzati nel trattamento dei pazienti asmatici, come agenti regressivi per la contrattura capsulare (1). Riportiamo di seguito la nostra esperienza clinica.

Pazienti e metodi

Nel periodo compreso tra gennaio 2005 e ottobre 2006 (21 mesi) è stato condotto, presso il nostro Dipartimento, uno studio sugli effetti di zafirlukast, un antagonista dei recettori per i leucotrieni, in donne con contrattura capsulare da impianto protesico mammario. A tal fine sono state reclutate pazienti protesizzate di età compresa tra i 23 ed i 55 anni. In totale abbiamo arruolato 120 pazienti di sesso femminile in cui erano state impiantate 216 protesi (Tab. 1). L'età delle pazienti variava dai 23 ai 55 anni (media: 38 anni e sei mesi; mediana: 33 anni). Il tempo trascorso dall'impianto delle protesi variava da 7 mesi a 3 anni e 5 mesi (media: 1 anno e 4 mesi; mediana: 1 anno e 1 mese).

Le pazienti sono state divise in due gruppi ciascuno composto da 60 soggetti: alle pazienti del gruppo A veniva somministrato per os zafirlukast 20 mg due volte al giorno per 6 mesi; alle pazienti del gruppo B veniva somministrato, con la medesima posologia, un placebo vitaminico.

Per la valutazione della contrattura capsulare si è fatto ricorso alla classificazione di Baker (4 gradi di gravità in ordine crescente, valutando ispezione, palpazione e consistenza della mammella) e all'*Anton Paar Mammapliance System*, che misura la compliance mammaria, mediante due sensori quando viene applicata una forza compresa tra 0,5 e 15 N.

Le pazienti sono state valutate al momento della prima somministrazione (T0) e poi ogni mese (T1, T2, T3, T4, T5) così come alla fine dello studio (T6), utilizzando l'*Anton Paar Mammapliance System*; altri tre chirurghi hanno poi valutato individualmente lo stato di contrattura capsulare della mammelle negli stessi intervalli temporali utilizzando però la classificazione di Baker. In questo modo è stato possibile confrontare i risultati ottenuti con le due metodiche.

I valori di contrattura ottenuti ad ogni controllo sono stati comparati sia con quelli precedenti e successivi all'interno dello stesso gruppo che con quelli dell'altro gruppo. I valori T0 e T6 in ogni gruppo sono stati comparati usando lo Student's t test per gruppi accoppiati. Successivamente le differenze tra i valori di T0 e T6 in ogni mammella impiantata sono stati comparati tra gruppo A e gruppo B usando lo Student's t test per gruppi indipendenti. Erano considerati significativi valori di p inferiori a 0,05.

Risultati

Valutando le medie, con il 95% di intervallo di confidenza, in differenti momenti (da T0 a T6), si è

TABELLA 1 - INTERVENTI CHIRURGICI, PAZIENTI E IMPIANTI.

Interventi	Pazienti	Impianti mammari
Mastoplastica additiva	48	96
Riposizionamento dopo aumento mammario	24	48
Ricostruzione mammaria	30	36
Ricostruzione mammaria con aumento controlaterale	18	36
Totale	120	216

dimostrato che al tempo T0 i due gruppi mostravano risultati sovrapponibili, mentre nel corso del trattamento le medie tendevano a differenziarsi con valori meno vantaggiosi per il gruppo B. Dai nostri risultati, le pazienti del gruppo B non hanno subito modificazioni degne di nota, mentre nelle pazienti del gruppo A si è evidenziata un'ottima risposta al trattamento con lo zafirlukast osservando una riduzione della contrattura mammaria del 7,69% dopo il primo mese, del 16,78% dopo 3 mesi e del 24,01% dopo 6 mesi.

Al contrario, la riduzione nella compliance mammaria nelle pazienti che hanno assunto vitamina E seguito il massaggio della mammella ed esercizi di movimento dell'impianto (gruppo B) è stata minore. La riduzione osservata in questo gruppo era 0.0031% dopo un mese, 0.95% dopo tre mesi e 2.10% dopo sei mesi e non è statisticamente significativa (Tab. 2).

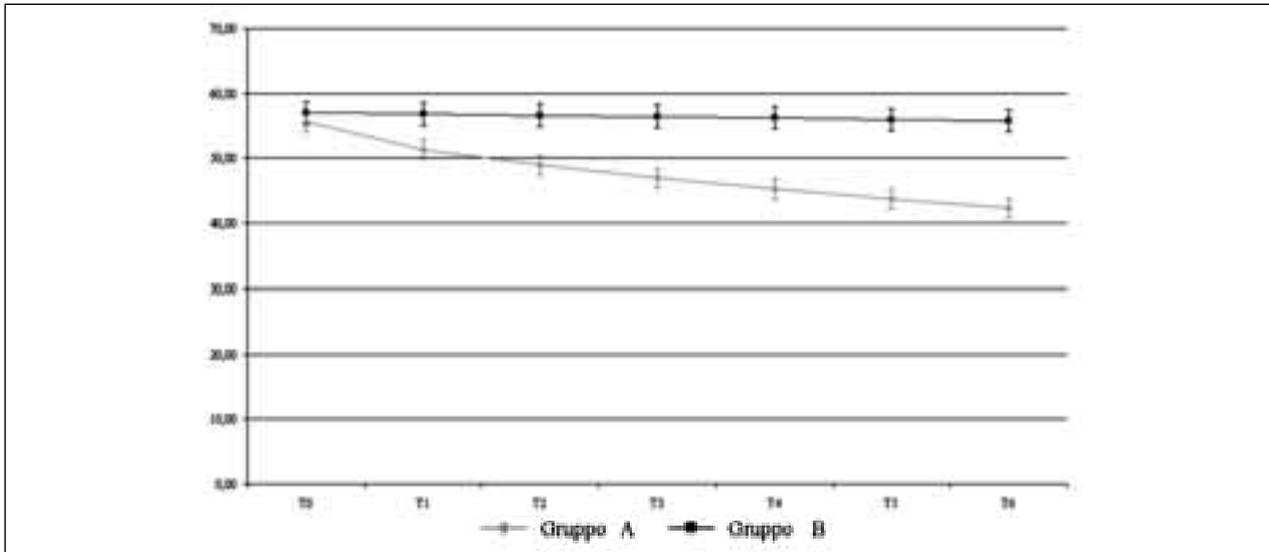
Abbiamo inoltre osservato che i farmaci antagonisti dei recettori per i leucotrieni riducono il dolore e la distorsione mammaria determinati dalla contrattura capsulare. Un altro dato rilevante è che la riduzione del valore nella compliance mammaria è inversamente proporzionale al tempo trascorso dallo sviluppo della contrattura capsulare. Più la contrattura è recente e maggiore è l'efficacia del farmaco.

Non è stata registrata alcuna reazione avversa al farmaco, in particolare nessuna paziente ha segnalato emicrania o nausea.

Discussione

La più comune complicanza dopo mastoplastica additiva con impianto protesico è la contrattura capsulare, per la quale è generalmente richiesto un intervento chirurgico di rimozione della protesi, poiché non esiste, attualmente, un trattamento standard efficace. La contrattura capsulare è certamente risultante da un processo multifattoriale, ma è riconosciuto che il comune denominatore nei trattamenti di successo è rappresentato dal controllo del processo infiammatorio (1-3).

TABELLA 2 - NEL GRAFICO LA LINEA NERA RAPPRESENTA LA CONGIUNZIONE TRA LE MEDIE RILEVATE NEL GRUPPO B, LA LINEA CHIARA QUELLA DEL GRUPPO A. MENTRE ALL'INIZIO SONO PRATICAMENTE SOVRAPPONIBILI, CON IL PASSARE DEL TEMPO SI EVIDENZIA L'EFFETTO DEL FARMACO NEL GRUPPO A IN CUI LE PAZIENTI TENDONO AD AVERE VALORI DI COMPLIANCE PIÙ BASSI, CIOÈ UNA CONTRATTURA CAPSULARE MINORE.



Il razionale dell'utilizzo degli antagonisti dei recettori per i leucotrieni nella regressione della contrattura capsulare mammaria si fonda sul fatto che questi farmaci bloccano gli effetti dei cisteinil-leucotrieni, potenti mediatori proinfiammatori derivati dall'acido arachidonico e interagenti con due differenti recettori: Cys-LT1 e Cys-LT2. Attraverso la competizione per il recettore Cys-LT1, i farmaci antagonisti dei recettori per i leucotrieni (quali montelukast, zafirlukast, pranlukast) bloccano gli effetti proinfiammatori e alleviano la sintomatologia di molte malattie croniche (asma bronchiale, rinite allergica, orticaria cronica, dermatiti atopiche, poliposi nasale, patologie croniche dei seni paranasali, mastocitosi sistemiche, fibrosi cistica, pancreatiti, vulvovaginiti, cistiti eosinofile, aterosclerosi, contrattura capsulare), come dimostrato da recenti studi e case reports (4). L'uso di zafirlukast, inibitore leucotrienoico impiegato con successo nel trattamento nell'asma (5), viene riportato per il trattamento della contrattura capsulare già nel 2002 con buoni risultati. Bastos documenta che lo zafirlukast riduce l'incidenza dei fattori diretti e indiretti connessi con la contrattura capsulare: minor numero di vasi, capsule più sottili, minore densità del collagene, minor numero di mastociti ed eosinofili. (6). Twaites, peraltro, dimostra in un recente studio come zafirlukast sia un farmaco generalmente ben tollerato e poco associato ad eventi avversi (7).

Come detto, alla base della contrattura capsulare esiste un'eccessiva risposta infiammatoria, in cui un ruolo chiave è svolto da specifiche cellule, come il macrofago e la mastcellula. Abbiamo inoltre osservato che

i miofibroblasti sono causa dell'eccesso di produzione di collagene e della deposizione di matrice extracellulare e l'uso degli LTRAs (leukotriene receptor antagonists) è in grado di inibire l'attività dei miofibroblasti, la proliferazione dei fibroblasti e la deposizione di collagene (1).

Conclusioni

Oggi il trattamento della contrattura capsulare è essenzialmente chirurgico e consiste nella capsulotomia o capsulectomia con sostituzione della protesi, ma è gravato da un alto tasso di recidiva. Il nostro studio suggerisce che lo zafirlukast può effettivamente ridurre la distorsione capsulare e la sofferenza mammaria senza dover ricorrere al bisturi, e contemporaneamente le spese di gestione della paziente, evitando a quest'ultima un nuovo intervento chirurgico.

I nostri risultati suggeriscono che la contrattura capsulare risponde favorevolmente al trattamento con zafirlukast. Pertanto, possiamo concludere che l'utilizzo di farmaci antagonisti dei recettori per i leucotrieni è realmente efficace nel trattamento della contrattura capsulare.

A conferma di ciò, sono stati avviati studi più lunghi di follow-up per determinare gli effetti a lungo termine di zafirlukast anche come farmaco per la profilassi di tale complicanza. Infine, ci proponiamo di indagare quanto persistano gli effetti dello zafirlukast dopo che le pazienti ne abbiano interrotto l'assunzione.

Bibliografia

1. Scuderi N, Mazzocchi M, Rubino C. Effects of zafirlukast on capsular contracture: controlled study measuring the mammary compliance. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007; 20(3):577-84.
 2. Embrey M, Adams EE, Cunningham B, Peters W, Young VL, Carlo GL. A review of the literature on the etiology of capsular contracture and a pilot study to determine the outcome of capsular contracture interventions. *Aesthetic Plast Surg* 1999;23(3):197-206.
 3. Scuderi N, Mazzocchi M, Fioramonti P, Bistoni G. The effects of zafirlukast on capsular contracture: preliminary report. *Aesthetic Plast Surg* 2006;30(5):513-20.
 4. Riccioni G, Bucciarelli T, Mancini B, Di Ilio C, D'Orazio N. Antileukotriene drugs: clinical application, effectiveness and safety. *Curr Med Chem* 2007;14(18):1966-77.
 5. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999; 353(9146):57-62. Comment in: *Lancet* 1999;353(9158): 1102.
 6. Bastos EM, Neto MS, Alves MT, Garcia EB, Santos RA, Heink T, Pereira JB, Ferreira LM. Histologic analysis of zafirlukast's effect on capsule formation around silicone implants. *Aesthetic Plast Surg* 2007;31(5):559-65.
 7. Twaites BR, Wilton LV, Shakir SA. Safety of zafirlukast: results of a postmarketing surveillance study on 7976 patients in England. *Drug Saf* 2007;30(5):419-29.
-