

# Edema osseo subcondrale del ginocchio: un approccio terapeutico integrato

## *Subchondral bone marrow edema in the knee: a combined therapeutic approach*

Luca Andriolo<sup>1</sup>, Giuseppe Filardo<sup>2</sup>, Stefano Zaffagnini<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 2<sup>a</sup> Clinica Ortopedica e Traumatologica, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna; <sup>2</sup> Applied and Translational Research Center (ATRC), IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

### Riassunto

L'edema osseo subcondrale è un'alterazione dell'intensità di segnale del midollo osseo alla Risonanza Magnetica (RM), e si può associare a diversi quadri eziologici, tra cui l'osteoartrite di ginocchio. Prendendo spunto da un caso clinico di un paziente di 55 anni con comparsa di gonalgia acuta in assenza di trauma specifico, e con riscontro alla RM di un quadro di importante edema osseo al condilo femorale mediale, viene presentato un approccio terapeutico integrato all'edema osseo subcondrale. La combinazione di riduzione del carico sull'arto affetto, di un ciclo di acido neridronico per via intramuscolare, e di campi elettromagnetici pulsati a bassa frequenza si è mostrato efficace nella risoluzione della sintomatologia e dell'edema alla RM di controllo. Sono necessari trial clinici di più elevato livello per confermare e comprendere la reale efficacia di questo approccio terapeutico integrato per il trattamento dell'edema osseo del ginocchio.

**Parole chiave:** edema osseo, ginocchio, acido neridronico

### Summary

*Subchondral bone marrow edema is defined as an alteration in the signal intensity of the bone marrow on Magnetic Resonance Imaging (MRI), and can be associated with several etiological frameworks, including knee osteoarthritis. Based on a case report of a 55-year-old patient presenting with acute knee pain without a specific trauma, and with significant medial femoral condyle bone marrow edema at MRI, a combined therapeutic approach to subchondral bone edema is presented. The combination of reduced weight-bearing on the affected limb, a cycle of intramuscular neridronate, and low frequency pulsed electromagnetic fields, was effective in resolving symptomatology and edema at subsequent MRI. Higher level clinical trials are needed to confirm and understand the real effectiveness of this combined therapeutic approach to treat bone marrow edema in the knee.*

**Key words:** bone marrow edema, knee, neridronate

Ricevuto: 22 febbraio 2023

Accettato: 11 aprile 2023

### Corrispondenza

Luca Andriolo

IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli

E-mail: luca.andriolo@ior.it

### Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

**Come citare questo articolo:** Andriolo L,

Filardo G, Zaffagnini S. Edema osseo subcondrale

del ginocchio: un approccio terapeutico integrato

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia

2023;49:45-49; [https://doi.org/10.32050/0390-](https://doi.org/10.32050/0390-0134-N260)

0134-N260

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

## Introduzione

L'edema osseo subcondrale è definito come un'alterazione dell'intensità di segnale del midollo osseo alla Risonanza Magnetica (RM), con un segnale elevato nelle sequenze *fluid-sensitive* (*T2/proton density con fat suppression e short tau inversion recovery* [STIR]) con o senza un basso segnale T1WI<sup>1</sup>. Esso rappresenta

un frequente riscontro nei pazienti con dolore al ginocchio, ma la stessa alterazione può essere indicativa di diversi quadri clinici che da un punto di vista istologico possono corrispondere a vero edema, ma anche a necrosi trabecolare, cisti, fibrosi e frammenti cartilaginei. È stato quindi proposto di utilizzare al posto del termine “edema osseo” (*bone marrow edema* in inglese) il termine *bone marrow lesions* (BML), per meglio rappresentare la natura eterogenea di queste alterazioni di segnale. Per semplicità, nelle seguenti pagine useremo questi termini come sinonimi <sup>1</sup>. I diversi tipi di edema osseo subcondrale da un punto di vista clinico <sup>2</sup> possono essere classificati per eziologia in: lesioni traumatiche subcondrali, edema osseo post-chirurgico, edema osseo associato ad osteoartrite (OA), fratture da insufficienza subcondrali (SIFK), necrosi ossea. Ognuno di questi tipi avrà una specifica storia clinica, un peculiare quadro alla RM, una storia naturale differente e in ultimo anche una diversa risposta ai trattamenti. L'edema osseo, infatti, rappresenta tuttora una sfida per l'ortopedico, da un punto di vista terapeutico ma anche diagnostico, venendo spesso confuso con altre problematiche di tipo articolare, nonché prognostico, con ancora poche conoscenze sui fattori che ne possano determinare la risoluzione o progressione. Ciononostante, abbiamo a disposizione diversi approcci terapeutici per trattare il paziente che si presenta con questa problematica. Prendendo spunto da un caso clinico, andiamo a descrivere una proposta di approccio terapeutico integrato per il trattamento di un edema osseo doloroso legato a un quadro di OA.

## Presentazione e storia clinica

Un paziente maschio di 55 anni si presenta ad una visita ambulatoriale lamentando una gonalgia sinistra insorta acutamente da 2 mesi. Il paziente, impiegato di professione, non sportivo, normopeso, con l'hobby del giardinaggio, riferisce l'insorgenza del dolore a un giorno specifico, al rientro dall'attività nell'orto, ma senza riferire un trauma specifico. Il paziente descrive il dolore come acuto, presente durante il carico e soprattutto a ginocchio flesso, ma presente anche di notte, caratteristica da tenere sempre presente per il sospetto diagnostico.

Un primo approccio terapeutico empirico da parte del curante con terapia anti-infiammatoria non steroidea per os per una settimana non ha portato ad un significativo miglioramento. È stata quindi eseguita un'infiltrazione intra-articolare di anestetico locale e steroide (lidocaina + metilprednisolone acetato), anche in questo caso ottenendo un'insufficiente risposta dal punto di vista sintomatologico. La scarsa risposta alla terapia infiltrativa con cortisonico, come anche la limitata efficacia degli anti-infiammatori non

steroidi per os, sono altri elementi di frequente riscontro nel dolore causato da edema osseo, e andrebbero considerati per la puntuale esecuzione dei corretti esami radiologici (RM) che permetterebbero di confermare il sospetto diagnostico.

Nel caso in oggetto, dopo l'esecuzione di esami di primo livello, con un referto ecografico che evidenzia un versamento sovrarotuleo di modesta entità e radiografie del ginocchio sotto carico che documentano un quadro di iniziale OA (grado 2 secondo la classificazione di Kellgren-Lawrence) con iniziale restringimento della emirima mediale e piccoli osteofiti (Fig. 1), il curante ha indirizzato il paziente per un parere specialistico prescrivendo una RM. Clinicamente il paziente si presenta con evidente zoppia di fuga, gli arti inferiori normoallineati, il ginocchio lievemente tumefatto, con ROM completo con dolore ai massimi gradi di flessione, non instabilità legamentosa, dolore alla digitopressione a livello delle emirime interna ed esterna,



Figura 1. Radiografia basale del ginocchio sotto carico.

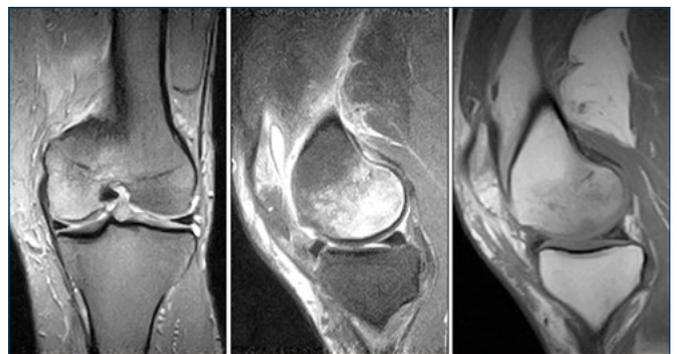


Figura 2. RM basale a basso campo, che evidenzia un esteso edema a livello del CFM.

dolore acuto alla digitopressione a livello del profilo osseo del condilo femorale mediale (CFM).

Alla RM, eseguita a basso campo senza le specifiche sequenze, si visualizza un quadro di esteso edema osseo coinvolgente una ampia porzione del CFM posteriore con alterazioni condro-subcondrali della porzione articolare sovrastante, in assenza di lesioni meniscali e ligamentose (Fig. 2).

## Trattamento ed esiti

Si procede quindi con la prescrizione di un approccio terapeutico integrato con:

- carico parziale per 15 giorni e poi progressivo fino a completo per ulteriori 15 giorni;
- acido neridronico 25 mg 1 fl IM per 4 giorni (da lunedì a giovedì, con sospensione da venerdì a domenica) per 4 settimane (può dare dolori simil-influenzali nei primi giorni di terapia);
- paracetamolo 1000 mg 1 cp/die per 3 giorni, se analgesia insufficiente diclofenac 150 mg 1 cp/die per 5 giorni;
- supplementazione con colecalciferolo 2000 UI 1 cp/die per 30 giorni;
- campi elettromagnetici pulsati a bassa frequenza 6 ore al dì per 40 giorni;
- nuova RM da portare a visita di controllo dopo tre mesi.

Questi trattamenti hanno mostrato la loro efficacia in quadri caratterizzati da edema osseo e OA in diversi studi clinici.

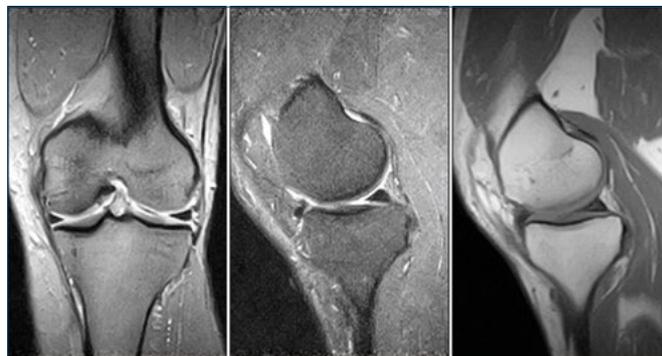
Attualmente l'utilizzo di acido neridronico intramuscolo per il trattamento dell'edema osseo da OA è considerato off-label, in quanto in scheda tecnica le indicazioni comprendono osteogenesi imperfetta, malattia ossea di Paget e algodistrofia, sindrome caratterizzata da edema osseo che ha mostrato risultati positivi in seguito a trattamento intramuscolare con neridronato, ma non l'OA<sup>3</sup>. L'utilizzo off-label del farmaco va sempre condiviso con il paziente, e soppesato alla luce dell'ottimo profilo di sicurezza e degli studi clinici che supportano i risultati clinici in questa tipologia di pazienti<sup>4</sup>. In particolare, Varenna e colleghi hanno condotto uno studio randomizzato in doppio cieco su 64 pazienti affetti da OA di ginocchio con BML e trattati con 4 infusioni endovena di neridronato oppure con placebo. A 50 giorni di follow-up, i pazienti trattati con neridronato riportavano un miglioramento significativo negli score clinici rispetto ai pazienti trattati con placebo, e questi risultati venivano poi confermati anche a un anno di follow-up<sup>5</sup>.

Un aspetto importante del quale va informato il paziente è il dolore durante il trattamento. Gli effetti collaterali possibili riguardano infatti un aumento della temperatu-

ra corporea e una sindrome simil influenzale con febbre, malessere, brividi e dolori alle ossa e/o ai muscoli. Benché i sintomi tendano a scomparire nel giro di poche ore o giorni, è nostra prassi consigliare, per i soli primi tre giorni di somministrazione del neridronato, una terapia preventiva con Paracetamolo, da abbinare con un FANS se analgesia insufficiente e se non presenti controindicazioni. Riguardo la supplementazione con Vitamina D, non ci sono ancora evidenze specifiche per l'edema osseo e l'OA. Tuttavia, la dimostrazione che nell'osteoporosi l'efficacia del bisfosfonato richiede la somministrazione di concentrazioni adeguate di vitamina D<sup>6</sup>, giustificano la supplementazione di Vitamina D anche in caso di edema osseo e OA.

Per quanto riguarda i campi elettromagnetici pulsati, uno studio condotto da Marcheggiani Muccioli e colleghi<sup>7</sup> ha analizzato 28 pazienti affetti da una osteonecrosi spontanea del ginocchio di grado 1 secondo Koshino (BML alla RM in assenza di alterazione alle radiografie) trattati con campi elettromagnetici pulsati a bassa frequenza. Pur con il limite della mancanza di un gruppo controllo, gli autori riportavano un miglioramento clinico e alla RM a 2 anni di follow-up, con un tasso di fallimenti del 14,3% e l'assenza di effetti avversi. I campi elettromagnetici pulsati sono stati utilizzati anche in altre condizioni cliniche, come ad esempio per il trattamento di 6 pazienti affetti da edema osseo del piede, dove Martinelli e colleghi riportavano che la riduzione dell'area di edema osseo era associata anche a un significativo miglioramento del dolore a 3 mesi dall'inizio del trattamento<sup>8</sup>.

Tornando al nostro paziente, alla visita di controllo ad un mese riferisce un importante miglioramento sintomatologico iniziato durante la terapia intramuscolo con acido neridronico. Il paziente ha confermato gli effetti collaterali legati alla terapia intramuscolo, nello specifico una sintomatologia simil-influenzale solo parzialmente responsiva al



**Figura 3.** RM a basso campo a 3 mesi di follow-up, che documenta una completa risoluzione dell'edema osseo subcondrale.

Paracetamolo che ha beneficiato della terapia con FANS per 5 giorni (diclofenac 150 mg). Al successivo controllo con RM eseguita tre mesi dopo l'inizio delle terapie, l'edema risulta completamente scomparso (Fig. 3) e il paziente riferisce una completa risoluzione del dolore e un completo recupero funzionale.

Alcune considerazioni a corollario di questo caso. Il paziente in oggetto si è presentato alla nostra attenzione con RM già eseguita, ma spesso ciò non avviene. In casi di forte sospetto clinico è quindi importante eseguire una RM tempestiva per evitare che un ritardato trattamento possa essere prognosticamente negativo e procedere eventualmente ad un appropriato approccio terapeutico integrato. Un'altra terapia conservativa che può essere presa in considerazione in quadri di osteonecrosi più avanzati o refrattari ai trattamenti descritti è l'ossigenoterapia iperbarica. Maggiormente studiata per l'osteonecrosi avascolare della testa del femore, ha dimostrato risultati promettenti anche per l'osteonecrosi dei condili femorali, con un miglioramento sintomatologico nell'86% dei pazienti analizzati in uno studio retrospettivo<sup>9</sup>.

In questo caso la risoluzione della sintomatologia del paziente con la scomparsa dell'edema alla RM non ha reso necessari ulteriori trattamenti. In altri casi dove la risoluzione dell'edema non è completa e la sintomatologia persistente, il successivo step di trattamento potrebbe essere rappresentato da un intervento mini-invasivo, i cui risultati sono stati recentemente pubblicati e che è ancora oggetto di studi specifici<sup>10-11</sup>, che consiste nel trattamento subcondrale della patologia tramite concentrato midollare autologo prelevato preferibilmente dalla cresta iliaca anteriore<sup>12</sup>.

## Conclusioni

Il primo step per un corretto approccio all'edema osseo subcondrale è una corretta diagnosi, da effettuarsi con un esame di RM previo un sospetto clinico. È importante tenere presente che non tutti i tipi di edema osseo sono uguali, avendo diverse manifestazioni cliniche, diverse evoluzioni e diverse risposte ai trattamenti. Stiamo scoprendo con i più recenti studi quali sono i fattori prognostici della lesione e del paziente che si correlano con un esito favorevole dei trattamenti che abbiamo a disposizione. Questa sempre maggiore comprensione delle BML subcondrali ci permetterà in futuro di personalizzare le strategie terapeutiche per ottenere i migliori risultati, soprattutto nell'ambito delle BML legate all'OA e delle SIFK, dove l'obiettivo è prevenire una degenerazione del quadro che potrebbe in ultimo portare a una sostituzione protesica. Allo stato attuale, pur riconoscendo l'ancora non sufficiente evidenza clinica a supporto

di alcuni di questi trattamenti e la necessità di importanti approfondimenti in questa direzione, l'utilizzo di un approccio terapeutico integrato come quello riportato può essere di aiuto per trattare questo tipo di alterazioni ossee subcondrali prima di intraprendere trattamenti chirurgici più invasivi.

## Bibliografia

- 1 Kon E, Ronga M, Filardo G, et al. Bone marrow lesions and subchondral bone pathology of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016;24:1797-1814. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4113-2>
- 2 Marcacci M, Andriolo L, Kon E, et al. Aetiology and pathogenesis of bone marrow lesions and osteonecrosis of the knee. *EFORT Open Rev* 2017;1:219-224. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.1.000044>
- 3 Varenna M, Braga V, Gatti D, et al. Intramuscular neridronate for the treatment of complex regional pain syndrome type 1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2021;13:1759720X211014020. <https://doi.org/10.1177/1759720X211014020>
- 4 Varenna M, Zucchi F, Failoni S, et al. Intravenous neridronate in the treatment of acute painful knee osteoarthritis: a randomized controlled study. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1826-1832. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev123>
- 5 Varenna M, Gatti D, Zucchi F, et al. Long-term efficacy and safety of neridronate treatment in patients with complex regional pain syndrome type 1: a pre-specified, open-label, extension study. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2022;14:1759720X221142274. <https://doi.org/10.1177/1759720X221142274>
- 6 Jing W, Dai Y, Zhu J, et al. Clinical efficacy and safety evaluation of calcitriol combined with bisphosphonates in the therapy of postmenopausal osteoporosis: based on a retrospective cohort study. *Biomed Res Int* 2022;2022:2711938. <https://doi.org/10.1155/2022/2711938>
- 7 Marcheggiani Muccioli GM, Grassi A, Setti S, et al. Conservative treatment of spontaneous osteonecrosis of the knee in the early stage: pulsed electromagnetic fields therapy. *Eur J Radiol* 2013;82:530-537. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.11.011>
- 8 Martinelli N, Bianchi A, Sartorelli E, et al. Treatment of bone marrow edema of the talus with pulsed electromagnetic fields: outcomes in six patients. *J Am Podiatr Med Assoc* 2015;105:27-32. <https://doi.org/10.7547/8750-7315-105.1.27>
- 9 Bosco G, Vezzani G, Enten G, et al. Femoral condylar necrosis: treatment with hyperbaric oxygen therapy. *Arthroplast Today* 2018;4:510-515. <https://doi.org/10.1016/j.artd.2018.02.010>
- 10 Kon E, Boffa A, Andriolo L, et al. Combined subchondral and intra-articular injections of bone marrow aspirate concentrate

provide stable results up to 24 months. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2022 Nov 3. <https://doi.org/10.1007/s00167-022-07195-w>

- <sup>11</sup> Silva S, Andriolo L, Boffa A, et al. Prospective double-blind randomised controlled trial protocol comparing bone marrow aspirate concentrate intra-articular injection combined with subchondral injection versus intra-articular injection alone

for the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *BMJ Open* 2022;12:e062632. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062632>

- <sup>12</sup> Cavallo C, Boffa A, de Girolamo L, et al. Bone marrow aspirate concentrate quality is affected by age and harvest site. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2022 Sep 26. <https://doi.org/10.1007/s00167-022-07153-6>