

## Lesioni litiche ossee non strutturali e perdite ossee post-traumatiche: trattamento con solfato di calcio

### *Non-structural bone lesions and post-traumatic bone loss: calcium sulphate therapy*

M. Manili  
N. Fredella  
A. Vitullo  
C. Della Rocca<sup>1</sup>  
F.S. Santori

#### RIASSUNTO

La versatilità del bio-materiale associata al costante riassorbimento in alcune settimane, indicano che il solfato di calcio rappresenta il materiale di scelta nel riempimento di cavità ossee non sottoposte a carico.

Nella nostra casistica di 18 casi, cavità litiche di notevole diametro, sono state progressivamente riempite di tessuto osseo neoformato contestualmente al progressivo riassorbimento del bio-materiale. Il materiale che inizialmente funge da semplice riempitivo, ed evita che la cavità sia riempita da tessuti molli, successivamente rappresenta la guida su cui il tessuto osseo neoformato si struttura.

A distanza di un anno, sia radiograficamente sia istologicamente, il tessuto osseo neoformato presenta caratteristiche qualitative e quantitative di solidità e densità più che ottimali.

Il solfato di calcio, utilizzato come sostituto osseo, è in grado di promuovere la ricrescita ossea; in aggiunta a questa che è la principale, presenta altre caratteristiche che ne fanno una più che valida alternativa al tessuto osseo autoplastico.

*Parole chiave: solfato di calcio, biomateriali, osteoinduzione, osteolisi*

#### SUMMARY

The versatility of biomaterial in association with reabsorption in few weeks suggests that calcium sulphate is the best material to fill bone cavities.

In our study of 18 cases, bone cavities are progressively filled by new trabecular bone tissue meanwhile the biomaterial is reabsorbed. At the beginning, calcium sulphate is a fill to avoid that soft tissue fills the bone cavity, than it's a guide for forming bone tissue (osteoconduction and induction).

After one year, the new bone appears as the bone around histologically and radiologically.

Calcium sulphate, as a bone substitute, promotes the bone formation; it is reabsorbible without foreign body reaction, so it's a valid alternative to autologous bone chips.

*Key-words: calcium sulphate, biomaterials, osteoinduction, osteolysis*

#### INTRODUZIONE

La necessità di ricostruire e/o riempire una perdita localizzata di sostanza ossea di un

Divisione di Ortopedia  
e Traumatologia, Ospedale  
"S. Pietro Fatebenefratelli", Roma  
<sup>1</sup> Dipartimento di Anatomia  
Patologica, Università  
"La Sapienza", Roma

*Indirizzo per la corrispondenza:*  
Manili Mario, Ospedale "S. Pietro  
Fatebenefratelli", Via Cassia 600,  
00189 Roma.  
Tel. 06-33111112/33582743  
335-6340377

*Ricevuto il 16 aprile 2002  
Accettato il 1 luglio 2002*

segmento scheletrico ha determinato nel tempo la ricerca continua di materiali idonei a tale scopo e più recentemente, si è prediletto lo studio di quelli che favorissero soprattutto la ricrescita del tessuto osseo stesso.

Il “materiale” migliore, da questo punto di vista, è rappresentato dal tessuto osseo autologo in quanto questo è dotato sia di proprietà osteoinduttive sia osteoconduttive in assenza di qualsiasi risposta avversa sia da corpo estraneo che antigenica. Ci sono tuttavia delle situazioni in cui non è vantaggioso o addirittura possibile utilizzare il tessuto osseo autologo. Infatti la necessità di effettuare una seconda incisione è già di per se uno svantaggio; inoltre, sono riportate in Letteratura, diverse complicanze legate proprio alla sede del prelievo come la formazione di ematomi, dolore, infezioni, danni neurovascolari che, ad esempio nel prelievo dalla cresta iliaca, sono rappresentati da lesioni all'arteria glutea superiore e al nervo cutaneo femorale laterale <sup>1</sup>.

Il tessuto osseo omologo e/o eterologo nelle varie forme utilizzabili e disponibili in commercio presenta viceversa esclusivamente funzione osteoconduttive con caratteristiche di riabitazione e di incorporazione con l'osso ospite a lenta evoluzione e soprattutto incomplete <sup>2</sup>.

Tutto questo ha spinto, negli anni, ha sperimentare diverse sostanze con lo scopo di trovare dei sostituti ossei che associassero le proprietà osteoconduttive alla capacità di essere riassorbite completamente in un tempo più o meno lungo e alla completa tollerabilità.

Tra le sostanze osteoconduttive, il solfato di calcio, utilizzato a partire già dal 1923, e attualmente disponibile nella forma cristallina purificata, è stato da noi utilizzato (Osteoset; Wright medichal technology, Arlington, Tennessee) sia per riempire difetti cavitari in chirurgia oncologica sia per perdite di sostanza ossea in traumatologia (Fig. 1).

Lo scopo di questo lavoro è di riportare la nostra esperienza a lungo termine con questo sia in termini di possibilità di riassorbimento completo del materiale che di neoapposizione ossea.

## MATERIALI E METODI

A partire dal 1999 sono stati trattati con Osteoset (Wright medichal technology, Arlington, Tennessee) 18 pazienti di cui 15 in chirurgia oncologica e 3 in ortopedia-traumatologia. In chirurgia oncologica, il solfato di calcio è stato

utilizzato per riempire difetti ossei cavitari dopo svuotamento della lesione.

In 8 casi la lesione è stata di dimensione inferiore a 4 cm, in 6 di dimensioni comprese tra 4 e 8 cm di diametro ed in un caso di 12 cm di diametro medio. In 5 casi sono state utilizzate delle sostanze adiuvanti (fenolo) dopo lo svuotamento e prima del riempimento della cavità.

In traumatologia è stato utilizzato in un caso di frattura del piatto tibiale esterno con notevole affondamento. È stato poi applicato in due casi di revisione di protesi di ginocchio (versante femorale e tibiale) allo scopo di riempire i difetti cavitari.

Tutti i pazienti sono stati valutati con esami radiografici a 1, 3, 6 e 12 mesi dall'intervento.

In due casi di cisti aneurismatica dell'epifisi prossimale di tibia, è stata eseguita una biopsia a cielo chiuso a due mesi dall'intervento di svuotamento e borrhaggio, per escludere recidive locali. In tale occasione, è stata valutata la tipologia del tessuto presente all'interno della cavità, in risposta al materiale applicato mediante studio istologico.

## RISULTATI

Le radiografie eseguite hanno dimostrato un progressivo riempimento del difetto osseo, con contemporaneo e totale riassorbimento del solfato di calcio, in tutti i casi esaminati.

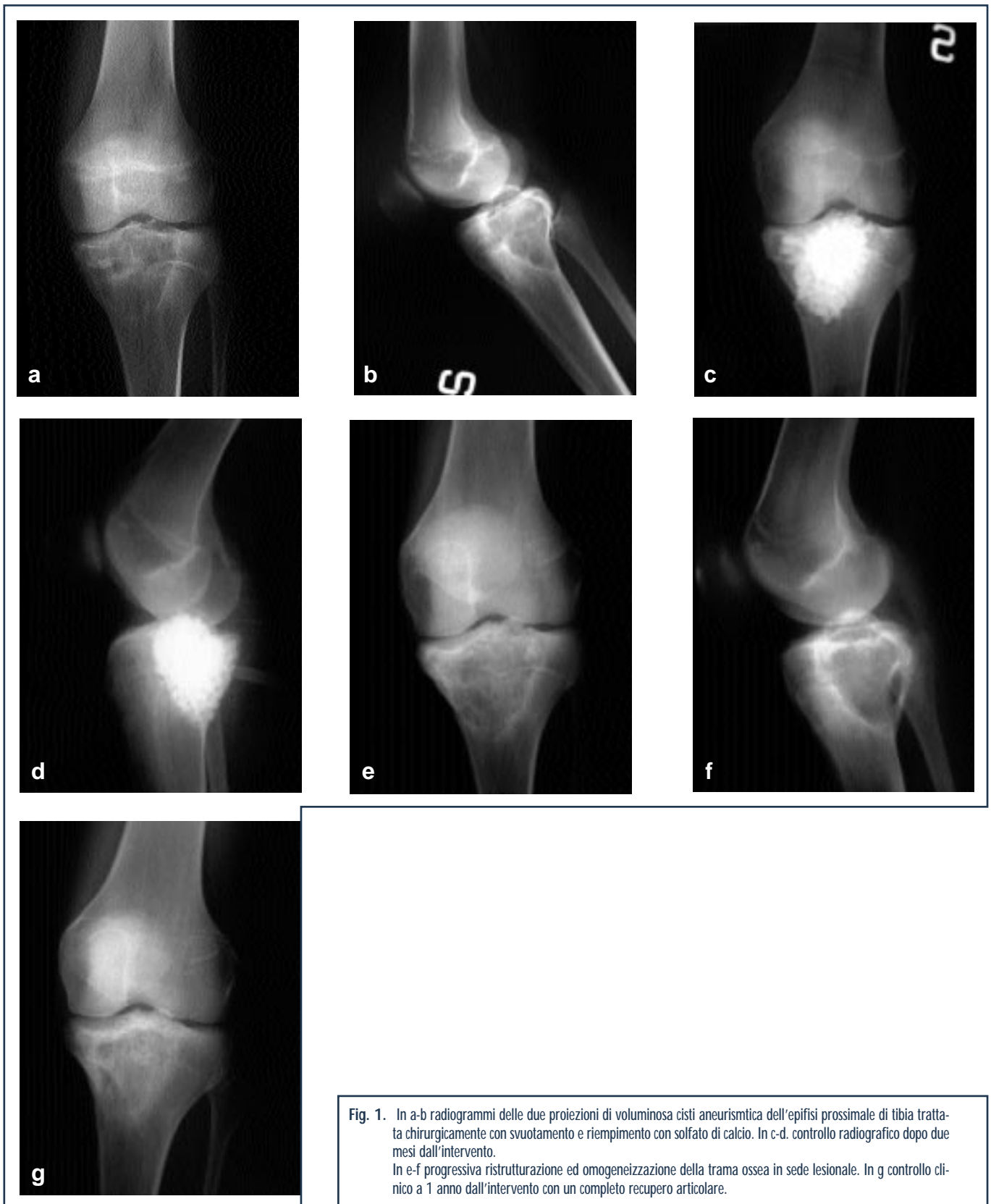
Il tempo medio di riassorbimento è stato di 12 settimane (min. 5 – max 26).

Nei difetti cavitari inferiori a 4 cm il tempo di riassorbimento medio è stato di 6 settimane.

Nei difetti cavitari compresi tra 4 e 8 cm il tempo di riassorbimento medio è stato leggermente più lungo; infatti il riempimento con tessuto neoformato è stato più lento arrivando anche a 3-4 mesi.

Non sono stati riportati casi di infezioni né di reazioni alla sostanza.

In due casi di pazienti affetti da cisti aneurismatica e sottoposti ad intervento di svuotamento e borrhaggio con solfato di calcio, a 9 settimane dall'intervento, è stata eseguita una biopsia a cielo chiuso con carotatore. In entrambi i casi, oltre all'assenza di recidive, è stata evidenziata la presenza contemporanea di residui del solfato di calcio con osteoclasti in fase attiva e soprattutto di ampie zone di tessuto osseo trabecolare neoformato in fase di ossifi-



**Fig. 1.** In a-b radiogrammi delle due proiezioni di voluminosa cisti aneurismica dell'epifisi prossimale di tibia trattata chirurgicamente con svuotamento e riempimento con solfato di calcio. In c-d. controllo radiografico dopo due mesi dall'intervento. In e-f progressiva ristrutturazione ed omogeneizzazione della trama ossea in sede lesionale. In g controllo clinico a 1 anno dall'intervento con un completo recupero articolare.

cazione, caratterizzato da attività cellulari intense in senso neoformativo (Fig. 2).

In un caso di cisti aneurismatica dell'epifisi prossimale di tibia delle dimensioni medie di circa 6 cm, centralmente alla zona di neoformazione ossea si osserva a 2 anni dall'intervento, una zona centrale non ossificata di circa 1 cm. Tutti i pazienti hanno manifestato un recupero funzionale prossimo al 100%. Anche da punto di vista radiografico, nel 90% dei casi a 3-6 mesi si sono osservati quadri con addensamento delle zone litiche molto evidente e con una densità del tessuto osseo neoformato simile a quella del tessuto osseo spongioso.

## DISCUSSIONE

Il problema della ricostruzione ossea, in tutti i settori dell'ortopedia, è praticamente quotidiano. Infatti dopo resezione di una parte di segmento scheletrico per i più svariati motivi, o per il deficit osseo secondario a mobilizzazione protesica (Fig. 3) con riassorbimento intorno all'impianto o per deficit della spongiosa sottostante un piano articolare dopo la sua ricostruzione in traumatologia (Fig. 4), il poter disporre di un materiale in stoccaggio e pronto all'uso per la ricostruzione rappresenta un vantaggio notevole. Questo soprattutto perché il tessuto osseo autologo, pur rappresentando il "gold standard" nel campo della ricostruzione, presenta alcuni svantaggi che limitano il suo utilizzo a casi selezionati e non lo estendono invece ai casi che possiamo definire "routinari". Pertanto l'esigenza di disporre di un materiale riempitivo che potesse essere, anche se con delle limitazioni, alternativo al tessuto osseo ed in particolare a quello autopla-

stico ha spinto vari settori dell'ortopedia alla sperimentazione di vie alternative.

L'utilizzo di materiali alternativi al tessuto osseo per il riempimento di difetti è iniziato moltissimi anni fa nella pratica clinica, e tra questi anche il solfato di calcio nella forma cristallina, non sufficientemente purificata, è stato utilizzato a partire dal 1923.

Tuttavia, tra le varie problematiche emerse in tali percorsi di ricerca, il difetto principale di molti tipi di materiali (es. Ostilit, Idrossiapatite) era rappresentato dalla non riassorbibilità del materiale stesso, che risultava presente nella lesione anche a distanza di molti anni con un aspetto radiografico immutato.

In un periodo più recente, sono stati impiegati nella pratica clinica altri materiali (ad es. Norian) che pur molto validi dal punto di vista della resistenza meccanica e della versatilità di applicazione (applicazione allo stato fluido e successiva solidificazione) hanno dimostrato un processo di riassorbimento estremamente lento o del tutto assente. Pertanto anche con i materiali di più recente introduzione, quello che era il difetto principale del loro capostipite, ovvero la idrossiapatite, continua ad essere il principale punto di critica.

Il solfato di calcio, nelle nostra esperienza e negli studi eseguiti presso altri centri, ha dimostrato viceversa una riassorbibilità pressoché completa in un tempo variabile tra 8 e 16 settimane.

L'importanza nel processo di riassorbimento del materiale applicato è rappresentata dalla possibilità della contemporanea neoapposizione ossea (potenzialità osteoinduttiva dell'ambiente), in concomitanza appunto del riassorbimento del materiale stesso. La non riassorbibilità di un bio-materiale rappresenta quindi un limite evidente nel suo utilizzo.

Ad uno sbilanciamento in tale processo, riassorbimento vs. neoapposizione ossea, sia in un senso che nell'altro, conseguirà, se prevale il riassorbimento del bio-materiale la mancanza di una struttura su cui l'osso neoformato è in grado di strutturarsi (capacità osteoconduttiva) da cui residuerà una cavità dell'osso; al contrario se il riassorbimento è troppo lento o pressoché assente, l'ingombro del

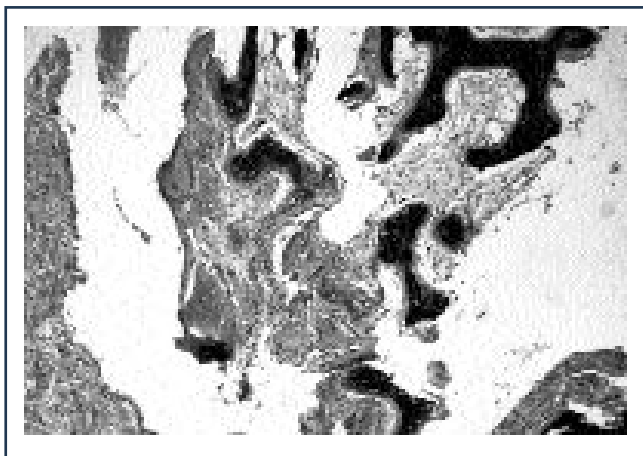


Fig. 2. Esame istologico eseguito su materiale biotico per sospetta recidiva locale di tumore a cellule giganti trattato due mesi prima con svuotamento e riempimento con solfato di calcio. È possibile evidenziare, accanto a zone con sviluppo prevalente di tessuto fibroso, una abbondante reazione osteoproduttiva con tessuto osteoide e tessuto osseo neoformato. Sono inoltre visibili alcune zone ancora occupate da piccoli tralci di tessuto osteoide a diretto contatto col materiale osteoconduttivo.

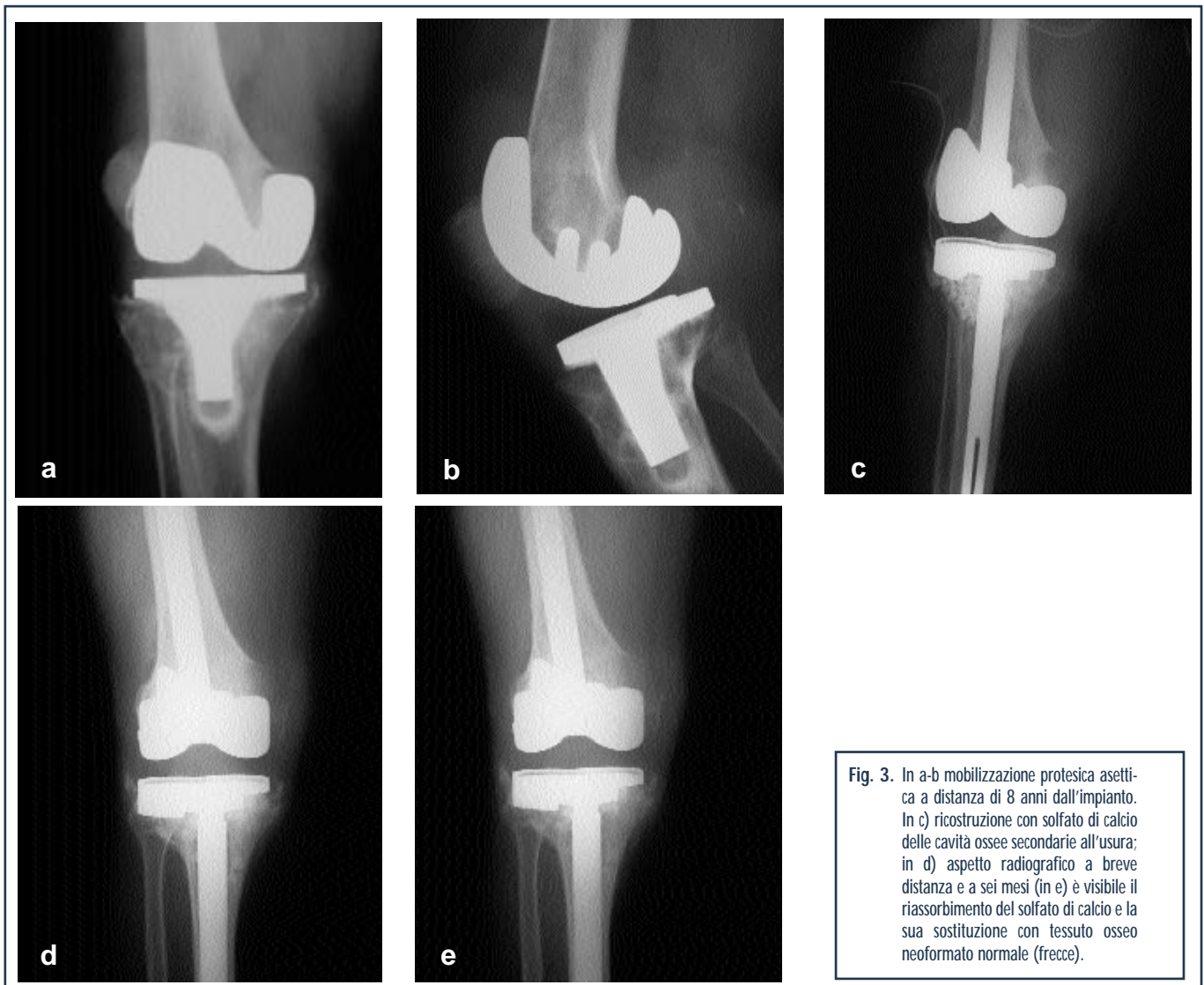


Fig. 3. In a-b mobilizzazione protesica asettica a distanza di 8 anni dall'impianto. In c) ricostruzione con solfato di calcio delle cavità ossee secondarie all'usura; in d) aspetto radiografico a breve distanza e a sei mesi (in e) è visibile il riassorbimento del solfato di calcio e la sua sostituzione con tessuto osseo neoformato normale (freccie).

bio-materiale comporterà la impossibilità del tessuto osseo ad occupare nel tempo quella zona.

Il solfato di calcio, nella forma cristallina purificata oggi disponibile, grazie alla riassorbibilità che procede in senso "centripeto" in tempi compresi tra 4 e 12 settimane, si presenta come il bio-materiale ideale per la ricostruzione ossea di settori non sottoposti a carico.

I risultati sperimentali da noi riportati, in particolare attraverso lo studio dei preparati istologici, in accordo con quanto riportato da Peltier e Jones<sup>3,4</sup>, hanno dimostrato un tasso di riassorbimento osseo simile a quello di neoformazione.

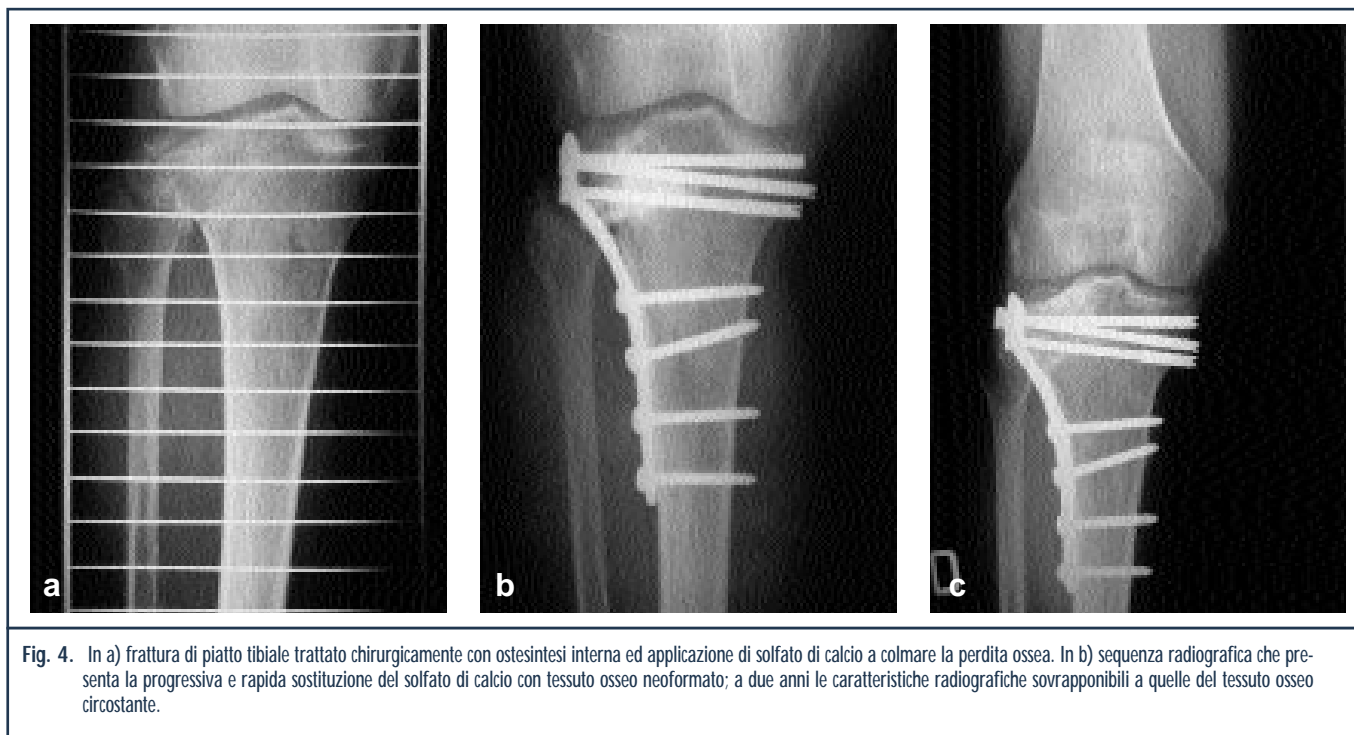
È stata inoltre dimostrata una reazione infiammatoria, nel difetto osseo riempito con solfato di calcio, simile a

quella riscontrata in un normale sito di frattura e non sono mai state evidenziate reazioni da corpo estraneo a dimostrazione della massima tollerabilità dello stesso (Fig. 5).

Il calcio solfato quindi non presenta caratteristiche di osteoinduzione ma rappresenta un valido materiale con caratteristiche osteoconduttive, giacché permette la neoangiogenesi sulla sua superficie e si dimostra un supporto ottimale sia per gli osteoblasti che per gli osteoclasti.

Questo ultimo aspetto è ulteriormente confermato da uno studio di Sidqui<sup>6</sup>, che evidenzia come gli osteoclasti siano in grado di riassorbire completamente il calcio solfato.

Il materiale che inizialmente funge da semplice riempitivo, ed evita che la cavità sia riempita da tessuti molli, suc-



cessivamente rappresenta la guida su cui il tessuto osseo neoformato si struttura.

I vantaggi di questo materiale sono inoltre rappresentati dalla completa tollerabilità, dalla radio-opacità che consente di monitorare il processo di riassorbimento e, aspetto non secondario, dai costi che sono nettamente inferiori rispetto al tessuto osseo sia omologo che eterologo <sup>5</sup>.

I limiti che possono essere individuati, sulla base di quanto riportato in letteratura e della nostra esperienza, sono stanzialmente due:

- scarsa resistenza al carico, per cui non può essere utilizzato quando è necessario dare un supporto meccanico oltre che un riempimento semplice come nelle revisioni protesiche;
- un tempo di riassorbimento che, essendo di pochi mesi, rende questa sostanza non idonea al riempimenti di difetti ossei molto grandi (oltre 12 cm di diametro) <sup>9</sup>.

## CONCLUSIONI

Il solfato di calcio, utilizzato come alternativa al tessuto osseo autoplastico, ritenuto il “gold standard” nelle ricostruzioni dei difetti ossei, si presenta con caratteristiche estremamente versatili nelle varie situazioni patologiche con un comportamento stabile e ripetitivo e fortemente bio-tollerato. Questo ne fa un materiale bio-attivo in grado di competere con gli innesti autoplastici in termini di validità. Rispetto a questi, vi è una disponibilità nella quantità necessaria per affrontare cavità anche estese senza dover eseguire una seconda incisione, una perdita ematica, dolore locale ecc. Rispetto agli innesti ossei eteroplastici, il cui difetto principale è rappresentato dal costo molto elevato per garantire la completa sicurezza del tessuto applicato, presenta completa sostituzione con osseo neoformato e vitale in tempi brevi e ripetitivi.

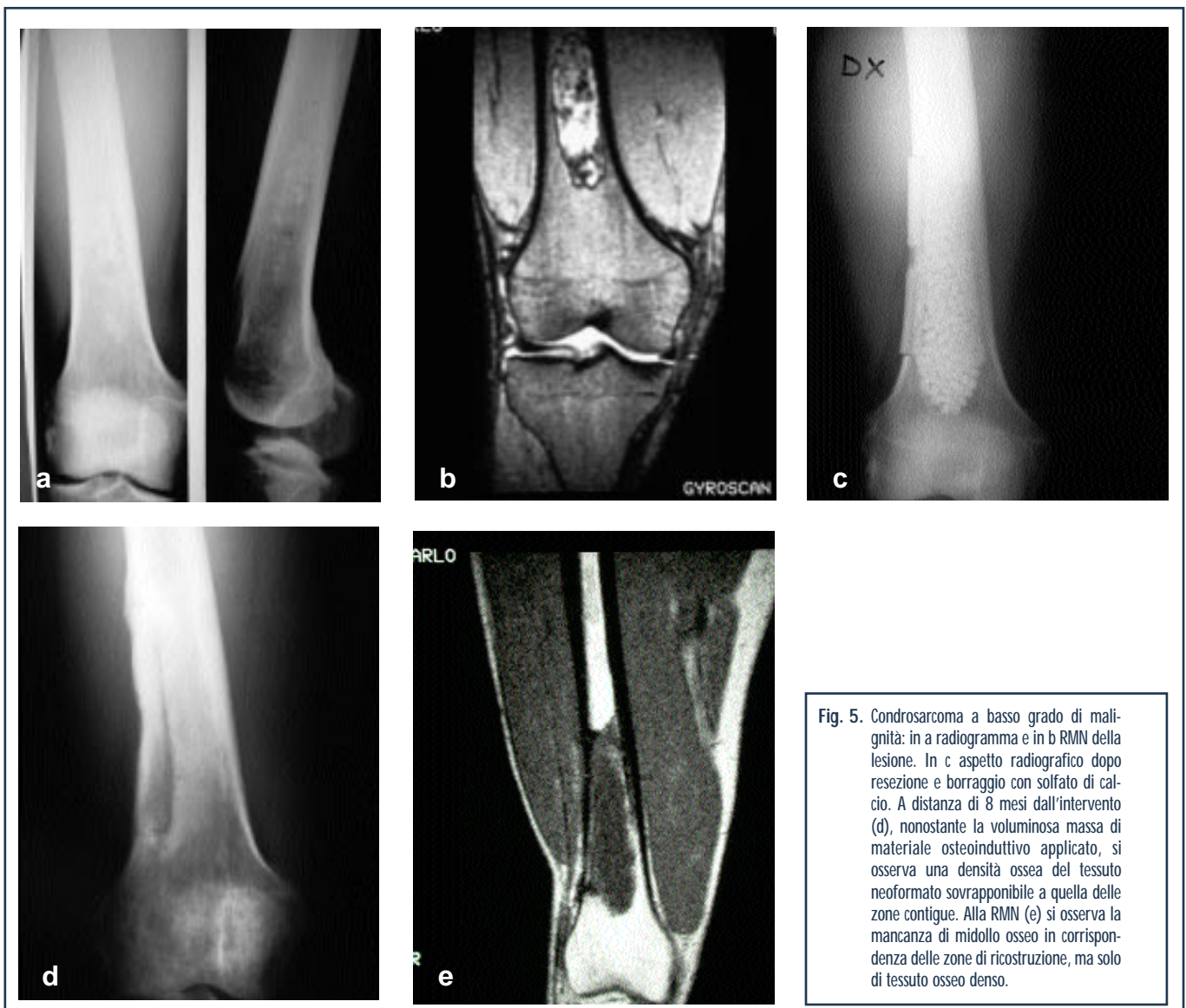


Fig. 5. Condrosarcoma a basso grado di malignità: in a radiogramma e in b RMN della lesione. In c aspetto radiografico dopo resezione e borraggio con solfato di calcio. A distanza di 8 mesi dall'intervento (d), nonostante la voluminosa massa di materiale osteoinduttivo applicato, si osserva una densità ossea del tessuto neoformato sovrapponibile a quella delle zone contigue. Alla RMN (e) si osserva la mancanza di midollo osseo in corrispondenza delle zone di ricostruzione, ma solo di tessuto osseo denso.

Il solfato di calcio ha consentito un recupero funzionale dei pazienti trattati, molto vicino al 100%, con un recupero della lesione ossea (guarigione radiografica) superiore al 90% in tempi anche molto brevi.

La caratteristica a nostro avviso più importante che lo differenzia dagli altri bio-materiali è la completa riassorbi-

bilità in tempi sincroni con la ricostruzione del capitale osseo<sup>10</sup>.

La possibilità di associare la matrice ossea demineralizzata al solfato di calcio, linea di ricerca oggetto di un prossimo lavoro, avvicina ulteriormente le caratteristiche di questo sostituto osseo a quelle del tessuto osseo autoplastico.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Younger EM, Chapman MW. *Morbidity at bone graft donor site*. J Orthop Trauma 1989;3:192-5.
- <sup>2</sup> Damien CJ, Parson JR. *Bone graft and bone graft substitutes. A review of current technology and applications*. J Appl Biomater 1991;2:187-208.
- <sup>3</sup> Peltier LF, Jones RH. *Treatment of unicameral bone cysts by curettage and packing with plaster of Paris pellets*. J Bone Joint Surg 1978;60A:820-2.
- <sup>4</sup> Peltier LF, Speer DF. *Calcium sulfate*. In: Habal MB, Reddi AR, eds. *Bone Graft and Bone Substitutes*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co 1993:243-51.
- <sup>5</sup> Murphy MD, Satoris DJ, Bramble JM. *Radiographic assessment of bone grafts*. In: Habal MB, Reddi AR, eds. *Bone Graft and Bone Substitutes*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co 1993:9-36.
- <sup>6</sup> Sidqui M, Collin P, Vitte C, Forest N. *Osteoblast adherence and resorption activity of isolated osteoclasts on calcium sulfate hemihydrate*. Biomaterials 1995;16:1327-32.
- <sup>7</sup> Gitelis S, Piasecki P, Turner T, Haggard W, Charters J, Urban R. *Use of Calcium Sulfate-based bone graft substitute for benign bone lesions*. Orthopedics 2001;24:162-6.
- <sup>8</sup> Turner TM, Urban RM, Gitelis S, Kuo KN, Andersson GB. *Radiographic and histologic assessment of calcium sulfate in experimental animal models and clinical use as a resorbable bone-graft substitute, a bone graft expander, and a method for local antibiotic delivery*. J Bone Joint Surg 2001;83A(Suppl.2-1):8-18.
- <sup>9</sup> Kelly CM, Wilkins RM, Gitelis S, Hartjen C, Watson JT, Kim PT. *The use of a surgical grade of calcium sulfate as a bone graft substitute: results of a multicenter trial*. Clin Orthop 2001;328:42-50.
- <sup>10</sup> Mirzayan R, Panossian V, Avedian R, Forrester DM, Menendez LR. *The use of calcium sulfate in the treatment of benign bone lesions*. J Bone Joint Surg 2001;83A:355-8.