

## Chirurgia ortopedica e qualità dell'osso

G. Iolascon  
 M. Bevilacqua  
 A. Matina  
 B. Misaggi  
 O. Moreschini  
 L. Moro  
 G. Pedicelli  
 L. Pietrogrande  
 G. Resmini  
 U. Tarantino  
 C. Trevisan  
 C. Verdoia  
 G. Guida

### RIASSUNTO

L'osteoporosi è causa di un numero sempre maggiore di fratture da fragilità che richiedono un impegno crescente del chirurgo ortopedico. Un osso quantitativamente, ma soprattutto qualitativamente alterato può condizionare il successo di un intervento chirurgico sia per frattura (osteosintesi, protesi) sia in chirurgia elettiva (protesi totale articolare). Compito dell'ortopedico è non solo riconoscere e trattare le complicanze dell'osteoporosi, cioè le fratture da fragilità, ma anche di prevenire ulteriori fratture utilizzando al meglio i farmaci tradizionali, quali gli anticatabolici ed i nuovi anabolici, come il teriparatide. Quest'ultima categoria di farmaci, come è emerso anche da una recente *consensus* di ortopedici italiani, ha delle notevoli potenzialità oltre che nella prevenzione di fratture da fragilità, anche in chirurgia traumatologica ed elettiva.

*Parole chiave: qualità dell'osso, teriparatide, osteoporosi*

La chirurgia ortopedica è in gran parte una chirurgia sull'osso. L'esecuzione della maggior parte degli interventi che costituiscono l'armamentario terapeutico dell'ortopedico, prevedono una manipolazione più o meno ampia dell'osso. Nel trattamento chirurgico delle fratture da osteoporosi l'ortopedico si trova ad operare su un osso che è, in maniera evidente, alterato nella sua struttura. Egli è il vero testimone oculare delle modificazioni strutturali, architettoneiche e di resistenza meccanica cui l'osso va incontro nel corso del processo osteoporotico. Ma cosa determina queste variazioni così evidenti all'occhio e alla mano del chirurgo ortopedico?

L'osso è un materiale composito che ha proprietà biomeccaniche visco-elastiche; tali proprietà si possono modificare sia per eventi patologici sia durante il processo di invecchiamento dell'organismo. In particolare si assiste con gli anni ad una progressiva riduzione della resistenza dell'osso agli stress. L'osso perde resistenza meccanica per il 13.5% ogni decade a partire dai 30 anni (periodo della vita nel quale si raggiunge il picco di massa ossea e quindi presumibilmente il picco di massima resistenza), per arrivare ad una perdita complessiva di oltre il 60% ad 80 anni. La resistenza dell'osso dipende dalla densità del materiale (quantità di minerale per unità di volume) e da un insieme di caratteristiche morfostrutturali e funzionali che vanno sotto il termine "ad ombrello" di qualità dell'osso.

L'osso spongioso è un materiale poroso, o meglio consiste di un network di lamine e colonne naturalmente riempite da un fluido viscoso grasso. Due processi possono ulteriormente modificare la resistenza dell'osso trabecolare: il *creep* e la *fatica*. Il *creep* è una caratteristica di tutti i materiali visco-elastici; il comportamento a *creep* è caratterizzato da deformazioni che sono funzione non solo del carico, ma anche del

Dipartimento di Scienza  
 Ortopediche, Traumatologiche,  
 Riabilitative e Plastico-  
 Ricostruttive  
 Seconda Università di Napoli

Ricevuto il 15 luglio 2005

tempo di applicazione del carico, ossia della frequenza. Nell'osso normale, a livelli di stress bassi, esso può agire come uno stimolo per il rimodellamento osseo; nell'osso osteoporotico, invece, sia a livelli alti che bassi, gioca un ruolo nel progressivo indebolimento del tessuto trabecolare. La *fatica* è un processo in seguito al quale un materiale soggetto a carico ciclico subisce una modificazione strutturale graduale, permanente e localizzata. Il processo culmina con la comparsa di incrinature o con il cedimento completo dopo un sufficiente numero di cicli. La rottura a fatica può verificarsi a un livello di stress notevolmente più basso della resistenza statica di un materiale, anche quando gli stress ciclici imposti appartengono al regime elastico. La rottura a fatica dipende quindi anche dalla resistenza del materiale. È evidente che nell'osso osteoporotico, dove la resistenza è ridotta, il fenomeno della rottura a fatica può verificarsi facilmente.

Definire la resistenza dell'osso è un elemento essenziale per il chirurgo ortopedico. Egli affronta quotidianamente delle situazioni patologiche che richiedono, per il loro trattamento, una conoscenza quanto più possibile accurata delle caratteristiche biomeccaniche del tessuto.

Se l'aspetto quantitativo è stato ben studiato nel corso degli anni, solo in tempi molto recenti sono apparsi dei lavori scientifici sull'aspetto qualitativo, quale determinante della resistenza dell'osso e quindi della sua suscettibilità alle fratture. In particolare gli aspetti di architettura e di geometria dei segmenti ossei (sia a struttura trabecolare che compatta) sono stati indagati con buona accuratezza grazie alle possibilità offerte da tecniche di micro CT, di RMN ad alta definizione e di altre tecnologie ancora più sofisticate, come l'analisi agli elementi finiti. È oggi possibile, inoltre, definire il ruolo delle proprietà materiali del tessuto osseo, sia in termini di composizione macromolecolare che di struttura e forma dei cristalli di idrossiapatite, nella resistenza complessiva dell'osso. Le tecniche di micro-imaging hanno permesso di evidenziare la presenza di microlesioni (micro-crack) all'interno della componente trabecolare e compatta dell'osso, ed il meccanismo della loro propagazione all'interno della struttura. In questo senso, il rimodellamento osseo, se mantenuto entro determinati range di attività, appare come il meccanismo fisiologico dell'organismo che provvede alla sostituzione delle aree contenenti il micro-crack e, quindi, alla preservazione delle caratteristiche biomeccaniche del tessuto.

Se queste sono acquisizioni ben dimostrate in numerosi lavori sperimentali sia su animali di laboratorio sia su

biopsie umane, ancora poco chiaro appare come tutte queste conoscenze possano essere applicate nella pratica clinica quotidiana del chirurgo ortopedico.

Molto spesso l'ortopedico svolge un ruolo esclusivamente chirurgico tralasciando alcuni aspetti fondamentali che completano un corretto approccio al paziente; tra questi sicuramente l'accertamento e la quantificazione dell'osteoporosi, nonché la terapia farmacologica della stessa. Oggi non è più possibile ignorare alcune conoscenze che sono alla base delle linee guida del trattamento dell'osteoporosi e che sono state acquisite anche dal Sistema Sanitario Nazionale. È comprovato da numerosi studi che vi è un incremento esponenziale del rischio di contrarre una nuova frattura (in un qualsiasi sito) per un soggetto che ha già una frattura da osteoporosi. Ed inoltre il rischio di contrarre una nuova frattura vertebrale è ulteriormente aggravato in presenza di fratture vertebrali prevalenti più numerose e severe (cioè con una percentuale di riduzione di una delle altezze uguale o superiore al 40%, in accordo alla classificazione di Genant)<sup>1</sup> (Fig. 1).

Appare, quindi, necessario che al paziente trattato da un punto di vista ortopedico-chirurgico (con un apparecchio gessato, un tutore, un corsetto oppure con un trattamento

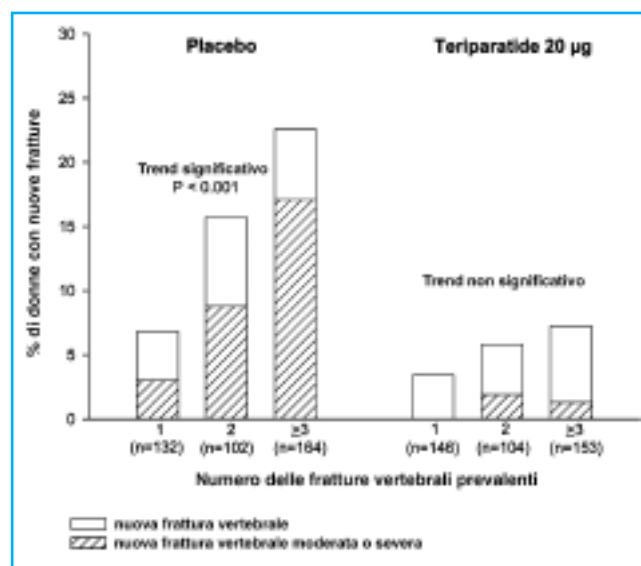


Fig. 1. Nuove fratture vertebrali nei gruppi placebo e teriparatide 20 µg per numero di fratture vertebrali prevalenti. □: percentuale di donne con una nuova frattura vertebrale; ▨: percentuale di donne con una nuova frattura moderata o severa. Sotto le barre tra parentesi il numero di donne per ciascun sottogruppo. Modificata da: J.C. Gallagher, H.K. Genant, G.G. Crans, S.J. Vargas, J.H. Krege, *Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005;90:1583-7. Copyright 2005, The Endocrine Society.

cruento) debba essere prescritta una terapia farmacologia idonea a ridurre il rischio di ulteriori fratture. Numerosi trial hanno comprovato l'efficacia di farmaci, oggi denominati anticatabolici (alendronato, risedronato, raloxifene), che trovano indicazione proprio nel paziente con una frattura (vertebrale o non-vertebrale) da osteoporosi e che sono attualmente rimborsati dal SSN per pazienti che abbiano già subito almeno 1 frattura da fragilità ossea (Nota AIFA 79). È noto che esiste, purtroppo, una certa percentuale di pazienti che, benché trattata con anticatabolici nei tempi e nei dosaggi corretti, può andare incontro ad un'ulteriore frattura da fragilità. Ciò potrebbe configurare una non responsività al trattamento tradizionale con antirassorbitivi, rendendo problematico l'approccio farmacologico ad un tale paziente.

Recentemente, anche in Italia, è stato introdotto un farmaco caratterizzato da una specifica attività neoformatrice, differente dagli anticatabolici. Il Teriparatide (frammento 1-34 del paratormone) agisce con un meccanismo tipicamente *anabolico*, stimolando in particolare l'attività osteoblastica e quindi la deposizione di nuovo tessuto osseo. Attualmente l'indicazione approvata a livello europeo permette l'uso del Teriparatide in pazienti affette da osteoporosi postmenopausale stabilizzata (cioè, con almeno una frattura, vertebrale o non-vertebrale, da fragilità).

A nostro parere le potenzialità di questo farmaco per il chirurgo ortopedico sono molteplici.

È noto, infatti, che la chirurgia delle fratture meta-epifisarie ha un esito decisamente peggiore in presenza di un tessuto osteoporotico. Il 50% dei pazienti con frattura dell'estremo prossimale dell'omero trattata con osteosintesi, il 25% dei pazienti con frattura sovracondiloidee di femore trattate con lama-placca e anche il 10% dei pazienti con fratture pertrocanteriche trattate con osteosintesi vanno incontro ad un fallimento in presenza di un osso osteoporotico<sup>2</sup>. Le soluzioni di tecnica chirurgica proposte (uso di viti da spongiosa, posizionamento delle viti parallelamente alla direzione delle trabecole, uso di viti di maggior diametro possibile, uso del cemento, uso di placche più lunghe con viti molto spaziate) risolvono solo in parte il problema.

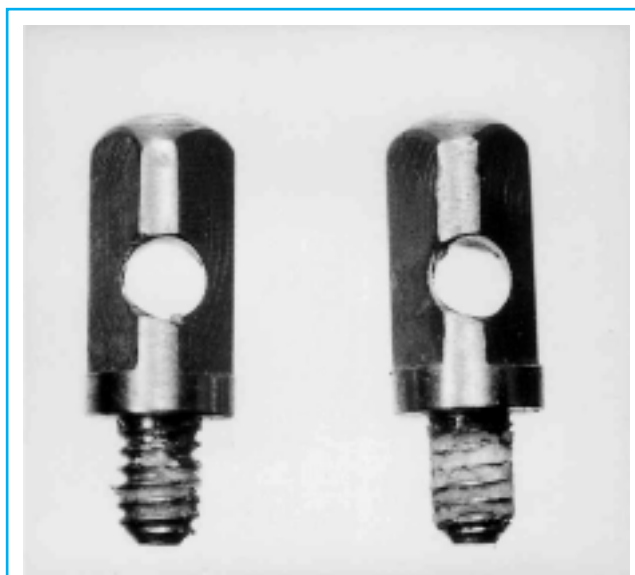
Il concetto della non influenza dell'osteoporosi sul processo di riparazione dell'osso è risultato privo di adeguati supporti scientifici. L'attività biologica dell'osteoblasta, così come di altre cellule di derivazione connettivale, risente negativamente dell'invecchiamento dell'individuo. Doll et al.<sup>3</sup>, nel 2003, hanno dimostrato che l'osteoblasta di un individuo anziano presenta alterazioni della citologia e del citoscheletro, una riduzione della capacità sintetica della fosfatasi alcalina, osteocalcina e collagene, nonché una riduzione dell'espressione di RUNX 2 tipico fattore di proliferazione e differenziazione pre-osteoblastica. Il tutto si traduce in una riduzione delle cellule osteoprogenitrici, del numero degli osteoblasti, dell'attività di questi ultimi, nonché in una riduzione degli stimoli fisiologici come gli stress meccanici. Anche per quanto riguarda la formazione del callo osseo diversi studi sperimentali hanno dimostrato che nell'individuo anziano esso presenta una quantità inferiore di osteoblasti, che risultano, per di più, meno attivi<sup>4,5</sup>.

Le fratture in un paziente osteoporotico possono, quindi, avere un esito peggiore per vari motivi: sono fratture localizzate più frequentemente in sede metaepifisaria pararticolare, sono fratture più complesse, i mezzi di sintesi hanno una tenuta minore e i processi di guarigione sono più lenti. Appare evidente che la possibilità di stimolare l'attività appositiva osteoblastica con un farmaco è un obiettivo estremamente intrigante per un chirurgo ortopedico. Il teriparatide, da recenti studi sperimentali<sup>6</sup>, si è dimostrato in grado di migliorare il processo di formazione del callo osseo in animali da esperimento mediante un incremento sia della quantità sia della resistenza dell'osso, ottenuti mediante un sostenuto effetto anabolico. Dobnig et al.<sup>7</sup>, nel 2005, ha dimostrato come Teriparatide sia in grado di indurre significative variazioni dell'attività osteoblastica già al primo mese di terapia, evidenziate dalle modificazioni di markers umorali di neoformazione ossea, che appaiono strettamente correlate ai miglioramenti della struttura ossea (valutata tramite biopsia della cresta iliaca) al termine dei 22 mesi di trattamento con teriparatide. Da quanto esposto, appare chiaro che questo farmaco può costituire un elemento utile nell'armamentario terapeutico dell'ortopedico. Ciò è emerso anche in una recente *Consensus conference* tenutasi a Stresa nel novembre 2004. Durante questo incontro, 60 ortopedici italiani hanno discusso sulle attuali conoscenze delle problematiche chirurgiche nel paziente osteoporotico. Il meccanismo di consenso comune veniva generato da un'esposizione chiara delle varie aree di problematicità (per esempio, ruolo ed analisi dei fattori di rischio di fratture, valutazione bioumorale, imaging dell'osso e delle fratture da fragilità, qualità dell'osso e modificazioni delle proprietà biomeccaniche, vertebroplastica e cifoplastica, qualità dell'osso e chirurgia ortopedica elettiva, etc.), seguita da una discussione in picco-

li gruppi. Tale dibattito generava una proposta di *consensus*, che veniva presentata il giorno seguente in seduta plenaria al fine di arrivare ad una proposta conclusiva sulle modalità di approccio diagnostico-terapeutico al paziente osteoporotico in ambito ortopedico. Tra le considerazioni che hanno riscosso l'accordo comune, vi è la necessità assoluta di una valutazione della presenza di altre fratture da osteoporosi in un soggetto che arriva in un pronto soccorso o in un reparto di degenza. È molto probabile, infatti, che il fratturato d'anca abbia già una frattura vertebrale da osteoporosi; analogo discorso è valido anche per tutte le altre fratture osteoporotiche (frattura dell'estremo distale del radio, del collo chirurgico dell'omero, etc.). Allo stesso tempo è molto probabile che un soggetto con una frattura sia già in trattamento con antiassorbitivi, configurando, pertanto, un quadro clinico di non responsività al farmaco. Tale condizione rende necessario l'impiego di una valida alternativa terapeutica, quale un neofattore osseo. Ciò ci permetterebbe di affrontare con una maggiore serenità, ad esempio, una chirurgia ortopedica come quella della cosiddetta *vertebral body augmentation* (vertebro- o cifo-plastica). Dopo tale chirurgia, infatti, aumenta considerevolmente il rischio di nuove fratture nelle vertebre vicine a quelle trattate con vertebro-cifoplastica. Pertanto, l'uso di un farmaco antiosteoporotico molto potente potrebbe migliorare notevolmente l'outcome chirurgico a distanza, proteggendo le altre vertebre dal rischio di nuove fratture da fragilità.

Anche nella chirurgia (protesica o di ostesintesi) per frattura dell'estremo prossimale del femore o per una qualsiasi altra frattura, l'utilizzo di tale farmaco potrebbe risultare vantaggioso grazie ad una migliore tenuta dei mezzi di sintesi nell'osso trattato con teriparatide. Dati preliminari, provenienti da studi preclinici sperimentali su modelli animali (ratti), hanno documentato la possibilità che il trattamento intermittente con 1-34-PTH incrementi la fissazione precoce di un impianto ortopedico<sup>8</sup> (Fig. 2). È naturale che, allo stato attuale, non è possibile alcuna estrapolazione di tali dati all'uomo e che sia necessaria la conduzione di ampi trials clinici controllati per poter ipotizzare l'impiego del farmaco al di fuori delle attuali indicazioni (osteoporosi post-menopausale stabilizzata).

Nella stessa riunione sono stati evidenziati altri possibili campi d'applicazione del teriparatide in chirurgia ortopedica. È verosimile che in chirurgia protesica elettiva dell'anca, il farmaco possa generare un *bone ingrowth* qua-



**Fig. 2.** La fotografia mostra le viti di un esperimento su modelli animali (ratti) dopo l'esecuzione del test meccanico (a sinistra il controllo; a destra con trattamento con teriparatide). Nella filettatura della vite appartenente al gruppo trattato si nota una maggiore quantità di osso. Reproduced with permission and copyright © of the British Editorial Society of Bone and Joint Surgery from R. Skripitz, P. Aspenberg, *Implant fixation enhanced by intermittent treatment with parathyroid hormone*, *J Bone Joint Surg* 2001;83B:437-40]

litativamente e quantitativamente migliore già nei primi mesi dall'impianto; allo stesso modo esso potrebbe giocare un ruolo importante nella durata a lungo termine dell'artroprotesi d'anca.

Possibili altri campi di applicazione del teriparatide emersi dalla riunione di Stresa sono l'artrodesi vertebrale nel paziente scoliotico a termine di accrescimento, l'artrodesi vertebrale del paziente geriatrico per stenosi, spondilolistesi o altra causa. Anche in tali situazioni la stimolazione dell'attività e del numero degli osteoblasti potrebbe giocare un ruolo rilevante nel ridurre i tempi di consolidazione dell'artrodesi. Questi nuovi campi di applicazione del farmaco, anche se plausibili, in considerazione dei preliminari dati sperimentali in coltura e su animali, devono essere ulteriormente confermati da studi su popolazioni umane.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, Vargas SJ, Kregge JH. *Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures*. *Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1583-7.

- <sup>2</sup> Cornell CN. *Internal fracture fixation in patients with osteoporosis*. J Am Acad Orthop Surg 2003;11:109-19.
- <sup>3</sup> Doll BA, Tegtmeier F, Koch H, Acarturk O, Holliger J. *Declino cellulare e molecolare nella guarigione ossea con l'avanzare dell'età*. Tecniche di chirurgia ortopedica 2003;3:15-20.
- <sup>4</sup> Roholl PJ, Blauw E, Zurcher C, Dormans JA, Theuns HM. *Evidence for a diminished maturation of preosteoblasts into osteoblasts during aging in rats: an ultrastructural analysis*. J Bone Miner Res 1994;9:355-66.
- <sup>5</sup> Lill CA, Hesseln J, Schlegel U, Eckhardt C, Goldhahn J, Schneider E. *Biomechanical evaluation of healing in a non-critical defect in a large animal model of osteoporosis*. J Orthop Res 2003;21:836-42.
- <sup>6</sup> Alkhiary YM, Gerstenfeld LC, Krall E, Westmore M, Sato M, Mitlak BH, et al. *Enhancement of Experimental Fracture-Healing by Systemic Administration of Recombinant Human Parathyroid Hormone (PTH 1-34)*. J Bone Joint Surg Am 2005;87A:731-41.
- <sup>7</sup> Dobnig H, Sipos A, Jiang Y, Fahrleitner-Pammer A, Ste-Marie LG, Gallagher JC, et al. *Early Changes In Biochemical Markers Of Bone Formation Correlate with Improvements In Bone Structure During Teriparatide Therapy*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3970-7.
- <sup>8</sup> Skripitz R, Aspenber P. *Implant-fixation enhanced by intermittent treatment with parathyroid hormone*. J Bone Joint Surg 2001;83B:437-40.