

Il trattamento dei difetti ossei periprotetici nell'anca: il ruolo delle biotecnologie

Management of periprosthetic bone loss in revision total hip arthroplasty: the role of biotechnology

M. D'Imporzano
M. Caforio
L. Pierannunzii

RIASSUNTO

Fattori di crescita di sintesi, concentrato piastrinico, cellule staminali stromali offrono promettenti soluzioni nel trattamento dei difetti ossei periprotetici, in alternativa o meglio in aggiunta al tradizionale innesto osseo. La revisione sistematica della letteratura dimostra però una preoccupante carenza di studi clinici, impedendo così di tracciare linee guida che ne regolamentino l'impiego.

Parole chiave: fattori di crescita di sintesi, concentrato piastrinico, cellule staminali stromali, difetti ossei periprotetici

SUMMARY

Recombinant growth factors, platelet-rich plasma, stromal stem cells offer interesting solutions to periprosthetic bone loss management, next to standard bone grafting. Unfortunately the systematic review of the relevant literature shows a serious lack of evidence, that prevents from drawing guide lines useful for clinical practice.

Key words: recombinant growth factors, platelet-rich plasma, stromal stem cells, periprosthetic bone loss management

INTRODUZIONE

Lo scopo della chirurgia di revisione dell'artroprotesi d'anca è quello di ristabilire la funzione articolare e di garantire una fissazione ottimale delle nuove componenti.

La qualità del tessuto osseo residuo ed il tipo di difetto sono fattori determinanti nella scelta della strategia chirurgica da seguire.

Il Gruppo Italiano di Ripotesizzazione (GIR), oggi Associazione Italiana Ripotesizzazione, ha classificato i difetti ossei in quattro categorie di gravità progressiva (Pipino, 2000)¹, sia sul versante acetabolare, sia su quello femorale. La precisa conoscenza della localizzazione delle lesioni e della loro estensione è dunque presupposto fondamentale per la stadiazione prima, e per la ricostruzione poi.

Le osteolisi periprotetice sono prevalentemente prodotte da una reazione flogistica irritativa da detriti di piccolo calibro (< 1 µm)²⁻⁴. Il polietilene è il materiale più irritante, mentre i detriti ceramici e metallici sembrano essere piuttosto inerti.

III Divisione, Istituto Ortopedico
"Gaetano Pini", Milano

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. M. D'Imporzano, Azienda
Ospedaliera Istituto "Gaetano
Pini", Piazza A. Ferrari 1,
20122 Milano

In rari casi i detriti metallici possono provocare osteolisi su base flogistica immunologia (Hallab, 2001)⁵; in questo caso, la reazione è sostanzialmente dose-indipendente e può manifestarsi precocemente dopo l'impianto.

La storia naturale delle osteolisi focali ha un *end point* comune nella confluenza delle lesioni, che porta alla mobilitazione dell'impianto quando gran parte dell'interfaccia osso-protesi è stata intaccata.

Sebbene siano disponibili sul mercato dispositivi da revisione massivi in grado di riempire il difetto osseo grazie ad un volume aumentato (*jumbo cup*) e ad una forma adattata al difetto presumibile (ad es. coppe ellittiche), il ripristino del *bone stock* resta un imperativo categorico nella ri protesizzazione del paziente relativamente giovane.

Accanto alle tradizionali tecniche di innesto osseo strutturato o morcellizzato, le moderne biotecnologie offrono opzioni diverse, da impiegare singolarmente o insieme agli innesti, al fine di riabitare in modo possibilmente più veloce e completo il difetto osseo.

Dopo aver osservato che i granuli alfa piastrinici contengono elevate quantità di fattori di crescita (fattore di crescita trasformante beta [TGF- β], fattore di crescita dell'endotelio vascolare [VEGF], fattore di crescita dell'epidermide [EGF], proteine morfogenetiche ossee [BMP]) è iniziato l'utilizzo, dapprima in chirurgia maxillo facciale e successivamente in chirurgia ortopedica, di gel piastrinico, composto derivato da una centrifugazione del sangue del paziente stesso⁶⁻¹⁰.

Le biotecnologie hanno inoltre permesso di produrre fattori di crescita umani ricombinanti, dei quali le BMP-2 e BMP-7 hanno ottenuto già importanti validazioni in ambito traumatologico¹¹⁻¹³ e in ambito di chirurgia vertebrale^{14 15}.

Da alcuni anni, anche alla luce delle ricerche derivanti da altri settori, hanno assunto particolare interesse le cellule staminali stromali, ottenute mediante prelievo dal midollo osseo del paziente durante l'intervento e opportunamente concentrate. Essendo indifferenziate e presentando recettori per i fattori di crescita, se stimolate possono differenziarsi in cellule progenitrici del tessuto osseo^{16 17}.

Tutte queste soluzioni vanno confrontate con il *gold standard*, ad oggi rappresentato dall'innesto osseo autologo. *Donor site morbidity* e disponibilità limitata rappresentano ovvie limitazioni al suo impiego.

Le revisioni di protesi d'anca in presenza di gravi difetti ossei rappresentano una sfida particolarmente impegnativa per chirurgo e paziente. Laddove il difetto osseo sia rilevante (stadio GIR [Gruppo Italiano Ripotesizzazione]

III-IV), l'utilizzo di fattori di crescita e/o di cellule staminali mesenchimali, in unione con substrati osteoconduttivi (scaffold ceramici o innesti ossei omologhi), o substrati di per se osteoinduttivi ed osteoconduttivi (*Demineralized Bone Matrix* [DBM]), appare particolarmente promettente¹⁷.

Il risultato atteso è un incremento della velocità e della completezza dell'incorporazione, e dunque un più rapido recupero funzionale.

Questo studio mira a definire linee guida per un utilizzo *evidence-based* di questi presidi nel trattamento dei difetti ossei peripotesici dell'anca.

MATERIALI E METODI

A tale scopo sono stati interrogati i motori di ricerca dei data base universalmente validati in ambito biomedico: Pubmed/Medline, Google Scholar, Scopus, EMBASE.

Le parole chiave "Growth Factors", "Platelet Rich Plasma", "OP-1", "BMP", "BMP-2", "BMP-7", "Demineralized Bone Matrix", "Stem Cell", "Bone Marrow" sono state incrociate con "hip", "revision", "replacement"/"arthroplasty", "bone loss"/"osteolysis".

Gli articoli sono stati selezionati sulla base dell'abstract, considerando pertinenti quelli relativi al trattamento di difetti ossei peripotesici nell'anca umana. Tutta la bibliografia di ogni articolo pertinente è stata vagliata per includere eventuali ulteriori lavori.

I lavori accettati sono dunque stati suddivisi per livello di evidenza clinica.

RISULTATI

La ricerca ha condotto a 308 articoli (Tab. I), dei quali, considerando i criteri di inclusione, sono stati giudicati pertinenti soltanto due: *Retroacetabular osteolytic lesions behind well-fixed prosthetic cups: pilot study of bearings-retaining surgery*, pubblicato su "Journal of Orthopaedics and Traumatology" nel dicembre 2008¹⁸; *Mixing bone graft and OP-1 does not improve cup or stem fixation in revision surgery of the hip*, pubblicato su Acta Orthopaedica nel 2006¹⁹.

L'articolo da noi considerato utile per il nostro scopo è stato ottenuto incrociando le seguenti parole chiave: "Growth Factors", "Hip", "Arthroplasty", e "Growth Factors", "Platelet Rich Plasma", "Osteolysis".

Tab. I.

	GF	PRP	OP-1	BMP	BMP-2	BMP-7	DBM	Stem Cells	Bone Marrow
Revision AND hip	4	0	4	5	3	3	4	7	24
(Replacement OR arthroplasty) AND hip	25	7	4	12	9	2	5	39	190
(Bone loss OR osteolysis) AND hip	10	2	0	3	2	1	2	3	24

GF: Growth Factors; PRP: Platelet Rich Plasma; OP-1: Osteogenic Protein-1; BMP: Bone morphogenetic protein.

L'articolo in questione discute una limitata *case series*, ed è pertanto da classificarsi nel livello di evidenza 4. Il secondo, invece, è uno studio caso-controllo e presenta dunque un livello di evidenza 3b.

DISCUSSIONE

Sebbene in letteratura esistano diversi studi che dimostrano l'efficacia delle biotecnologie in campo ortopedico, l'utilizzo di queste nuove metodiche nelle revisioni protesiche dell'anca umana non pare al momento supportato da adeguate pubblicazioni.

Analizzando i risultati in modo settoriale, il numero di articoli trovati risultavano così suddivisi: uso del "Growth Factors": 33; "Platelet Rich Plasma": 7; "BMP": 15; "Demineralized Bone Matrix": 6; "Stem Cell": 39; ed infine "Bone Marrow": 192. Essendo una ricerca suddivisa per parole chiave era plausibile trovare articoli che ne comprendessero più di una. Questa considerazione è testimoniata dal fatto che studi differenti abbiano tentato di conglobare metodiche diverse negli stessi esperimenti, anche se a volte le parole chiave non comparivano nel titolo della pubblicazione²⁰⁻²².

Incrociano le parole chiave "replacement/arthroplasty" e "hip" abbiamo trovato un notevole numero di articoli, la maggior parte di essi però riguarda i primi impianti protesici (come tentativo di migliorare l'osteointegrazione) o il trattamento non protesico della necrosi avascolare cefalica.

La considerazione più importante riguarda comunque i criteri di inclusione: la nostra revisione della letteratura si è limitata alle ricerche cliniche sui difetti ossei periprotetici dell'anca umana. Sono stati pertanto scartati tutti i lavori realizzati su animali, osso cadaverico, osso sintetico²³⁻²⁵.

Il primo articolo emerso dalla nostra ricerca¹⁸ descrive i risultati clinici e radiografici ottenuti a 6, 12 e 24 mesi da un intervento di revisione di cotile, mediante utilizzo di osso allogenico associato a gel piastrinico. Sebbene sia l'unico lavoro trovato riguardante un beneficio appli-

cativo di procedure bioingegneristiche sui difetti ossei periprotetici umani, rimane un *pilot study* ed il basso il numero di pazienti arruolati (quattro pazienti) ci permette soltanto di ribadire l'importanza delle biotecnologie in ambito di revisione, senza però delineare linee guida. Inoltre, il lavoro suddetto esamina un caso estremamente particolare di revisione protesica, quella a conservazione degli elementi, e dunque i suoi risultati, peraltro favorevoli, potrebbero non collimare con future esperienze di chirurgia sostitutiva. Il secondo articolo riporta i risultati fallimentari dell'impiego di BMP-7 (OP-1) nella revisione protesica con tecnica di *impaction grafting*, esitato in re-revisioni precoci di entrambe le componenti e in aumentati micromovimenti sul versante femorale. Quali possibili cause dell'insuccesso, gli Autori ipotizzano l'inibizione della formazione di tessuto fibroso e la stimolazione osteoclastica.

CONCLUSIONI

Nell'ultimo decennio le biotecnologie sono venute a sostegno della chirurgia ortopedica mettendo a disposizione una serie di metodiche promettenti per affrontare il difetto di tessuto osseo.

Ciò ha permesso di rinnovare il classico approccio a diversi problemi quali le artrosi vertebrali, le pseudoartrosi e forse i primi impianti protesici, le necrosi avascolari, le fratture a basso potenziale riparativo.

Tuttavia non esistono studi clinici di alto livello per tracciare linee guida nell'impiego di questi strumenti in ambito di revisione protesica d'anca.

La presente analisi della letteratura dimostra una carenza di ricerca clinica che merita negli anni futuri di essere colmata con trial clinici mirati. Allo stato attuale l'impiego di fattori di crescita, cellule staminali e concentrati piastrinici nella riartrosizzazione d'anca può essere sostenuta solo per estrapolazione dei risultati derivanti da applicazioni in sedi e chirurgie diverse, per quanto debole sia questo supporto.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Pipino F, Molfetta L. *GIR classification of acetabular and femoral bone loss in revision hip arthroplasty surgery*. J Orthop Traumatol 2000;2:66-7.
- 2 Bal BS, Jiranek WA, Jasty M, et al. *Periprosthetic femoral osteolysis around an uncemented nonmodular Moore prosthesis*. J Arthroplasty 1997;12:346-934.
- 3 Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ. *Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants*. J Bone Joint Surg 2001;83A:428-36.
- 4 Rubash HE, Sinha RK, Shanbhag AS, et al. *Pathogenesis of bone loss after total hip arthroplasty*. Orthop Clin North Am 1998;29:173-86.
- 5 Hallab N. *Metal sensitivity in patients with orthopedic implants*. J Clin Rheumatol 2001;7:215-8.
- 6 Zhang Y, Zeng B, Zhang C, et al. *Effects of platelet-rich plasma on proliferation and osteogenic activity of marrow mesenchymal stem cells in vitro*. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi 2005;19:109-13.
- 7 Tao H, Zhang C, Zeng B, et al. *Experimental study on the treatment of femur head necrosis with tricalcium phosphate and platelet-rich plasma*. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi 2005;19:170-3.
- 8 Kasten P, Vogel J, Luginbühl R, et al. *Influence of platelet-rich plasma on osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells and ectopic bone formation in calcium phosphate ceramics*. Cells Tissues Organs 2006;183:68-79.
- 9 Li S, Zhang C, Yuan T. *Osteogenic potential of platelet-rich plasma combined with cells and artificial bone*. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi 2007;21:58-64.
- 10 Cheng W, Jin D, Zhao Y. *Effect of platelet-rich plasma on proliferation and osteogenic differentiation of bone marrow stem cells in China goats*. Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi 2007;21:386-9.
- 11 Desmyter S, Goubau Y, Benahmed N, et al. *The role of bone morphogenetic protein-7 (Osteogenic Protein-1) in the treatment of tibial fracture non-unions. An overview of the use in Belgium*. Acta Orthop Belg 2008;74:534-7.
- 12 Kanakaris NK, Calori GM, Verdonk R, et al. *Application of BMP-7 to tibial non-unions: a 3-year multicenter experience*. Injury 2008;39(Suppl.2):S83-90.
- 13 Calori GM, Tagliabue L, Gala L, et al. *Application of rhBMP-7 and platelet-rich plasma in the treatment of long bone non-unions: a prospective randomized clinical study on 120 patients*. Injury 2008;39:1391-402.
- 14 Miyazaki M, Sugiyama O, Tow B, et al. *The effects of lentiviral gene therapy with bone morphogenetic protein-2-producing bone marrow cells on spinal fusion in rats*. J Spinal Disord Tech 2008;21:372-9.
- 15 Alanay A, Chen C, Lee S, et al. *The adjunctive effect of a binding peptide on bone morphogenetic protein enhanced bone healing in a rodent model of spinal fusion*. Spine (Phila Pa 1976) 2008;33:1709-13.
- 16 Korda M, Hua J, Heidari N, et al. *The effect of mesenchymal stromal cells on the osseointegration of impaction grafts*. Tissue Eng Part A 2010;16:675-83.
- 17 Jäger M, Jelinek EM, Wess KM, et al. *Bone marrow concentrate: a novel strategy for bone defect treatment*. Curr Stem Cell Res Ther 2009;4:34-43.
- 18 Pierannunzi L, Fischer F, d'Imporzano M. *Retroacetabular osteolytic lesions behind well-fixed prosthetic cups: pilot study of bearings-retaining surgery*. J Orthop Traumatol 2008;9:225-31.
- 19 Karrholm J, Hourigan P, Timperley J, et al. *Mixing bone graft and OP-1 does not improve cup or stem fixation in revision surgery of the hip*. Acta Orthopaedica 2006;77:39-48.
- 20 Carpenter RS, Goodrich LR, Frisbie DD, et al. *Osteoblastic differentiation of human and equine adult bone marrow-derived mesenchymal stem cells when BMP-2 or BMP-7 homodimer genetic modification is compared to BMP-2/7 heterodimer genetic modification in the presence and absence of dexamethasone*. J Orthop Res 2010 [Epub ahead of print].
- 21 Igenli T, Dundar N, Kal BI. *Demineralized freeze-dried bone allograft and platelet-rich plasma vs. platelet-rich plasma alone in infrabony defects: a clinical and radiographic evaluation*. Clin Oral Investig 2007;11:51-9.
- 22 Dallari D, Fini M, Stagni C, et al. *In vivo study on the healing of bone defects treated with bone marrow stromal cells, platelet-rich plasma, and freeze-dried bone allografts, alone and in combination*. J Orthop Res 2006;24:877-88.
- 23 Burastero G, Scarfi S, Ferraris C, et al. *The association of human mesenchymal stem cells with BMP-7 improves bone regeneration of critical-size segmental bone defects in athymic rats*. Bone 2010;47:117-26.
- 24 Hoshino M, Namikawa T, Kato M, et al. *Repair of bone defects in revision hip arthroplasty by implantation of a new bone-inducing material comprised of recombinant human BMP-2, Beta-TCP powder, and a biodegradable polymer: An experimental study in dogs*. J Orthop Res 2007;25:1042-51.
- 25 Narumichi M, Naoto S, Jun T, et al. *Repair of a proximal femoral bone defect in dogs using a porous surfaced prosthesis in combination with recombinant BMP-2 and a synthetic polymer carrier*. Biomaterials 2003;24:2153-9.