



Giuseppe Toro¹ (foto)
Cristina Ojeda-Thies²
Giampiero Calabrò³
Gabriella Toro⁴
Antimo Moretti¹
Guillermo Martínez-Díaz Guerra⁵
Pedro Caba-Doussoux²
Giovanni Iolascon¹

¹ Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Seconda Università degli Studi di Napoli; ² Unità di Traumatologia, Dipartimento di Chirurgia Ortopedica e Traumatologia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spagna; ³ U.O.C. Ortopedia e Traumatologia, Ospedale Villa Malta, Sarno (SA); ⁴ U.O.C. Radiologia e Medicina Nucleare, Ospedale Santa Maria della Speranza, Battipaglia (SA); ⁵ Unità di Patologie Metaboliche dell'Osso, Dipartimento di Endocrinologia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spagna

Indirizzo per la corrispondenza:

Giuseppe Toro

Clinica Ortopedica Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche via Luigi de Crecchio, 4
80138 Napoli

E-mail: giusep.toro@gmail.com

Fratture atipiche di femore: appropriatezza diagnostico-terapeutica

Diagnostic and therapeutic appropriateness in atypical femoral fractures

Riassunto

Le fratture atipiche del femore (FAF) sono un raro tipo di fratture da stress del femore descritte recentemente e potenzialmente associate a terapia prolungata con bifosfonati. Numerosi studi sono stati condotti al fine di chiarire l'eziologia e la patogenesi delle FAF, mentre scarse sono le evidenze per quanto riguarda la diagnosi ed il trattamento di queste fratture. Dopo la creazione di un gruppo di studio di esperti sulle patologie ossee, abbiamo redatto un algoritmo diagnostico- terapeutico basato sull'evidenza corrente. In contemporanea, per valutare l'applicabilità dell'algoritmo, è stata eseguita una revisione della casistica in possesso, che ha fatto identificare 25 pazienti con FAF. Ulteriori 2 casi sono stati inclusi durante lo studio. Il livello di evidenza della letteratura disponibile è per lo più basso, in particolare per quanto riguarda la scelta del trattamento. È consigliabile un approccio multidisciplinare in questi pazienti.

Parole chiave: fratture atipiche di femore, bisfosfonati, fratture di femore, trattamento

Summary

Atypical femoral fractures (AFF) are a rare type of tensile stress fractures, recently described as a complication of bisphosphonate long time use. Our study started identifying a study group skilled on bone disease. An algorithm for AFF management based on the last ten years evidences was written. The reliability of the treatment algorithm was further discussed on historical cases both retrospectively and prospectively collected. The overall level of evidence regarding the management of AFF is poor, therefore, further studies are needed. A multidisciplinary approach is advisable in order to correctly manage AFF.

Key words: atypical femoral fractures, bisphosphonate, femoral fractures, management

Introduzione

I bifosfonati sono i farmaci più comunemente prescritti per ridurre il riassorbimento osseo e prevenire le fratture da osteoporosi¹. Al loro uso sono stati associati alcuni eventi avversi, come l'osteonecrosi della mandibola e le fratture atipiche del femore (FAF)^{2,3}. Queste sono fratture da stress del lato tensile, con caratteristiche radiografiche uniche, che coinvolgono il femore dalla regione sottotrocanterica alla sopracondilare. L'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) ha proposto una serie di criteri specifici per l'identificazione delle FAF (Tab. I)³.

Barcsa et al. nel 1978 per primi hanno usato il termine "atipico" per la definizione di fratture da fatica⁴, ma la prima descrizione di fratture femorali da bifosfonati è stata fatta da Odvina et al. nel 2005, che hanno suggerito, quale ruolo patogenetico fondamentale, una grave soppressione del turnover osseo causata da questi farmaci⁵. Da allora, numerose casistiche, case report e studi su registro, hanno descritto l'occorrenza di FAF da traumi a bassa energia ed associate all'uso prolungato di

Tabella I. Criteri ASBMR. Le fratture del collo del femore, fratture intertrocanteriche con estensione spiroide subtrocanterica, le fratture periprotetichesche e le fratture patologiche associate a tumori ossei primari o metastatici e a malattie delle varie dell'osso (ad esempio, il morbo di Paget, la displasia fibrosa) sono escluse ¹².

Criteri ASBMR: Devono essere osservati quattro dei cinque criteri maggiori; criteri minori supplementari non sono necessari per la diagnosi, ma potrebbero essere osservati in associazione ai maggiori.

Criteri maggiori	
	<ul style="list-style-type: none"> • La frattura è associata con trauma minimo o nessun trauma, come la caduta dalla posizione ortostatica o meno • La linea di frattura nasce alla corticale laterale ed è sostanzialmente trasversale nel suo orientamento, anche se può diventare obliqua nel progredire attraverso il femore verso la corticale mediale • Le fratture complete si estendono attraverso entrambe le corticali e possono essere associate con una spicola mediale; le fratture incomplete coinvolgono solo la corticale laterale • La frattura è minimamente o non comminuta • Presso il sito di frattura è presente un ispessimento periostale o endosseo localizzato della corteccia laterale ("beaking" o "flaring")
Criteri minori	
	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento generalizzato dello spessore corticale della diafisi femorale • Sintomi prodromici unilaterali o bilaterali, come dolore sordo o indolenzimento all'inguine o alla coscia • Fratture bilaterali delle diafisi femorali incomplete o complete • Guarigione della frattura ritardata

bifosfonati ⁶⁻⁹. La crescente preoccupazione generata da questi report ha portato l'ASBMR a far riunire una specifica task force nel 2010 e nel 2013, al fine di risolvere le controversie sulla questione ³⁻¹⁰. La Figura 1 mostra i quadri caratteristici della FAF completa ed incompleta.

Le FAF inoltre possono presentare problemi di guarigione, che sembrano dipendere da diversi fattori, tra cui il tipo di frattura (breve obliqua o trasversale), cattive riduzioni in varo e la soppressione del turnover osseo ¹¹⁻¹². Pertanto, il trattamento di FAF rappresenta una sfida difficile per il chirurgo ortopedico ⁶⁻¹³⁻¹⁵.

L'obiettivo del nostro studio è quello di proporre un algo-

ritmo diagnostico e terapeutico per un approccio pratico alle FAF, al fine di aiutare i chirurghi ortopedici nella relativa gestione delle FAF.

Materiali e metodi

Questo progetto nasce con la creazione di un gruppo di ricerca con esperienza nel campo delle malattie metaboliche dell'osso. Il gruppo di ricerca ha inizialmente condotto una scoping review al fine di vagliare la qualità della letteratura disponibile e di redigere un algoritmo diagnostico-terapeutico basato sulle evidenze attuali (Figg. 2-5) ¹⁶. Contemporaneamente, una revisione della casistica è stata eseguita in maniera retrospettiva, analizzando le radiografie di tutti i pazienti con fratture sottotrocanteriche e diafisarie di femore. Durante il periodo di ricerca sono stati trattati, seguendo l'algoritmo proposto, due nuovi casi di FAF.

Risultati

Dalla revisione della casistica in possesso sono stati individuati 25 pazienti con FAF, 8 di questi presentavano un frattura bilaterale. A questi vanno ad aggiungersi le pazienti numero 26 e 27, osservate durante il periodo di ricerca, per un totale di 35 casi (Tab. II). Tutti i pazienti sono donne (età media 75, 38 aa.) e 24/27 pazienti assumevano bifosfonati al momento della frattura. La localizzazione delle fratture è diafisaria in 29 casi e sottotrocanterica in 6. Le fratture osservate sono complete in 26 casi ed incomplete in 9.

Il trattamento più usato nella nostra casistica è stato il chiodo endomidollare (29/35 casi), seguito dal trattamento con-

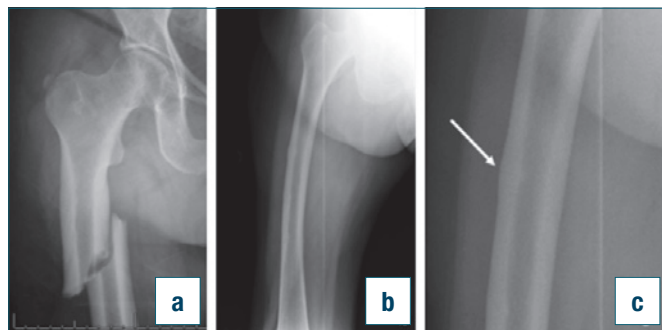


Figura 1. **a)** Radiografia di un paziente con una FAF completa. Si noti l'orientamento sostanzialmente trasverso della linea di frattura a partire dalla corticale laterale, la spicola mediale e l'ispessimento corticale generalizzato **b)** Radiografia di un paziente con una FAF incompleta. Si noti l'incurvamento del femore. **c)** Dettaglio della frattura. Si noti la posizione della linea di frattura sulla corticale laterale, e l'ispessimento corticale focale nel sito di frattura.

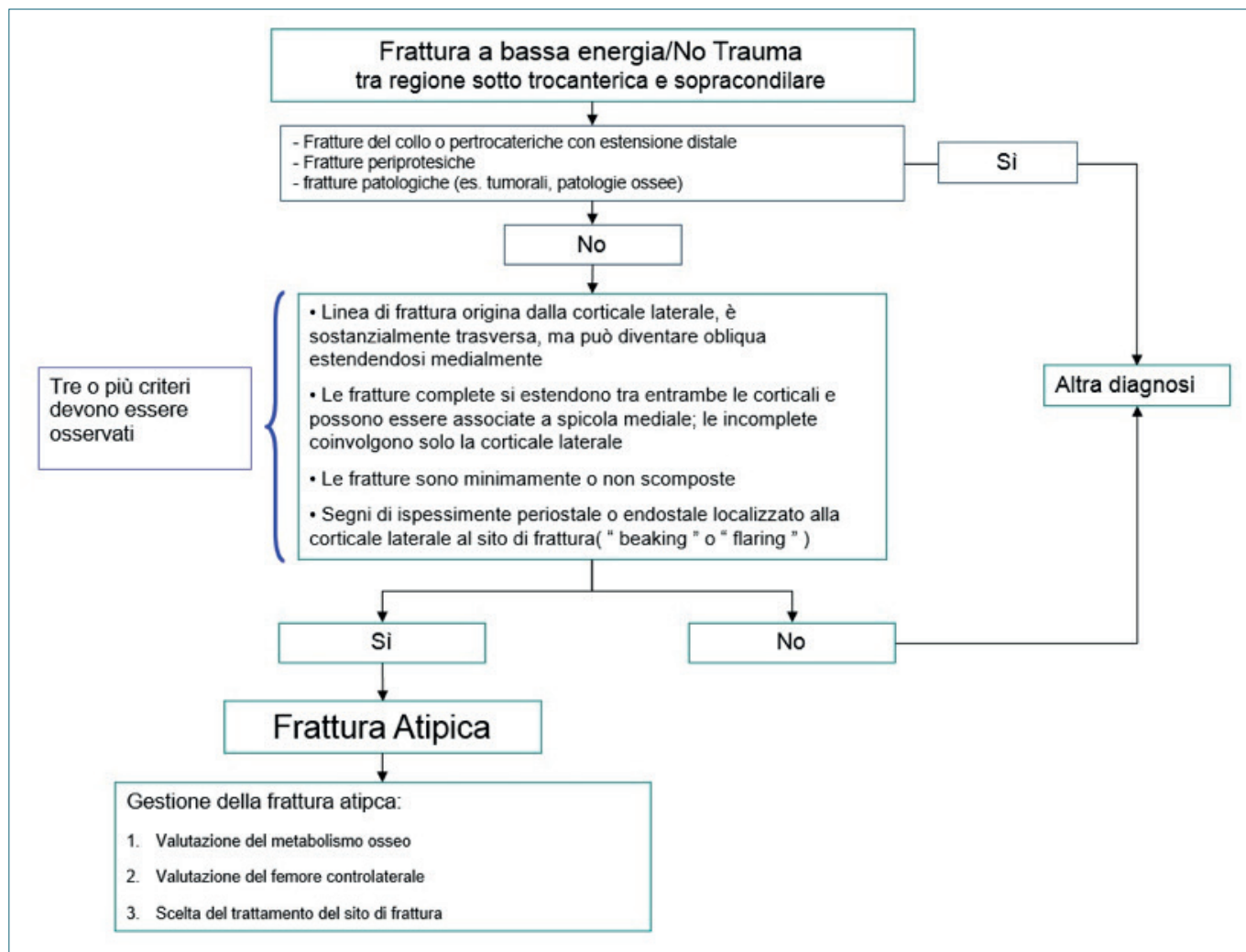


Figura 2. Algoritmo diagnostico per le fratture atipiche del femore.

servativo (4/35) e dalle placche (2/35). I pazienti con frattura incompleta sono stati trattati con chiodo endomidollare in 4/9 casi, conservativamente in 4/9 casi, con placca (per il sopraggiungere di una frattura spiroide lunga intraoperatoria durante l'inchiodamento) 1/9 casi. Solo in 10/26 casi di frattura completa si è avuta guarigione prima dei 6 mesi. Abbiamo avuto un caso di pseudoatrosi, trattato con placca e viti (paziente n. 24). Delle fratture incomplete trattate conservativamente 1 caso è arrivato a guarigione della frattura, mentre gli altri sono ancora sintomatici. La paziente trattata con placca si è ulteriormente complicata con un'infezione.

Discussione

La diagnosi di FAF (Fig. 2) risulta agevole utilizzando i criteri ASBMR come riferimento (Tab. I). Se si osserva un

pattern fratturativo da FAF andranno escluse le fratture del collo del femore o della zona trocanterica con estensione distale, le fratture periprotetiche e patologiche (es.: tumori, malattia del metabolismo osseo come il morbo di Paget). Per l'inquadramento delle FAF è importante eseguire un'adeguata valutazione clinico-anamnestica (Tab. III). Comune è il riscontro di un dolore alla coscia o all'inguine prodromico¹⁷. Per tale motivo la *Food and Drug Administration* (FDA) e l'Agencia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency* - EMA) raccomandano di porre estrema attenzione alla comparsa di dolore alla coscia/all'inguine nei soggetti che utilizzano bifosfonati da lungo tempo¹⁷⁻²⁰. Infatti, dopo la comparsa del dolore di coscia/inguine prodromico la frattura può verificarsi tra 1 settimana e 2 anni²⁰.

L'RX è utile nell'identificare e descrivere la frattura attraverso

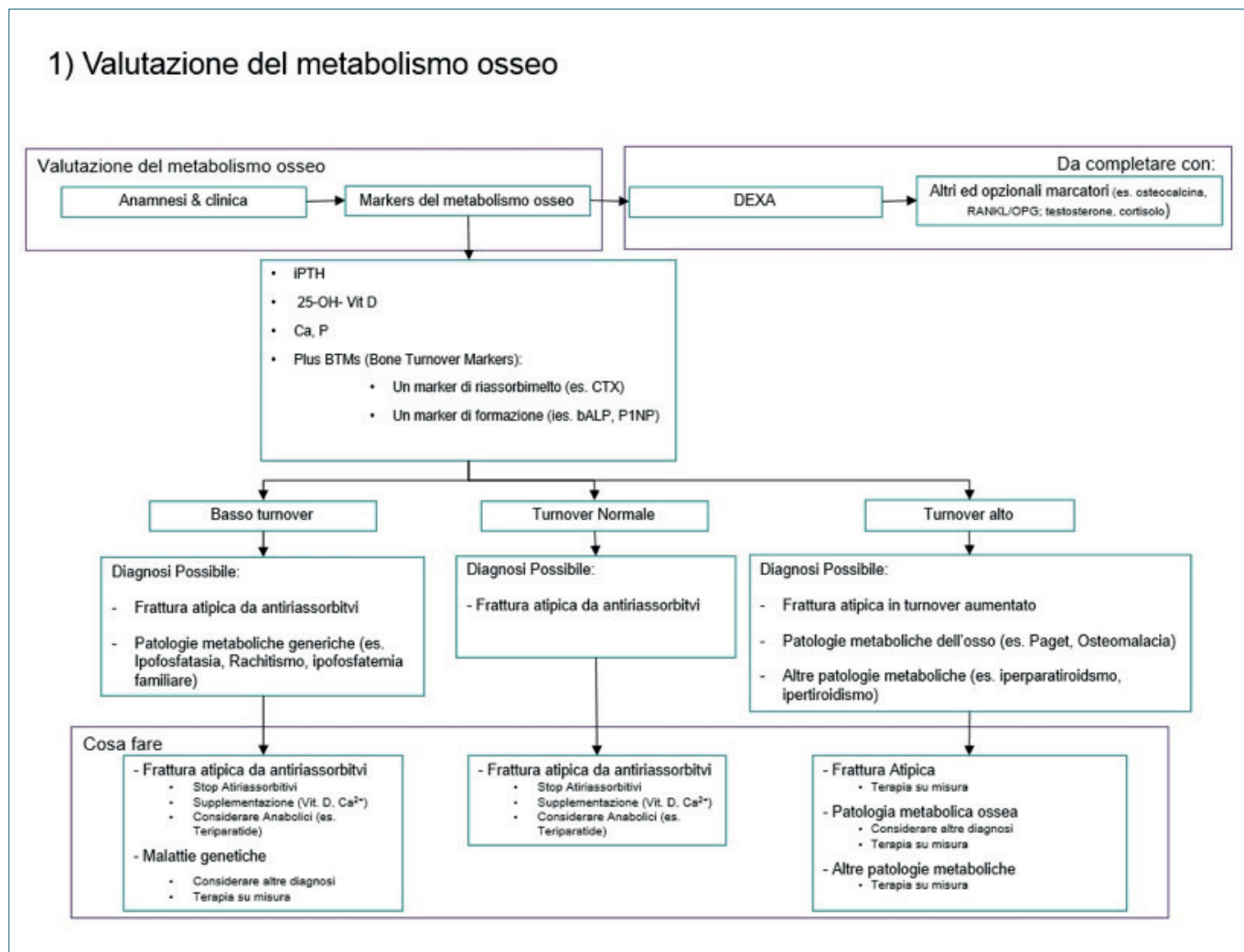


Figura 3. La valutazione dello stato di metabolismo osseo e la sua correzione. Braff = FAF correlata a bifosfonati.

so la ricerca degli aspetti tipici descritti dall' ASBMR, con l'ispessimento corticale focale e la direzione trasversale della linea di frattura dalla corticale laterale quali elementi con la maggiore accuratezza diagnostica per FAF ²¹. La tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM) e altre tecniche di imaging possono essere usate in seconda istanza e si dimostrano utili, in particolare, in caso di FAF incompleta ²². La TC consente di osservare l'anomala densità ossea e la rima della frattura incompleta ²³. L'RM è la tecnica d'imaging più sensibile e specifica per identificare le fratture da stress, che si caratterizzano per un aumento d'intensità del segnale liquido ²³. Nelle FAF si può inoltre osservare un ispessimento della corticale laterale ¹⁷. La scintigrafia ossea è una tecnica in grado di diagnosticare precocemente le FAF ²⁴. Tipicamente in queste fratture si osserva un lieve assorbimento del radio-

tracciante focale con ispessimento endosseo ²⁵. Diversi autori hanno suggerito che la densitometria assiale a raggi X (DEXA) potrebbe essere utile per la diagnosi precoce di FAF ²⁶⁻²⁸. I riscontri più comuni nelle FAF sono i cambiamenti corticali focali, sia periostali che endosteali ²⁷. Nella figura 6 vengono mostrano i quadri RX, TC, RM e di scintigrafia ossea di una FAF incompleta.

La successiva gestione delle FAF consiste in tre fasi:

1. Inquadramento metabolico dell'osso (Fig. 3);
2. Valutazione del femore controlaterale (Fig. 4);
3. Scelta del trattamento della frattura (Fig. 5).

Inquadramento metabolico dell'osso (Fig. 3)

La principale ipotesi patogenetica delle FAF in corso di terapia anti-riassorbitiva è l'accumulo di microfratture in un osso "congelato" dal farmaco ^{3 29}. Riteniamo che le FAF

Tabella II. Caratteristiche della casistica in studio.

Pz n.	Sesso	Età	Sito frattura	Tipo frattura	Antiriassorbitivi	Trattamento
1	F	75	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
1	F	70	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
2	F	72	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
2	F	73	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
3	F	72	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
3	F	73	Diafisaria	Incompleta	Si	Conservativo
4	F	82	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
4	F	84	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
5	F	80	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
5	F	80	Diafisaria	Incompleta	Si	Inchiodamento
6	F	82	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
7	F	64	Sottotrocanterica	Completa	Si	Inchiodamento
8	F	83	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
9	F	85	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
9	F	86	Diafisaria	Incompleta	Si	Inchiodamento
10	F	82	Diafisaria	Incompleta	Si	Inchiodamento
11	F	69	Diafisaria	Completa	No	Inchiodamento
12	F	79	Sottotrocanterica	Completa	Si	Inchiodamento
13	F	73	Sottotrocanterica	Completa	Si	Inchiodamento
14	F	81	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
15	F	78	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
16	F	80	Sottotrocanterica	Completa	Si	Inchiodamento
17	F	82	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
18	F	73	Sottotrocanterica	Completa	Si	Inchiodamento
19	F	60	Sottotrocanterica	Completa	Si	Inchiodamento
20	F	74	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
21	F	69	Diafisaria	Incompleta	Si	Inchiodamento
21	F	69	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento
22	F	85	Diafisaria	Completa	No	Inchiodamento
23	F	76	Diafisaria	Incompleta	Si	Placca e viti
24	F	71	Diafisaria	Completa	Si	Placca e viti
25	F	68	Diafisaria	Incompleta	No	Conservativo
25	F	68	Diafisaria	Incompleta	No	Conservativo
26	F	66	Diafisaria	Incompleta	Si	Conservativo
27	F	68	Diafisaria	Completa	Si	Inchiodamento

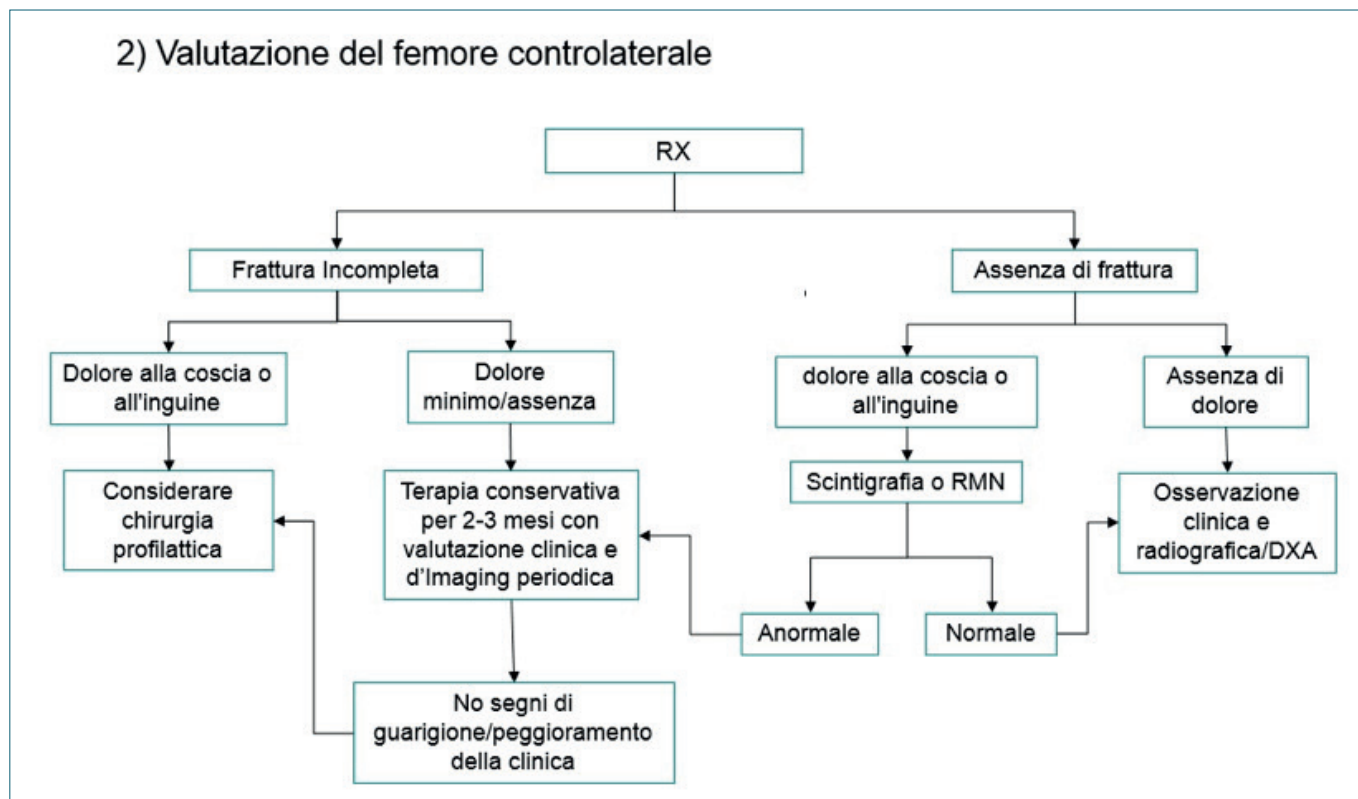


Figura 4. Valutazione del femore controlaterale.

Tabella III. Quadro anamnestico e clinico di una FAF.

Anamnesi	Clinica
Comorbidità: <ul style="list-style-type: none"> • Malattie del collagene • Artrite reumatoide • Malattie polmonari (asma, altre malattie polmonari croniche) Farmaci: <ul style="list-style-type: none"> • Bifosfonati o altre terapie anti-riassorbitive • Inibitori di pompa protonica • Glucocorticoidi 	Fratture complete: <ul style="list-style-type: none"> • Storia di dolore all'inguine alla coscia (non sempre presente) • Dolore acuto, accorciamento, gonfiore, ecchimosi Fratture incomplete: <ul style="list-style-type: none"> • Dolore all'inguine o alla coscia persistente

possano essere differenziate in due principali sottotipi a seconda del turnover osseo: fratture in soggetti con soppressione del turnover osseo e fratture in turnover normale. Questa differenziazione consente di ottenere una diagnosi più corretta, così da eseguire una migliore terapia medica e chirurgica di queste fratture.

Per ottenere una valutazione generale sullo stato del metabolismo osseo sono sufficienti un'accurata anamnesi, l'esame clinico e l'analisi dei marcatori del turnover osseo del paziente. In particolare è richiesta l'analisi dei livelli

sierici di calcio e fosforo, dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH), 25-OH vitamina D ed almeno un biomarker di riassorbimento (es.: il telopeptide C-terminale, CTX) ed uno di formazione ossea (es.: propeptide N-terminale del tipo I procollagene, P1NP o fosfatasi alcalina ossea)³⁰. In ogni caso, è consigliabile completare la valutazione dello stato metabolico dell'osso, anche dopo la dimissione dall'ospedale, attraverso indagini DEXA ed una valutazione metabolica completa.

Sulla base dei risultati delle indagini sul metabolismo os-

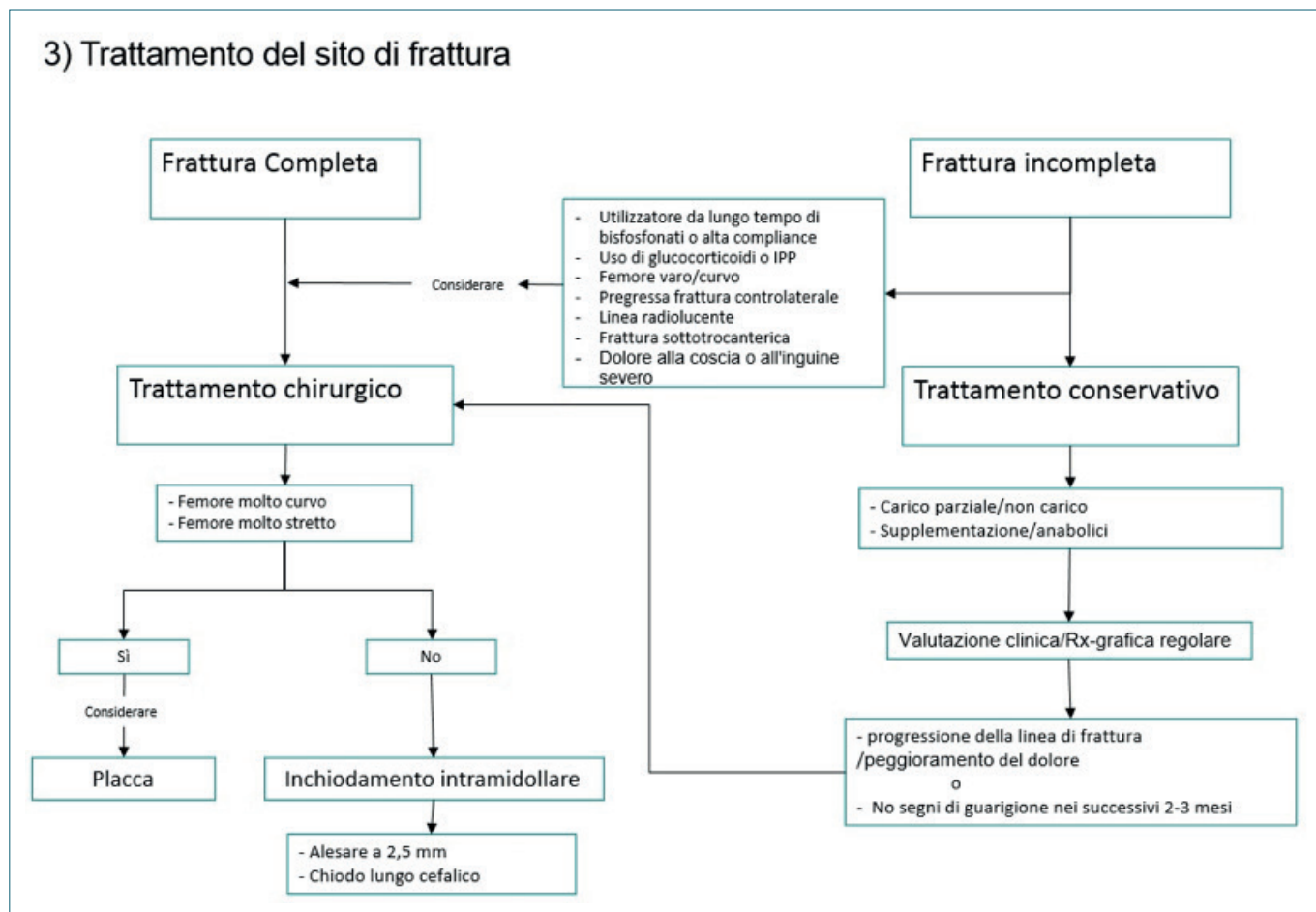


Figura 5. Scelta del trattamento della frattura.

seo, potremmo distinguere i pazienti a “basso turnover”, “turnover normale” e “alto turnover”. Le FAF da bifosfonati dovrebbero avvenire teoricamente tutte nel gruppo a “basso turnover”. Tuttavia, Giusti et al. hanno osservato che i marker sia di formazione che di riassorbimento osseo sono nella norma nella maggioranza dei casi²⁰. Questi risultati, però, sono suscettibili di interpretazioni errate se si considera che la maggior parte di questi dati laboratoristici sono stati ottenuti in presenza di una frattura. In questi casi l'osso è stimolato a guarire e ci si aspetta di osservare un turnover aumentato. Pertanto, i pazienti con FAF probabilmente hanno un falso turnover normale, che dovrebbe essere interpretato più correttamente come un “basso turnover nascosto”.

In caso di FAF a basso turnover osseo, la frattura potrebbe essere associata alla terapia anti-riassorbitiva (es.: bifosfonati) o a malattie genetiche dell'osso (es.: ipofosfatasia). In pazienti in terapia anti-riassorbitiva, sia che abbiano un turnover basso che falso-normale, c'è un razionale a

sospendere il trattamento in corso e di considerare l'uso di farmaci anabolizzanti³.

La terapia medica nelle FAF deve essere, in ogni caso, tagliata su misura del paziente, in particolare nel caso con “turnover alto”, considerando anche che questa condizione potrebbe associarsi a malattie non compatibili con la diagnosi di FAF (es.: la malattia di Paget).

Gestione del femore controlaterale (Fig. 6)

In caso di una FAF l'arto controlaterale è coinvolto nel 28% dei casi³. Il tempo intercorrente tra le fratture varia tra 1 mese e 4 anni²⁰, ma è possibile che compaiano simultaneamente³¹. Pertanto, è obbligatorio provvedere ad uno studio adeguato del femore controlaterale, come raccomandato anche dall' EMA e FDA^{18 19}. Lo studio del femore controlaterale dovrebbe essere eseguito durante il ricovero, al fine di determinare rapidamente come intervenire sulla frattura controlaterale. Un RX di tutto il femore controlaterale è consigliabile anche in assenza di dolore

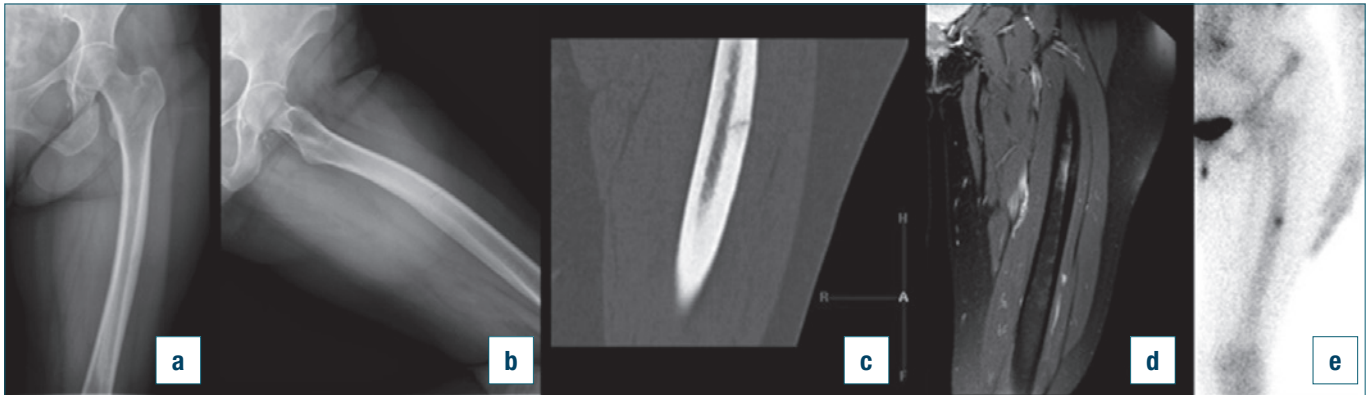


Figura 6. Da sinistra verso destra: RX (a,b), TC (c), RM (d) e Scintigrafia ossea (e) di un caso di FAF incompleta.

alla coscia o all'inguine¹⁹. Il trattamento dipende dalla presenza e dal tipo di frattura osservata nel femore controlaterale, nonché dal rischio di progressione della stessa. In caso di frattura controlaterale incompleta, la scelta del trattamento dipende dai sintomi associati. Se il paziente ha dolore alla coscia o all'inguine, è consigliata la chirurgia profilattica. Quando, invece, il paziente è asintomatico, il trattamento conservativo può essere tentato per i primi 2 o 3 mesi, con uno stretto monitoraggio clinico-radiografico al fine di eseguire rapidamente un intervento chirurgico profilattico, qualora si osservassero segni di progressione o mancata guarigione della frattura¹⁷. Nelle fratture incomplete asintomatiche, associate ad una simultanea frattura completa controlaterale, il ricorso alla chirurgia profilattica consentirebbe un carico precoce, ma la decisione finale dipende dalle preferenze del paziente. Negli individui con un esame RX del femore controlaterale e clinica negativi, il monitoraggio clinico deve rimanere stretto. Nel caso in cui sia presente o compaia dolore alla coscia o all'inguine durante il follow-up, è raccomandato eseguire indagini di secondo livello, come scintigrafia ossea e RM. Se tali tecniche rilevassero segni di frattura, può essere avviato un ciclo di trattamento conservativo per i successivi 2-3 mesi. Nel caso in cui l'imaging di secondo livello non mostri segni di frattura, un semplice monitoraggio delle condizioni dell'arto, anche eventualmente tramite scansioni DEXA seriali, può essere la scelta più opportuna. In pazienti che hanno già avuto una FAF, in terapia antiosteoporotica, un'attenta valutazione del femore controlaterale anche con scansione DEXA femorale lunga è obbligatoria^{26 27 32}.

La scelta del trattamento della frattura

In caso di diagnosi di FAF è sempre obbligatorio interrompere la terapia anti-riassorbitiva in corso. Tale provvedimento riduce il rischio di FAF controlaterale del 70%/anno³³. Per le fratture complete il trattamento è chirurgico,

salvo controindicazioni derivanti dalle condizioni generali del paziente. Un'attenta valutazione della geometria femorale può essere utile al fine di evitare le complicanze osservate dell'inchiodamento. I risultati chirurgici delle fratture sottotrocanteriche/diafisarie in pazienti in trattamento con antiassorbitivi sono generalmente peggiori rispetto a pazienti con fratture simili, ma non in terapia, e sono gravate da maggiori complicazioni (come fratture intraoperatorie, fallimenti del mezzo di sintesi, pseudoartrosi e ritardi di consolidazione)^{14 34}. Infatti, tra le 42 fratture della diafisi femorale associate a bifosfonati riportate da Prasarn et al. le due complicanze più comunemente osservate sono state fallimento della sintesi (13%) e frattura intraoperatoria (21%)¹⁴. Quando si sceglie di eseguire un inchiodamento, è raccomandato un alesaggio del canale maggiore di almeno 2,5 mm del diametro del chiodo¹⁰. Diversi autori raccomandano l'uso di chiodi con bloccaggio cefalico in tutte le FAF, considerando che sono state descritte fratture da stress sia al di sopra che intorno a chiodi a bloccaggio intertrocanterico³⁵⁻³⁸. Nella nostra casistica in 19/29 inchiodamenti intramidollari abbiamo eseguito un bloccaggio cefalomidollare. Abbiamo osservato una frattura perichiodo in una FAF sottotrocanterica trattata con chiodo cefalomidollare corto. Estrema cautela è necessaria negli inchiodamenti in femori molto curvi o stretti, a causa del significativo aumento del rischio di fratture iatrogene^{14 37}. In questi casi, l'identificazione del punto d'ingresso corretto è obbligatoria, così come la scelta di un chiodo più sottile³⁵. Nella nostra casistica abbiamo avuto una frattura intraoperatoria durante l'inchiodamento di un femore molto curvo.

La fissazione con placca potrebbe essere un utile sostituto per evitare le complicanze e le difficoltà tecniche connesse con l'inchiodamento^{29 39}. L'uso di una placca a ponte o come fissatore interno potrebbe essere utile nei pazienti con femori molto curvi o con canale stretto, preferendo

costrutti elastici nel caso di fratture associate a basso turnover, al fine di stimolare adeguatamente la guarigione della frattura. Comunque, anche se alcuni autori hanno dimostrato l'affidabilità delle placche in pazienti selezionati con FAF incompleta e completa^{29 39 41}, il loro utilizzo è particolarmente ristretto considerando che le placche sono associate ad un più elevato tasso di complicanze in FAF^{3 14}. Nella nostra casistica abbiamo avuto un caso di pseudoartrosi ed uno di infezione del sito chirurgico nelle pazienti trattate con placca.

Altra difficoltà nella gestione delle FAF è legata all'effetto che i bifosfonati possono avere sulla guarigione della frattura. Un recente articolo ha dimostrato che l'uso di bifosfonati è associato a ritardi di consolidazione nelle fratture del radio distale e dell'omero⁴². Mentre, un'analisi del database della FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) ha concluso che le problematiche di guarigione delle fratture femorali tra gli utilizzatori di bifosfonati sono una complicanza insolita, considerando che la maggior parte dei casi sono stati osservati in FAF¹³. D'altra parte, Egol et al. hanno osservato che la guarigione delle FAF associate a bifosfonati trattate con chiodo endomidollare è ritardata, ma generalmente affidabile¹². Il tempo medio di guarigione per le FAF varia tra 6 e 12 mesi^{6 11 12 14 20}, ma sono stati riportati anche casi di pseudoartrosi^{43 44}. Solo 10 su 26 dei nostri casi di FAF completa sono guariti entro 6 mesi dalla frattura.

In generale, l'inchiodamento profilattico è il trattamento preferito per le fratture incomplete⁴⁵⁻⁴⁹, dal momento che il trattamento conservativo sembra essere meno efficace^{45 46} e la chirurgia si associa ad una più rapida guarigione della frattura con maggior sollievo dal dolore⁴⁹. Tuttavia, l'intervento chirurgico può essere molto impegnativo ed inefficace in alcuni casi³⁶.

La task force dell'ASBMR consiglia un tentativo di trattamento conservativo in tutti i pazienti con frattura incompleta con dolore lieve, indicando l'inchiodamento profilattico in caso di dolore intenso¹⁰.

Qualora si scelga il trattamento conservativo, i pazienti devono essere attentamente osservati nei successivi 2 o 3 mesi, per individuare possibili segni di progressione della frattura, peggioramento dei sintomi o assenza di segni di guarigione ossea, che renderebbero necessaria la chirurgia profilattica^{3 10 17}. Il trattamento farmacologico si basa essenzialmente sulla somministrazione di supplementi di calcio e vitamina D, in associazione a farmaci anabolizzanti come il teriparatide. Quest'ultimo ha dimostrato di essere efficace nel promuovere la formazione del callo anche nei casi di pseudoartrosi⁵⁰. In uno studio retrospettivo caso-controllo sugli effetti di teriparatide in 45 casi di FAF, Miyakoshi et al. hanno osservato un aumento del tasso di guarigione con una riduzione dei tempi relativi⁵¹. Nella

nostra casistica, solo nella paziente n. 26, nella quale si è iniziato immediatamente l'uso del teriparatide, si è avuta un miglioramento del quadro verso la guarigione della frattura.

In una revisione di 14 casi di FAF incomplete trattate conservativamente, Saleh et al. hanno osservato che quelle che presentino una linea radiotrasparente (la "temuta linea nera") hanno la maggior probabilità di fallire⁴⁷. In un'altra revisione di 65 casi di FAF incomplete, l'intervento chirurgico è stato indicato più comunemente nelle fratture sottotrocanteriche⁵².

A nostro parere e secondo i risultati di vari studi^{10 17 20 47 48 53-56}, la chirurgia profilattica dovrebbe essere il trattamento di scelta in quei pazienti ad alto rischio di progressione della FAF, come: pazienti in terapia antirassorbitiva da lungo tempo e/o altamente complianti; utilizzatori di inibitori di pompa protonica o glucocorticoidi; gli individui con coxavara o femore curvato (sia in laterale che in antero-posteriore); i pazienti che hanno subito un FAF controlaterale; pazienti con una linea radiotrasparente trasversale nelle Rx standard; i pazienti con una frattura sottotrocanterica; i pazienti con intenso dolore alla coscia o all'inguine o in peggioramento; inefficacia del trattamento conservativo.

Conclusioni

Il livello di evidenza in letteratura sulla gestione delle FAF è per lo più di qualità scadente. L'uso di uno strumento pratico, come il nostro algoritmo, può aiutare il chirurgo ortopedico a prevenire le numerose insidie che le FAF nascondono. In questi casi un approccio multidisciplinare è d'aiuto per la corretta gestione del paziente. Comunque, studi con un più alto livello di evidenza sono necessari al fine di affrontare le diverse problematiche che restano irrisolte. In particolare abbiamo identificato tre aspetti che riteniamo necessitano di ulteriori indagini: la caratterizzazione metabolica della frattura, l'identificazione di ulteriori strumenti di valutazione del rischio per FAF, e il ruolo dei farmaci anabolizzanti e di altri interventi anche non farmacologici per migliorare la guarigione della FAF (es.: gli ultrasuoni terapeutici o altre forme di energia meccanica).

Bibliografia

- 1 Iolascon G, Gimigliano F, Orlando V, et al. *Osteoporosis drugs in real-world clinical practice: an analysis of persistence*. Aging Clin Exp Res 2013;25:137-41.
- 2 Borromeo GL, Brand C, Clement JG, et al. *A large case-control study reveals a positive association between bisphosphonate use and delayed dental healing and osteonecrosis of the jaw*. J Bone Miner Res 2014;29:1363-8.
- 3 Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. *Atypical subtrochan-*

- teric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1-23.
- 4 Barcsa C, Endes J, Szappanos L. *Atypical fatigue fractures*. *Beitr Zur Orthop Traumatol* 1978;25:578-82.
 - 5 Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. *Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-301.
 - 6 Thompson RN, Phillips JRA, McCauley SHJ, et al. *Atypical femoral fractures and bisphosphonate treatment: experience in two large United Kingdom teaching hospitals*. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94:385-90.
 - 7 Rizzoli R, Åkesson K, Bouxsein M, et al. *Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report*. *Osteoporos Int* 2011;22:373-90.
 - 8 Koh JSB, Goh SK, Png MA, et al. *Femoral cortical stress lesions in long-term bisphosphonate therapy: a herald of impending fracture?* *J Orthop Trauma* 2010;24:75-81.
 - 9 Kwek EBK, Goh SK, Koh JSB, et al. *An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy?* *Injury* 2008;39:224-31.
 - 10 Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. *Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research: atypical femoral fractures task force report*. *J Bone Miner Res* 2010;25:2267-94.
 - 11 Im G-I, Lee S-H. *Effect of teriparatide on healing of atypical femoral fractures: a systemic review*. *J Bone Metab* 2015;22:183-9.
 - 12 Egol KA, Park JH, Rosenberg ZS, et al. *Healing delayed but generally reliable after bisphosphonate-associated complete femur fractures treated with im nails*. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472:2728-34.
 - 13 Edwards BJ, Bunta AD, Lane J, et al. *Bisphosphonates and nonhealing femoral fractures: analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and international safety efforts: a systematic review from the Research on Adverse Drug Events And Reports (RADAR) project*. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:297.
 - 14 Prasarn ML, Ahn J, Helfet DL, et al. *Bisphosphonate-associated femur fractures have high complication rates with operative fixation*. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:2295-301.
 - 15 Saleh A, Hegde VV, Potty AG, et al. *Bisphosphonate therapy and atypical fractures*. *Orthop Clin North Am* 2013;44:137-51.
 - 16 Toro G, Ojeda-Thies C, Calabrò G, et al. *Management of atypical femoral fracture: a scoping review and comprehensive algorithm*. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:227.
 - 17 Unnanuntana A, Saleh A, Mensah KA, et al. *Atypical femoral fractures: what do we know about them?* *AAOS Exhibit Selection*. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:e8.
 - 18 US Food and Drug Administration (FDA). *FDA Drug Safety Communication: Safety update for osteoporosis drugs, bisphosphonates, and atypical fractures*. 2010 [cited 2015 Aug 13]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm229009.htm>
 - 19 European Medicines Agency (EMA). *Assessment report for bisphosphonates containing medicinal products*. 2011 [cited 2015 Aug 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bisphosphonates_31/WC500117118.pdf
 - 20 Giusti A, Hamdy NAT, Papapoulos SE. *Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy*. *Bone* 2010;47:169-80.
 - 21 Rosenberg ZS, La Rocca Vieira R, Chan SS, et al. *Bisphosphonate-related complete atypical subtrochanteric femoral fractures: diagnostic utility of radiography*. *Am J Roentgenol* 2011;197:954-60.
 - 22 Reiter MJ, Bui-Mansfield LT, O'Brien SD, et al. *Subtrochanteric femur fractures: review of the complete pathologic spectrum with emphasis on distinguishing imaging features*. *J Comput Assist Tomogr* 2015;39:47-56.
 - 23 Tins BJ, Garton M, Cassar-Pullicino VN, et al. *Stress fracture of the pelvis and lower limbs including atypical femoral fractures – a review*. *Insights Imaging* 2015;6:97-110.
 - 24 Papandrianos N, Alexiou S, Xouria X, et al. *Atypical bilateral stress fractures of the femoral shaft diagnosed by bone scintigraphy in a woman with osteoporosis*. *Clin Nucl Med* 2013;38:910-2.
 - 25 Probst S, Rakheja R, Stern J. *Atypical bisphosphonate-associated subtrochanteric and femoral shaft stress fractures: diagnostic features on bone scan*. *Clin Nucl Med* 2013;38:397-9.
 - 26 McKenna MJ, van der Kamp S, Heffernan E, et al. *Incomplete atypical femoral fractures: assessing the diagnostic utility of DXA by extending femur length*. *J Clin Densitom* 2013;16:579-83.
 - 27 Kim S, Yang KH, Lim H, et al. *Detection of prefraction hip lesions in atypical subtrochanteric fracture with dual-energy x-ray absorptiometry images*. *Radiology* 2014;270:487-95.
 - 28 McKiernan FE. *Atypical femoral diaphyseal fractures documented by serial DXA*. *J Clin Densitom* 2010;13:102-3.
 - 29 Schilcher J, Sandberg O, Isaksson H, et al. *Histology of 8 atypical femoral fractures: remodeling but no healing*. *Acta Orthop* 2014;85:280-6.
 - 30 Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. *Osteoporos Int* 2013;24:23-57.
 - 31 Capeci CM. *Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy*. *J Bone Jt Surg Am* 2009;91:2556.

- ³² McKiernan FE, Hocking J, Cournoyer S, et al. *A long femur scan field does not alter proximal femur bone mineral density measurements by dual-energy X-ray absorptiometry.* J Clin Densitom 2011;14:354-8.
- ³³ Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, et al. *Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use.* Acta Orthop 2015;86:100-7.
- ³⁴ Weil YA, Rivkin G, Safran O, et al. *The outcome of surgically treated femur fractures associated with long-term bisphosphonate use.* J Trauma 2011;71:186-90.
- ³⁵ Tosounidis TH, Lampropoulou-Adamidou K, Kanakaris NK. *Intramedullary nailing of sequential bilateral atypical subtrochanteric fractures and the management of distal femoral intraoperative fracture.* J Orthop Trauma 2015 Jun 1. [Epub ahead of print]
- ³⁶ Fang C, Chau JY-M, Woo S-B, et al. *Propagation of bisphosphonate-related femoral stress fractures despite femoral nailing: a cautionary tale from 2 cases.* Geriatr Orthop Surg Rehabil 2014;5:14-7.
- ³⁷ Kim YS, Chung PH, Kang S, et al. *A rare case of bilateral proximal femoral insufficiency fractures after interlocking IM nailing for bilateral atypical femoral shaft fractures.* Arch Orthop Trauma Surg 2015;135:1227-32.
- ³⁸ Bonifacio L, Syson P. *Construct failure in an atypical femoral fracture treated with intramedullary nailing: a case report.* Malays Orthop J 2014;8:82-4.
- ³⁹ Tsuchie H, Miyakoshi N, Nishi T, et al. *Combined effect of a locking plate and teriparatide for incomplete atypical femoral fracture: two case reports of curved femurs.* Case Rep Orthop 2015;2015:1-5.
- ⁴⁰ Puah KL, Tan MH. *Bisphosphonate-associated atypical fracture of the femur: Spontaneous healing with drug holiday and re-appearance after resumed drug therapy with bilateral simultaneous displaced fractures – a case report.* Acta Orthop 2011;82:380-2.
- ⁴¹ Bamrungsong T, Pongchaiyakul C. *Bilateral atypical femoral fractures after long-term alendronate therapy: a case report.* J Med Assoc Thail 2010;93:620-4.
- ⁴² Molvik H, Khan W. *Bisphosphonates and their influence on fracture healing: a systematic review.* Osteoporos Int 2015;26:1251-60.
- ⁴³ Das De S, Setiobudi T, Shen L, et al. *A rational approach to management of alendronate-related subtrochanteric fractures.* J Bone Joint Surg Br 2010;92:679-86.
- ⁴⁴ Giannotti S, Bottai V, Dell'Osso G, et al. *Pseudoarthrosis in atypical femoral fracture: case report.* Osteoporos Int 2013;24:2893-5.
- ⁴⁵ Ha Y-C, Cho M-R, Park KH, et al. *Is surgery necessary for femoral insufficiency fractures after long-term bisphosphonate therapy?* Clin Orthop 2010;468:3393-8.
- ⁴⁶ Banffy MB, Vrahas MS, Ready JE, et al. *Nonoperative versus prophylactic treatment of bisphosphonate-associated femoral stress fractures.* Clin Orthop Relat Res 2011;469:2028-34.
- ⁴⁷ Saleh A, Hegde VV, Potty AG, et al. *Management strategy for symptomatic bisphosphonate-associated incomplete atypical femoral fractures.* HSS J 2012;8:103-10.
- ⁴⁸ Oh C-W, Oh J-K, Park K-C, et al. *Prophylactic nailing of incomplete atypical femoral fractures.* Sci World J 2013;2013:1-4.
- ⁴⁹ Egol KA, Park JH, Prenskey C, et al. *Surgical treatment improves clinical and functional outcomes for patients who sustain incomplete bisphosphonate-related femur fractures.* J Orthop Trauma 2013;27:331-5.
- ⁵⁰ Coppola C, Del Buono A, Maffulli N. *Teriparatide in fracture non-unions.* Transl Med UniSa 2015;12:47-53.
- ⁵¹ Miyakoshi N, Aizawa T, Sasaki S, et al. *Healing of bisphosphonate-associated atypical femoral fractures in patients with osteoporosis: a comparison between treatment with and without teriparatide.* J Bone Miner Metab 2015;33:553-9.
- ⁵² Lee Y-K, Ha Y-C, Kang BJ, et al. *Predicting need for fixation of atypical femoral fracture.* J Clin Endocrinol Metab 2013;98:2742-5.
- ⁵³ Wang Z, Ward MM, Chan L, et al. *Adherence to oral bisphosphonates and the risk of subtrochanteric and femoral shaft fractures among female medicare beneficiaries.* Osteoporos Int 2014;25:2109-16.
- ⁵⁴ Hagen JE, Miller AN, Ott SM, et al. *Association of atypical femoral fractures with bisphosphonate use by patients with varus hip geometry.* J Bone Joint Surg 2014;96:1905-9.
- ⁵⁵ Saita Y, Ishijima M, Mogami A, et al. *The fracture sites of atypical femoral fractures are associated with the weight-bearing lower limb alignment.* Bone 2014;66:105-10.
- ⁵⁶ Saita Y, Ishijima M, Mogami A, et al. *The incidence of and risk factors for developing atypical femoral fractures in Japan.* J Bone Miner Metab 2015;33:311-8.

La ricerca riportata in questo lavoro è stata supportata dalla S.I.O.T. (Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia) attraverso la Borsa di Studio S.I.O.T. di I livello assegnata nel 2014.

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