

N. Confalonieri<sup>1</sup>  
A. Biazzo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Responsabile centro di chirurgia  
computer e robot assistito Istituto  
Beato Matteo di Vigevano (Pv); <sup>2</sup> Istituto  
Humanitas Gavazzeni, Bergamo

## La protesi totale del ginocchio computer-assistita: vantaggi, tecnica chirurgica e analisi della letteratura

*Computer-assisted surgery in total knee replacement: advantages,  
surgical procedure and review of the literature*

### Riassunto

La protesi totale del ginocchio (PTG) è una delle procedure ortopediche più frequenti eseguite ogni anno. Allo stesso tempo, il 20% dei pazienti sottoposti a PTG non è soddisfatto del risultato. Le ragioni sono sconosciute; riteniamo che un allineamento meccanico oltre 3° di varo-valgo possa rappresentare la causa più importante di fallimento della PTG e di conseguenza dell'insoddisfazione del paziente. L'allineamento meccanico neutro è l'obiettivo principale in ogni PTG: questo può essere raggiunto attraverso diversi strumenti quali guide extramidollari e intramidollari, strumentazione specifica per il paziente (PSI) e chirurgia computer-assistita (CAS). Lo scopo di questa revisione è presentare le diverse tecniche di allineamento nella chirurgia protesica totale di ginocchio e descrivere le procedure e i risultati della CAS nella letteratura più recente. Per quanto riguarda l'allineamento con guide intramidollari, esiste un aumentato rischio di embolia grassa; ci sono grandi limitazioni sul suo uso, o addirittura impossibilità, in caso di deformità ossea e sequele di traumi. Per quanto riguarda la guida extramidollare, è difficile da usare in caso di obesità elevata o aumento del volume dei tessuti molli intorno alla tibia. Il PSI per la PTG è stato introdotto per migliorare l'allineamento, ridurre i valori anomali, i tempi chirurgici ed il rischio di embolia grassa evitando la penetrazione del canale midollare. Recenti studi controllati randomizzati e meta-analisi non hanno dimostrato alcun vantaggio del PSI nel miglioramento dell'asse meccanico e della sopravvivenza degli impianti protesici. La CAS ha fornito uno strumento utile per aiutare il chirurgo a raggiungere un asse meccanico post-operatorio più accurato attraverso tagli ossei precisi e riproducibili ed il bilanciamento degli spazi in flessione ed estensione. Due meta-analisi hanno definitivamente dimostrato che la tecnica CAS migliora l'asse meccanico e una recente meta-analisi ha dimostrato che la CAS fornisce un migliore allineamento meccanico e risultati funzionali più alti al follow-up a breve termine.

**Parole chiave:** ginocchio, protesi, navigazione, computer, tecnica chirurgica, robot

### Summary

*Total knee replacement (TKR) is one of the most frequent orthopaedic procedures performed every year. At the same time 20% of patients who underwent TKR are not satisfied with the outcome. The reasons are unknown; we think that a mechanical alignment beyond 3° of varus-valgus can represent the most important cause of failure of TKR and consequently patient dissatisfaction. Neutral mechanical alignment is the main goal in every TKR: this can be achieved through different tools, such as extramedullary and intramedullary guides, patient-specific instrumentation (PSI) and computer-assisted surgery (CAS). The aim of this review is to compare the different alignment techniques in TKR, to describe CAS procedure and CAS results in recent literature. Results: Regarding the intramedullary guide, there is an increased risk of fatty embolism; there are great limitations on its use, or even impossibility, in cases of bone deformity and sequelae of trauma. Regarding the extramedullary guide, it becomes more difficult to use in cases of great obesity or increased soft-tissue volume around the tibia. PSI for TKR has been introduced to improve alignment, reduce outliers, operation time and the risk of fatty embolism by avoidance of intramedullary canal violation. Recent randomized controlled trials and meta-analysis proved no advantage of PSI in improving mechanical axis and implant survivorship. Discussion: CAS has proved to be a useful tool in assisting the surgeon to achieve more accurate post-operative mechanical axis through precise and reproducible bone cuts and ligament balancing. Two meta-analyses definitively proved that CAS technique improves mechanical axis and implant survivorship and one recent meta-analysis demonstrated that CAS provides better mechanical alignment and higher functional scores at short-term follow-up.*

**Key words:** knee, arthroplasty, computer-assisted surgery, surgical technique, robot

Indirizzo per la corrispondenza:  
Noberto Confalonieri  
norberto.confalonieri@gmail.com

## Introduzione

La protesi totale di ginocchio (PTG) è una delle procedure ortopediche più frequentemente eseguite ogni anno. Si stima che il numero di PTG effettuate negli Stati Uniti aumenterà del 673% prima del 2030<sup>1</sup>. Allo stesso tempo si stima che il 20% di pazienti che sono stati sottoposti a PTG non siano soddisfatti del risultato<sup>2,3</sup>. Le ragioni sono sconosciute, ma riteniamo che un allineamento meccanico oltre i 3° di varo-valgo possa rappresentare la causa più importante del fallimento di una PTG e di conseguenza dell'insoddisfazione del paziente.

Il ripristino dell'asse meccanico in una PTG è un fattore chiave per ottimizzare la condivisione del carico e impedire una distribuzione asimmetrica delle forze attraverso la protesi, che potrebbe causare così una mobilitazione dell'impianto, instabilità o fallimento precoce<sup>4,5</sup>. Il concetto di asse meccanico è stato introdotto da Insall et al.<sup>6</sup> nel 1985: richiede che i tagli sia femorali che tibiali debbano essere perpendicolari all'asse meccanico del femore e della tibia. Lo scopo è quello di creare una distribuzione del carico uguale sulla superficie articolare.

Sebbene Parratte et al.<sup>7</sup> abbiano trovato che un asse meccanico post-operatorio di 0° non ha migliorato il tasso di sopravvivenza a 15 anni, diversi autori hanno suggerito che il ripristino di un asse meccanico neutro migliora la durata di una PTG<sup>8-10</sup>.

Al giorno d'oggi, l'allineamento meccanico neutro è considerato il "gold standard" e l'obiettivo primario in ogni PTG. Questo può essere ottenuto attraverso diverse tecniche chirurgiche, come guide extramidollari e intramidollari, strumentazione paziente-specifica (PSI) e chirurgia assistita da computer (CAS), ognuna con vantaggi e svantaggi. Riguardo alla guida endomidollare, c'è un aumentato rischio di embolia grassa<sup>11</sup>, ci sono grandi limitazioni sul suo uso, o addirittura impossibilità, in caso di deformità ossea, sequele di trauma o presenza di mezzi di sintesi che ostruiscono il canale midollare. Per quanto riguarda la guida extramidollare, diventa più difficile da usare nei casi di grande obesità o aumento del volume dei tessuti molli intorno alla tibia. La tecnica PSI è stata introdotta per migliorare l'allineamento, ridurre i valori anomali, i tempi di intervento e il rischio di embolia grassa evitando la violazione del canale endomidollare. Recenti studi randomizzati controllati e meta-analisi non hanno dimostrato alcun vantaggio della tecnica PSI nel migliorare l'asse meccanico e la sopravvivenza dell'impianto<sup>12,13</sup>.

Alla fine degli anni '90, due team, uno guidato da Picard e Leitner in Francia, l'altro guidato da Krackow a Buffalo, New York, svilupparono contemporaneamente la tecnologia per la PTG senza computer. Approvati dalla FDA nel 2001, questi sistemi utilizzano la comunicazione a infrarossi per tracciare il posizionamento spaziale dell'anatomia del paziente

e delle apparecchiature chirurgiche. I calcoli successivi del sistema consentono al chirurgo di valutare i tagli ossei prima della loro esecuzione e consentono inoltre al chirurgo di controllare questi tagli dopo che sono stati eseguiti.

Diverse metanalisi hanno confermato la CAS come uno strumento utile per aiutare il chirurgo a raggiungere un asse meccanico post-operatorio più accurato attraverso una resezione ossea precisa e riproducibile e un corretto bilanciamento ligamentoso<sup>14</sup>. È stato riportato che la CAS nella PTG fornisce un posizionamento più preciso delle componenti sul piano coronale, sagittale e rotazionale; tagli ossei più precisi e migliore ripristino dell'asse meccanico<sup>15-17</sup>. In una meta-analisi di 29 studi che hanno confrontato la CAS con la tecnica convenzionale, Mason et al.<sup>18</sup> hanno dimostrato il 90,4% dei pazienti con un allineamento varo / valgo femorale entro 2° dell'asse meccanico femorale (contro il 65,9% nel gruppo convenzionale) e il 95,2% dei pazienti con un allineamento tibiale varo/valgo entro 2° dell'asse meccanico tibiale (contro il 79,7% del gruppo convenzionale).

## Tecnica operatoria

Dal 1998 presso il nostro dipartimento ortopedico abbiamo utilizzato diversi sistemi di navigazione assistita senza l'uso della tomografia computerizzata (TC) in più di 1.000 protesi (ginocchio e anca) e, secondo questi sistemi di navigazione, tutti i dati sono stati acquisiti e memorizzati in sala operatoria durante le singole procedure.

Vediamo ora nel dettaglio i passaggi schematici per la navigazione assistita della protesi totale di ginocchio.

Passaggio 1. Preparare il campo chirurgico in base alle proprie preferenze. Il paziente deve essere in posizione supina consentendo al ginocchio di flettere facilmente a 90°. Posizionare un supporto dal lato della coscia per mantenere la posizione dell'arto inferiore anche con il ginocchio flesso. Il chirurgo dovrebbe essere di fronte al paziente e in grado di controllare costantemente l'asse meccanico.

Passaggio 2. Posizioniamo sempre un localizzatore di metallo nel centro dell'anca come ulteriore riferimento per l'allineamento degli arti durante l'intervento chirurgico al fine di mantenere un controllo costante sulla regolazione assiale e sul corretto posizionamento della componente protesica femorale (una radiografia dell'anca dovrebbe dare la posizione del metal locator).

Passaggio 3. Con il paziente in anestesia, il chirurgo deve valutare clinicamente la deformità dell'arto e quanto può essere ridotto manualmente agendo sul ginocchio.

Passaggio 4. L'incisione cutanea con l'arto flesso a 90° non deve superare 12-14 cm in direzione mediana o paramediana mediale. Quindi il chirurgo dovrebbe eseguire l'artrotomia del ginocchio e dovrebbe valutare tutti i compartimenti e confermare o meno l'indicazione chirurgica.

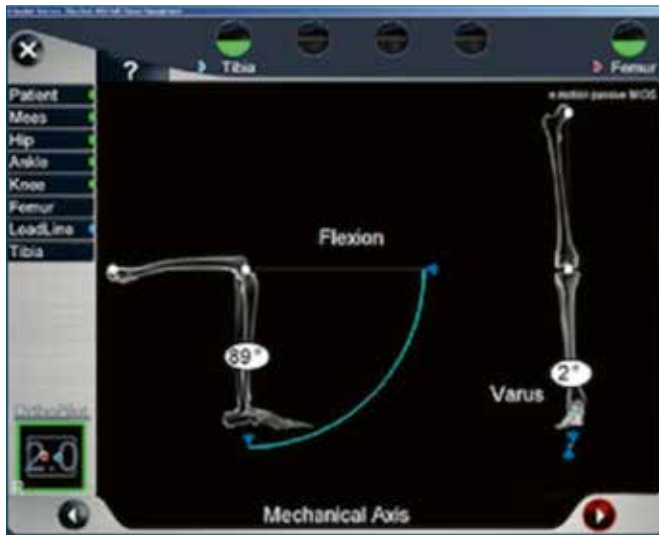


Figura 1. Asse meccanico in flessione ed estensione.

Passaggio 5. Inserire le viti per i diodi a riflessione infrarossa (LED) con una piccola incisione cutanea di 1 cm. Un diodo deve trovarsi sul femore e uno sulla tibia entrambi a 10 cm di distanza circa dalla linea articolare. Procedere con l'acquisizione dei dati degli arti inferiori usando il computer. Spostando semplicemente l'arto e utilizzando modelli matematici, il navigatore determina l'asse, che attraversa il centro di rotazione della testa del femore, il centro del ginocchio e della caviglia. Acquisire il punto più profondo nel piatto tibiale più danneggiato con un puntatore mobile, il centro del piatto tibiale, entrambi i condili femorali posteriori, la corticale femorale superiore e gli epicondili mediali e laterali, sempre secondo le indicazioni sullo schermo, passo dopo passo.

Passaggio 6. Con i dati riportati sullo schermo, il chirurgo può ricalcolare la deformità e quanto può essere corretto l'asse meccanico. L'elaborazione dei dati consente al sistema di produrre informazioni sullo schermo relative alla funzione meccanica del ginocchio nella proiezione frontale e sagittale durante l'intero arco di movimento (Fig. 1). Suggerisce dimensioni dell'impianto, quantità di osso da resecare in base alla deformità e allineamento dell'impianto tridimensionale.

Passaggio 7. La deformità dovrebbe essere sempre riducibile manualmente; in caso contrario, il chirurgo dovrebbe procedere con un leggero release dei legamenti sotto il controllo diretto del sistema.

Passaggio 8. Posizionare la guida di taglio tibiale e collegarla con un diodo mobile al computer. L'altezza della resezione si basa sul concetto di "minimo taglio osseo": questa è una regola semplice che è stata sperimentata dal 2001. La quantità di osso da resecare è data dalla differenza tra lo spessore della protesi e la deformità del

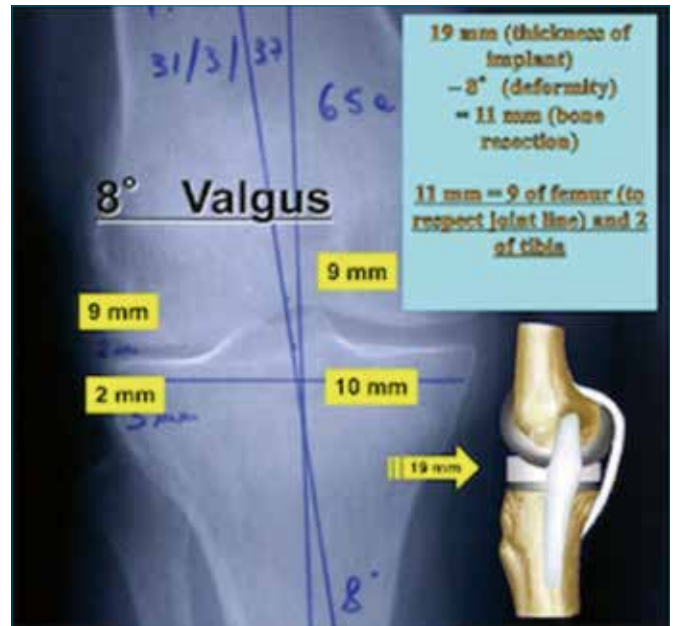


Figure 2. Ginocchio con 8° di valgo. Il minimo taglio osseo: la quantità di osso da resecare è data dalla differenza tra lo spessore del polietilene della protesi e l'angolo di deviazione assiale. Dobbiamo tagliare 9 mm di femore perché guida la linea articolare.

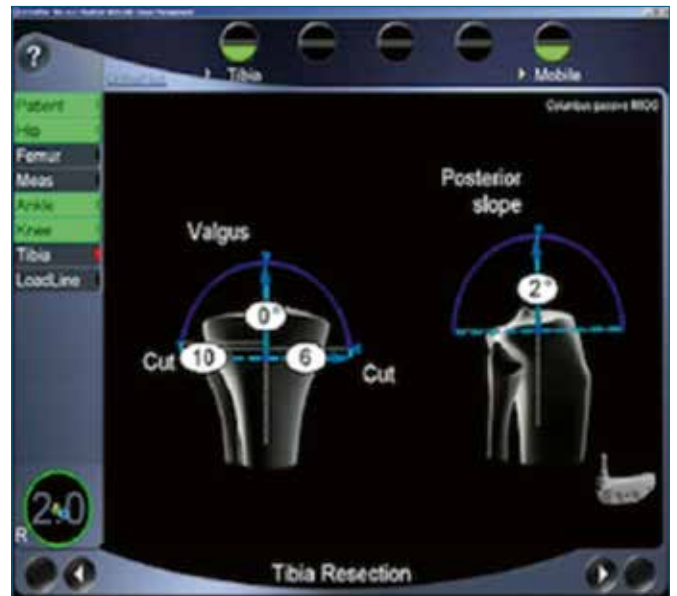
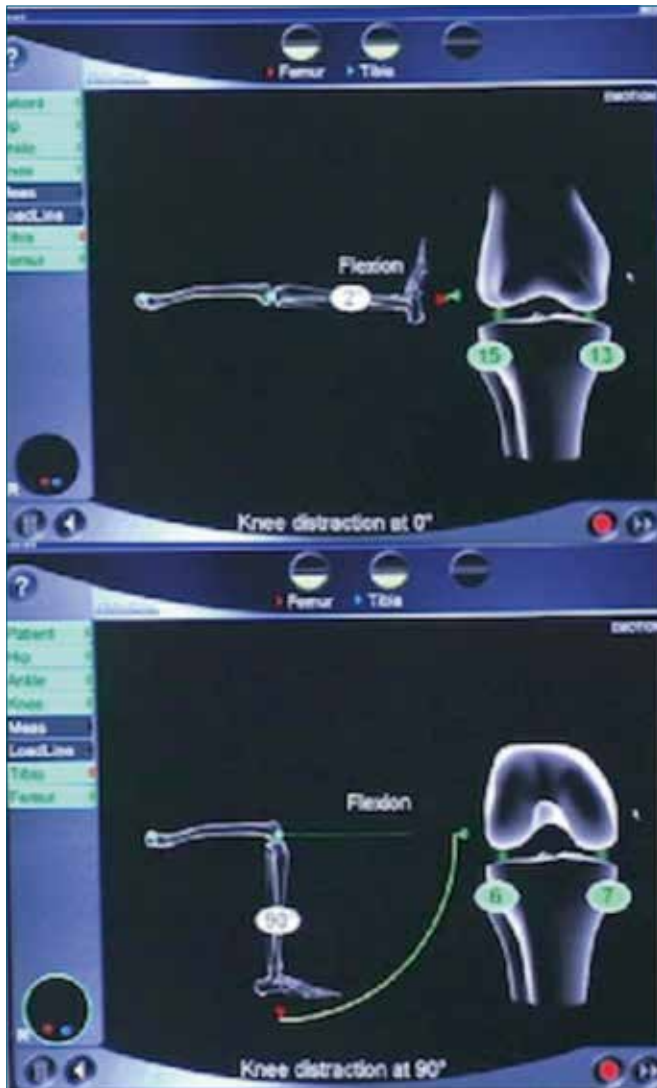


Figura 3. Taglio tibiale navigato.

ginocchio artrosico. Ad esempio, se un paziente ha una deformità in valgo di 8° e la protesi ha spessore totale di 19 mm, la quantità minima di osso da resecare è di 11 mm (19-8 = 11. Fig. 2).



**Figure 4.** Bilanciamento del gap in estensione a 0° e flessione a 90°.

Quindi si dovrebbe pianificare l'orientamento del taglio tibiale (varo-valgo) e controllarlo sul display (Fig. 3). Dopo aver fissato la guida, utilizzare una lama per il taglio orizzontale.

Passaggio 9. I tagli femorali sono stati già pianificati in base allo spazio articolare in flessione ed estensione, sia nel compartimento mediale che in quello laterale, utilizzando gli spaziatori (Fig. 4).

Se il bilanciamento non è corretto, è necessario pianificare i tagli femorali, la rotazione della componente femorale, le dimensioni della protesi e lo spessore del polietilene per compensare gli spazi vuoti (Tab. I). Nei casi difficili con deformità > 10 gradi, è necessario eseguire il release del legamento collaterale per un corretto bilanciamento. In casi



**Figure 5.** Pianificazione femorale navigata.

con elevate deformità bisogna usare una protesi vincolata. Passaggio 10. Quindi eseguire il taglio femorale distale e controllarlo sullo schermo. Posizionare le maschere di taglio delle dimensioni corrispondenti, con rotazione femorale adeguata, pianificarla e controllarla sullo schermo. Eseguire i tagli rimanenti (Fig. 5).

Passaggio 11. Posizionare le componenti di prova tibiale e femorale con lo spessore di polietilene adeguato, controllare l'asse meccanico e il bilanciamento ligamentoso in tutto l'arco di movimento, leggendo sempre i valori e la morfologia dell'arto inferiore sullo schermo del computer. Passaggio 12. Prima impiantiamo la componente tibiale e poi quella femorale; l'arto deve essere esteso e compreso saldamente contro il torace dell'operatore per completare l'operazione. La registrazione finale dei dati viene eseguita mediante dei grafici personalizzati per ogni paziente. Passaggio 13. Sutura della ferita e radiografia post-operatoria. Questo è l'unico controllo per coloro che non usano la CAS.

## Discussione

Diversi studi hanno dimostrato differenze statisticamente significative riguardo la sopravvivenza degli impianti quando è stato rispettato un allineamento all'interno dei 0-3 gradi. Ad esempio, Berend et al.<sup>8</sup> hanno riportato un aumento statisticamente significativo del tasso di fallimento delle componenti tibiali posizionate a più di 3,9° di varismo. Ritter et al.<sup>9</sup> hanno riscontrato un aumento del tasso di fallimento nelle ginocchia con una componente femo-

**Tabella I.** Algoritmo del bilanciamento del gap nella PTG.

<b>TKR</b>	<b>Extension space balanced</b>	<b>Extension space is tight</b>	<b>Laxity in extension space</b>
<b>Flexion space balanced</b>	<b>PERFECT</b>	<b>Release posterior capsule</b>  <b>Increase distal femoral cut with the same polyethylene thickness</b>  <b>Removal of osteophytes and posterior condyles</b>	<b>Distal femoral wedges</b>  <b>Increase tibial slope with higher polyethylene thickness</b>  <b>Decrease femoral size component with higher polyethylene thickness</b>
<b>Flexion space is tight</b>	<b>Undersize femoral component with the same poly</b>  <b>Release PCL in CR implant</b>  <b>Increase tibial slope with the same poly thickness</b>	<b>Increase tibial cut with the same polyethylene thickness</b>	<b>Decrease femoral size with higher polyethylene thickness</b>  <b>Distal femoral wedges and increase distal cut and/or tibial slope</b>
<b>Laxity in flexion space</b>	<b>Increase tibial cut and decrease tibial slope with higher polyethylene</b>  <b>Increase femoral size with the same polyethylene thickness</b>  <b>Increase distal femoral cut with bigger polyethylene</b>	<b>Increase distal femoral cut with bigger polyethylene thickness</b>  <b>Increase femoral size component and/or augmentation with posterior femoral wedges with the same polyethylene thickness</b>	<b>Bigger polyethylene thickness</b>

rale con più di 8° di valgo anatomico e in quelli con una componente tibiale vara rispetto all'asse tibiale. Collier et al.<sup>10</sup> hanno riportato una usura significativamente maggiore del polietilene nel compartimento mediale quando l'arto era allineato con più di 5° di varismo.

Dall'altro lato, alcuni autori non hanno trovato differenze statisticamente significative nella sopravvivenza tra ginocchia allineate e mal allineate rispetto a un asse meccanico neutro. Uno degli studi più influenti è riportato da Parratte et al.<sup>7</sup>, che hanno esaminato retrospettivamente i dati clinici e radiologici di 398 PTG e hanno dimostrato che un asse meccanico post-operatorio di 0° non ha migliorato il tasso di sopravvivenza dell'impianto a 15 anni dall'intervento. Tuttavia hanno concluso che "fino a quando ulteriori dati possono essere generati per determinare con maggiore precisione l'allineamento ideale dell'arto, un asse meccanico neutro rimane un obiettivo ragionevole e

dovrebbe essere considerato come lo standard". Simile a Parratte et al.<sup>7</sup>, anche altri autori hanno scoperto che la relazione tra allineamento coronale e sopravvivenza era debole<sup>19-21</sup>.

I chirurghi ortopedici hanno diversi strumenti per raggiungere questi obiettivi, come le tecniche convenzionali (guide endomidollari o extramidollari), la PSI e la CAS. Diversi studi hanno riportato che con la tecnica convenzionale la percentuale di ginocchia mal allineate è compresa tra il 20% e il 30%<sup>22-26</sup>. È stato dimostrato che solo il 70-80% dei casi otterrebbe un posizionamento ideale della protesi quando si utilizza il sistema endomidollare<sup>27</sup>.

La navigazione con il computer ha il potenziale di migliorare l'allineamento meccanico e i risultati delle PTG. Nel nostro Dipartimento abbiamo iniziato a utilizzare la CAS nel 1999, sia nella sostituzione monocompartimentale del ginocchio (PMG) che in quella totale, quindi in associazione

con la protesi femoro-rotulea, la bi-monocompartimentale e la tri-monocompartimentale.

La CAS è anche uno strumento didattico nella chirurgia protesica di ginocchio, specialmente in mani inesperte. Nel 2010 abbiamo pubblicato un articolo in cui abbiamo dimostrato che i chirurghi con diversa esperienza in chirurgia CAS di ginocchio potevano eseguire una PTG con allineamento meccanico simile (179,2° vs 178,1° senza differenze significative), dimostrando che la CAS è uno strumento didattico per formare chirurghi inesperti nella protesica di ginocchio. Quindi, nel 2012 abbiamo dimostrato che un principiante può riprodurre i risultati di un chirurgo esperto mediante la navigazione dopo una curva di apprendimento di 16 casi; questo rappresenta il punto dopo il quale non si osserva alcuna differenza statisticamente significativa tra il chirurgo esperto e il principiante che utilizza CAS. Nel 2012 abbiamo verificato l'utilità della CAS nell'artrosi post-traumatica del ginocchio confrontando un gruppo di PTG eseguite nell'artrite post-traumatica contro uno stesso gruppo di pazienti affetto da artrosi atraumatica del ginocchio. Non abbiamo trovato alcuna differenza significativa tra i due gruppi in termini di risultati funzionali.

La CAS nelle PTG consente di eseguire tagli ossei più accurati, posizionamento più preciso delle componenti nei piani coronale, sagittale e rotazionale, migliore ripristino dell'allineamento degli assi coronali<sup>28-32</sup>.

Due recenti meta-analisi hanno definitivamente dimostrato che la tecnica CAS consente di ottenere un migliore asse meccanico e una maggiore sopravvivenza dell'impianto<sup>33-34</sup>, ma solo Rebal et al. hanno dimostrato definitivamente che la CAS migliora i risultati clinici a breve termine<sup>35</sup>. Questa meta-analisi ha raccolto solo studi randomizzati controllati con due gruppi, CAS rispetto alla tecnica convenzionale: sono stati analizzati 21 articoli, con l'ipotesi che la CAS migliora i risultati funzionali a breve termine garantendo un migliore allineamento meccanico post-operatorio. Tali meta-analisi hanno concluso che la PTG eseguita con la tecnica CAS era più probabile che avesse un asse meccanico entro 3° (87,1% vs 73,7%,  $P < 0,01$ ) e avesse un più alto punteggio nel Knee Society Score al follow-up a 3 mesi (68,5% vs 58,1%,  $P = 0,03$ ) e al follow-up a 12-32 mesi (53,1% vs 45,8%,  $P < 0,01$ ). Il tempo operatorio medio per la PTG eseguita con tecnica CAS era 101,6 minuti contro 83,3 per la PTG eseguita con tecnica convenzionale ( $P < 0,01$ )<sup>35</sup>.

Questi risultati dimostrano che la CAS è uno strumento utile e didattico nella chirurgia protesica di ginocchio, anche in mani inesperte; consente di ottenere risultati riproducibili, garantendo un migliore allineamento meccanico e risultati funzionali superiori nel follow-up a breve termine. Questo aumento richiede l'investimento di risorse finanziarie aggiuntive e nuovi studi clinici<sup>35</sup>.

## Bibliografia

- 1 Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. *Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030*. J Bone Joint Surg Am 2007;89-A:780-5.
- 2 Bourne RB, Chesworth BM, Davis AM, et al. *Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not?* Clin Orthop Relat Res 2010;468:57-63.
- 3 Dossett HG, Swartz GJ, Estrada NA, et al. *Kinematically versus mechanically aligned total knee arthroplasty*. Orthopedics 2012;35:e160-9.
- 4 Blakeney WG, Khan RJ, Wall SJ *Computer-assisted techniques versus conventional guides for component alignment in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial*. J Bone Joint Surg Am 2011;93:1377-84.
- 5 Tingart M, Lüring C, Bächis H, et al. *Computer-assisted total knee arthroplasty versus the conventional technique: how precise is navigation in clinical routine?* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2008;16:44-50.
- 6 Insall JN, Binazzi R, Soudry M, et al. *Total knee arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res 1985;192:13-22.
- 7 Parratte S, Pagnano MW, Trousdale RT, et al. *Effect of post-operative mechanical axis alignment on the fifteen-year survival of modern, cemented total knee replacements*. J Bone Joint Surg Am 2010;92:2143-9.
- 8 Berend ME, Ritter MA, Meding JB, et al. *Tibial component failure mechanisms in total knee arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res 2004;428:26-34.
- 9 Ritter MA, Davis KE, Meding JB, et al. *The effect of alignment and BMI on failure of total knee replacement*. J Bone Joint Surg Am 2011;93:1588-96.
- 10 Collier MB, Engh CA Jr, McAuley JP, et al. *Factors associated with the loss of thickness of polyethylene tibial bearings after knee arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am 2007;89:1306-14.
- 11 Fahmy NR, Chandler HP, Danylchuk K, et al. *Blood-gas and circulatory changes during total knee replacement. Role of the intramedullary alignment rod*. J Bone Joint Surg Am 72,19-26.
- 12 Huijbregts HJ, Khan RJ, Sorensen E, et al. (2016) *Patient-specific instrumentation does not improve radiographic alignment or clinical outcomes after total knee arthroplasty*. Acta Orthop 1990;1:1-9.
- 13 Nunley RM, Ellison BS, Zhu J, et al. *Do patient-specific guides improve coronal alignment in total knee arthroplasty?* Clin Orthop Relat Res 2012;470:895-902.
- 14 Pitto RP, Graydon AJ, Bradley L, et al. *Accuracy of a computer-assisted navigation system for total knee replacement*. J Bone Joint Surg Br 2004;88:601-5.
- 15 Rosenberger RE, Hoser C, Quirbach S, et al. *Improved accuracy of component alignment with the implementation of image-free navigation in total knee arthroplasty*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2007;16:249-57.
- 16 Scuderi GR, Fallaha M, Masse V, et al. *Total knee arthroplasty with a novel navigation system within the surgical field*. Or-

- thop Clin North Am 2014;45:167-73.
- 17 Stöckl B, Nogler M, Rosiek R, et al. *Navigation improves accuracy of rotational alignment in total knee arthroplasty.* Clin Orthop Relat Res 2004;426:180-6.
  - 18 Mason JB, Fehring TK, Estok R, et al. *Meta-analysis of alignment outcomes in computer-assisted total knee arthroplasty surgery.* J Arthroplasty 2007;22:1097-106.
  - 19 Bonner TJ, Eardley WG, Patterson P, et al. *The effect of post-operative mechanical axis alignment on the survival of primary total knee replacements after a follow-up of 15 years.* J Bone Joint Surg Br 2011;93:1217-22.
  - 20 Choong PF, Dowsey MM, Stoney JD *Does accurate anatomical alignment result in better function and quality of life? Comparing conventional and computer-assisted total knee arthroplasty.* J Arthroplasty 2009;24:560-9.
  - 21 Magnussen RA, Weppe F, Demey G, et al. *Residual varus alignment does not compromise results of TKAs in patients with preoperative varus.* Clin Orthop Relat Res 2011;469:3443-50.
  - 22 Bächli H, Perlick L, Tingart M, et al. *Alignment in total knee arthroplasty. A comparison of computer-assisted surgery with the conventional technique.* J Bone Joint Surg Br 2004;86:682-7.
  - 23 Manjunath KS, Gopalakrishna KG, Vineeth G *Evaluation of alignment in total knee arthroplasty: a prospective study.* Eur J Orthop Surg Traumatol 2015;25:895-903.
  - 24 Matziolis G, Krockner D, Weiss U, et al. *A prospective, randomized study of computer-assisted and conventional total knee arthroplasty. Three-dimensional evaluation of implant alignment and rotation.* J Bone Joint Surg Am 2007;89:236-43.
  - 25 Mielke RK, Clemens U, Jens JH, et al. *Navigation in knee endoprosthesis implantation--preliminary experiences and prospective comparative study with conventional implantation technique.* Z Orthop Ihre Grenzgeb 2011;139:109-16.
  - 26 Petersen TL, Engh GA *Radiographic assessment of knee alignment after total knee arthroplasty.* J Arthroplasty 1988;3:67-72.
  - 27 Mahalaxmivala J, Bankes MJ, Nicolai P, et al. *The effect of surgeon experience on component positioning in 673 Press Fit Condylar posterior cruciate-sacrificing total knee arthroplasties.* J Arthroplasty 2011;16:635-40.
  - 28 Decking R, Markmann Y, Fuchs J, et al. *Leg axis after computer-navigated total knee arthroplasty: a prospective randomized trial comparing computer-navigated and manual implantation.* J Arthroplasty 2005;20:282-8.
  - 29 Fehring TK, Mason JB, Moskal J, et al. *When computer-assisted knee replacement is the best alternative.* Clin Orthop Relat Res 2006;452:132-6.
  - 30 Jenny JY, Clemens U, Kohler S, et al. *Consistency of implantation of a total knee arthroplasty with a non-image-based navigation system: a case-control study of 235 cases compared with 235 conventionally implanted prostheses.* J Arthroplasty 2005;20:832-9.
  - 31 Kim YH, Park JW, Kim JS *Computer-navigated versus conventional total knee arthroplasty a prospective randomized trial.* J Bone Joint Surg Am 2012;94:2017-24.
  - 32 Weng YJ, Hsu RW, Hsu WH *Comparison of computer-assisted navigation and conventional instrumentation for bilateral total knee arthroplasty.* J Arthroplasty 2009;24:668-73.
  - 33 Fu Y, Wang M, Liu Y, et al. *Alignment outcomes in navigated total knee arthroplasty: a meta-analysis.* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2012;20:1075-82.
  - 34 Hetaimish BM, Khan MM, Simunovic N, et al. *Meta-analysis of navigation vs conventional total knee arthroplasty.* J Arthroplasty 2012;27:1177-82.
  - 35 Rebal BA, Babatunde OM, Lee JH, et al. *Imageless computer navigation in total knee arthroplasty provides superior short term functional outcomes: a meta-analysis.* J Arthroplasty 2014;29:938-44.

P. Adravanti<sup>1</sup>  
A. Perrino<sup>2</sup>  
A. Tecame<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Casa di Cura "Città di Parma";

<sup>2</sup> Università Campus Bio-medico di Roma

## Vincolo di primo impianto

### *Constraint in primary TKA*

#### Riassunto

I pazienti che presentano deformità ossee severe degli arti inferiori o lassità legamentose del ginocchio rappresentano una vera e propria sfida per i chirurghi nell'approccio alla protesi di ginocchio di primo impianto. Si parla di protesi totale di ginocchio primaria complessa per indicare qualsiasi intervento chirurgico che richiede un aumento del vincolo dell'impianto per ottenere la stabilità del ginocchio all'interno dello stesso tempo chirurgico. Al giorno d'oggi sono disponibili numerosi design di impianti protesici con grado di vincolo crescente, che vanno dalle protesi di primo impianto a ritenzione di crociato posteriore (CR) o postero-stabilizzata (PS) fino a impianti vincolati.

Generalmente, per una protesi di ginocchio di primo impianto non è necessario utilizzare vincoli maggiori dell'inserito CR o PS. Tuttavia ci sono particolari condizioni che rendono necessario aumentare il livello del vincolo per ottenere un impianto protesico stabile. Indicazioni assolute all'utilizzo di un vincolo di primo impianto sono le deformità severe in varo/valgo, nelle quali nonostante si raggiunga un allineamento corretto residua una non accettabile instabilità legamentosa non controllabile con un inserto PS, condizioni di perdita ossea severa, casi in cui i legamenti collaterali sono incompetenti o con instabilità in flessione-estensione incontrollabile con un vincolo minore.

La maggior parte di queste condizioni possono essere corrette con un impianto Varus-Valgus Constrained. Nonostante le numerose indicazioni proposte in letteratura, i risultati funzionali correlati a un aumento del vincolo negli impianti protesici, anche in condizioni di severa deformità possono risultare non molto soddisfacenti. Il nostro approccio nei confronti di deformità anche di grado severo è realizzare impianti con il minor grado di vincolo possibile realizzando una chirurgia equilibrata tra le resezioni ossee e il release dei tessuti molli per cercare di ottenere il miglior bilanciamento legamentoso, utilizzando la tecnica dell'allineamento meccanico adattato.

**Parole chiave:** protesi, ginocchio, vincolo, primo impianto

#### Summary

*Patients with severe deformities of the lower limbs or ligamentous laxity of the knee are a real challenge for surgeons performing a primary total knee arthroplasty (TKA).*

*Complex primary TKA include any primary total knee arthroplasty that requires increased constraint to achieve the stability of the knee at the same time of the primary surgical procedure. Several implant designs with increased constraint are currently available, from primary CR or PS TKA to more constrained implant. Generally, primary TKA does not require a constraint more than CR or PS implants. Furthermore, there are particular conditions which needs to increase constraint to reach a stable implant. Absolute indications to the use of primary constrained TKA are severe varus/valgus deformity with ligaments insufficiency, in which an unacceptable ligamentous instability remains uncontrolled with a less constrained implant, severe bone loss or flexion-extension instability. Many of these conditions can be corrected using a Varus-Valgus Constrained implant. Despite the aforementioned conditions, functional outcomes related to the increasing of the constraint in primary TKA may not be very satisfactory, also in patients with severe deformity. Our approach to severe deformity is to perform TKA with the lower grade of constraint as possible, performing a balanced surgery between bone cuts and minimum soft tissue release to achieve an optimal ligamentous balancing, using the adapted mechanical alignment technique.*

**Key words:** TKA, knee, constraint, primary

#### Indirizzo per la corrispondenza:

**Paolo Adravanti**

Casa di Cura "Città di Parma"

piazzale Athos Maestri, 5

43100 Parma

[info@paoloadravanti.com](mailto:info@paoloadravanti.com)

I pazienti che presentano deformità severe degli arti inferiori o lassità legamentose del ginocchio rappresentano una vera e propria sfida per i chirurghi nell'approccio alla protesi di ginocchio di primo impianto.

Si parla di protesi totale di ginocchio primaria complessa per indicare qualsiasi



intervento chirurgico che richiede un aumento del vincolo dell'impianto per ottenere la stabilità del ginocchio all'interno dello stesso tempo chirurgico <sup>1</sup>.

Il bilanciamento legamentoso infatti costituisce uno dei principali obiettivi da raggiungere per ottenere la stabilità dell'impianto protesico e in particolare modo la validità dei legamenti collaterali riveste un ruolo cruciale, la cui competenza è altamente influenzata dai diversi morfotipi. Nelle severe deformità in varo, infatti, il quadro è caratterizzato da una contrazione del legamento collaterale mediale e delle altre strutture mediali e postero-mediali e di contro una lassità di tutto il compartimento laterale a causa di un prolungato stretching delle strutture che lo costituiscono. Nelle condizioni di valgo severo, invece, il legamento collaterale mediale risulta spesso lasso a fronte di un compartimento laterale più serrato.

Elevata variabilità si riscontra anche nell'allineamento sagittale, con conformazione del ginocchio in recurvato o nel ginocchio flesso nei quali è frequente la condizione di squilibrio tra gli spazi in flessione ed estensione.

Le caratteristiche morfologiche sono, dunque, da prendere in considerazione nella scelta della protesi da utilizzare, per ottenere un impianto protesico stabile e ben bilanciato. Al giorno d'oggi sono disponibili numerosi design di impianti protesici con grado di vincolo crescente, che vanno dalle protesi di primo impianto a ritenzione di crociato posteriore (CR) o postero-stabilizzata (PS) fino a impianti vincolati.

Generalmente, per una protesi di ginocchio di primo impianto non è necessario utilizzare vincoli maggiori dell'inserito CR o PS. Tuttavia ci sono particolari condizioni che rendono necessario aumentare il livello del vincolo per ottenere un impianto protesico stabile. Il vincolo è definito come l'effetto del design dell'impianto protesico che è progettato per contrastare le forze sul ginocchio in presenza di tessuti molli insufficienti <sup>2</sup>.

Le protesi CR sono degli impianti che prevedono la preservazione del legamento crociato posteriore. Queste protesi possono essere utilizzate in deformità moderate in varo o in valgo e hanno il vantaggio di preservare una cinematica vicina al ginocchio nativo, oltre a preservare maggiormente il bone stock femorale e a diminuire le forze di taglio sull'interfaccia componente tibiale-osso. Tuttavia, permane il rischio che, in caso di rottura o degenerazione del legamento crociato posteriore si possa andare incontro a gravi instabilità in flessione <sup>3</sup>.

La protesi con inserito postero-stabilizzato (PS) prevede un box nella componente femorale con un post sull'inserito in polietilene che permette, oltre a un roll-back che mima il ginocchio fisiologico, un controllo migliore della stabilità del ginocchio per correzioni di deformità maggiori rispetto a un impianto CR a discapito del sacrificio di una piccola

componente ossea. Gli impianti PS, tuttavia non sono a volte sufficienti in protesizzazioni difficili quando è presente una deformità severa o legamenti collaterali insufficienti <sup>4</sup>.

Differente è, invece, il concetto di Medial Pivot (MP), introdotto recentemente con l'obiettivo di migliorare la cinematica del ginocchio e l'area di contatto. L'impianto MP prevede lo spostamento del pivot dal centro del ginocchio al centro della parte mediale con il condilo laterale che ruota intorno al condilo mediale. Durante la flessione, il condilo mediale subisce un movimento minimo, mentre il condilo laterale si sposta posteriormente sulla tibia, in modo da imitare la normale cinematica di flessione del ginocchio <sup>5</sup>.

Di recente introduzione sono anche gli inserti ultracongruenti. Il design di questo inserito è caratterizzato da un labbro anteriore del polietilene più alto e una superficie articolare maggiormente congruente per prevenire la traslazione anteriore dei condili durante la flessione del ginocchio <sup>6</sup>. Rappresentano un'alternativa all'inserito PS con il vantaggio di preservare maggiormente il bone stock femorale ma con un maggior rischio di usura del polietilene, di ridurre il range of motion rispetto al PS, maggior rischio di mobilizzazione asettica e risultati inferiori a lungo termine.

Una protesi che presenta un grado di vincolo maggiore è rappresentata dall'impianto Varus-Valgus Constrained (VVC) che deriva da un impianto PS, ma è caratterizzato dalla presenza di un post più alto e più largo e un box femorale più profondo. Questo permette un piccolo movimento nei piani coronale, antero posteriore e assiale. I più comuni design VVC forniscono da 2° a 3° di stabilità in varo-valgo e  $\pm 2^\circ$  di rotazione <sup>2 7</sup>. Grazie a questa conformazione, gli impianti VVC offrono una maggiore stabilità coronale in deformità ossee severe e vengono utilizzate principalmente nei casi di insufficienza lieve dei collaterali, perdita ossea moderata o lassità in flessione di grado modesto. Tuttavia, questi impianti, come gli impianti PS, mantengono il rischio potenziale di dissociazione tra il post e il cam nel caso di instabilità severa soprattutto in flessione.

Impianti protesici con un grado di vincolo ancora maggiore sono le protesi Rotating Hinge (RH) il cui uso nelle protesi di primo impianto è limitato a rare condizioni di incompetenza marcata dei legamenti collaterali oppure in pazienti nei quali il mismatch tra flessione ed estensione non può essere corretto con impianti con un vincolo minore <sup>1</sup>.

Negli ultimi anni, sono stati introdotti gli inserti PS-plus che hanno delle caratteristiche simili a un inserito PS ma presentano un post più alto che è in grado di migliorare la stabilità in varo-valgo, in condizioni di instabilità minori, e la stabilità rotazionale senza aumentare l'invasività dell'impianto che spesso non necessita l'usi di steli. L'introduzione di questo nuovo tipo di inserito rappresenta un livello in-

termedio tra il PS e il VVC e assicura una maggiore stabilità rispetto all'inserto PS, quando permane una lieve instabilità in varo-valgo dopo il bilanciamento dei tessuti molli<sup>8</sup>.

In letteratura sono state descritte diverse indicazioni all'aumento del vincolo in protesi di primo impianto.

Indicazioni assolute all'utilizzo di un aumento di vincolo in un primo impianto sono le deformità severe in varo/valgo, nelle quali nonostante si raggiunga un allineamento corretto residua una non accettabile instabilità legamentosa incontrollabile con un inserto PS anche dopo aver realizzato release sui tessuti molli, condizioni di perdita ossea severa, condizioni nelle quali il legamento collaterale mediale è incompetente o con instabilità in flesso-estensione incontrollabile con un vincolo minore<sup>9-12</sup>.

Le artropatie neuropatiche costituiscono un'altra indicazione tradizionale alla protesi vincolata, come nel caso degli esiti di poliomielite, in cui il ginocchio si presenta caratteristicamente con un morfotipo recurvato grave. Analogamente, condizioni di artropatie infiammatorie come l'artrite reumatoide che è tipicamente correlata a una severa deformità in valgo con incompetenza del legamento collaterale mediale<sup>4</sup>.

Altre condizioni meno frequenti in cui è indicato un vincolo di primo impianto sono la severa contrattura in flessione con impossibilità di bilanciamento in flesso-estensione<sup>13</sup>, deformità extra-articolari<sup>14</sup>, artrosi con deformità secondaria causata da pregresse fratture, lesioni legamentose o infezioni<sup>15</sup>.

La maggior parte di queste condizioni possono essere corrette con un impianto Varus-Valgus Constrained.

Nonostante le numerose indicazioni proposte in letteratura, i risultati funzionali correlati a un aumento del vincolo negli impianti protesici, anche in condizioni di severa deformità possono risultare non molto soddisfacenti. Pang et al.<sup>16</sup>, hanno dimostrato che gli impianti vincolati sono associati a un significativo innalzamento della joint line e che le protesi non vincolate con un appropriato release dei tessuti molli presentano migliori outcomes funzionali rispetto alle protesi constrained nel management del ginocchio valgo artrosico.

Inoltre, se è vero che l'aumento del vincolo riduce l'instabilità dell'impianto protesico, allo stesso modo l'utilizzo di un vincolo maggiore determina un trasferimento di forze sulla protesi, che porta a un incrementato rischio di mobilizzazione asettica<sup>2</sup>. Per questo motivo l'utilizzo di una protesi vincolata è generalmente associato all'uso di steli endomidollari, cementati o meno, che hanno la funzione di diminuire lo stress sull'interfaccia impianto-osso<sup>17</sup>.

La mobilizzazione asettica costituisce la prima causa di fallimento di un impianto vincolato. Come sottolineato da Pitta et al.<sup>18</sup>, l'utilizzo di un vincolo costituisce un vero e proprio fattore di rischio di revisione di protesi.

Un grande studio condotto da Martin et al. nel 2016<sup>1</sup> su 28.677 protesi di primo impianto ha mostrato, infatti, che il tasso di revisione protesica è aumentato in pazienti con un impianto vincolato rispetto a pazienti con un impianto non vincolato. Il rischio relativo di revisione è di 2 volte maggiore a 10 anni e di 3 volte maggiore a 20 anni.

È stato dimostrato, inoltre, che l'utilizzo di una protesi vincolata è correlato a un aumento del rischio di infezione, che costituisce un'altra grave causa di fallimento di questo tipo di impianti.

L'aumento del rischio di infezione può essere correlato con il tempo chirurgico prolungato, a causa della complessità dell'impianto, con una maggiore esposizione dei tessuti molli e maggiore invasività dell'intervento chirurgico stesso<sup>15</sup>.

Nella nostra esperienza, la grande maggioranza delle protesi di ginocchio realizzate prevedono l'utilizzo dell'impianto PS. In rari casi è stato necessario l'utilizzo dell'impianto VVC o RH.

Il nostro approccio nei confronti di deformità anche di grado severo è realizzare impianti con il minor grado di vincolo possibile realizzando una chirurgia equilibrata tra le resezioni ossee e il release dei tessuti molli per cercare di ottenere un buon bilanciamento legamentoso, utilizzando la tecnica dell'allineamento meccanico adattato.

Gli obiettivi di questo tipo di allineamento sono: ripristino del livello della joint line mediale, resezione della tibia a 90°, ipocorrezione della deformità al femore.

La tecnica chirurgica prevede un taglio della tibia a 90° e una resezione distale femorale con 4°-5°-6° di valgo andando incontro alla deformità, eseguendo quindi una resezione di 4° di valgo nei casi di severa deformità in varo e 6°/7° nei casi di deformità in valgo; questo particolare tipo di allineamento ci permette di intervenire in maniera ridotta sui tessuti molli. Nella nostra pratica chirurgica, inoltre, prima di pensare a un aumento del vincolo per ottenere una migliore stabilità, preferiamo eseguire alcune tecniche che ci permettono di modificare il bilanciamento legamentoso per ottenere un impianto PS stabile e bilanciato.

Nelle condizioni di deformità in varo severo è possibile eseguire un'osteotomia dell'epicondilo mediale con reinserzione dello stesso più in basso in modo da diminuire la tensione del legamento collaterale mediale e lo stesso si può praticare anche nel grave ginocchio valgo con un'osteotomia dell'epicondilo laterale.

Un preciso planning preoperatorio radiografico e un attento esame clinico permettono di prevedere la necessità di un eventuale aumento dei gradi di vincolo della protesi da utilizzare.

Tuttavia, nella maggior parte dei casi la scelta definitiva sul grado di vincolo avviene intraoperatoriamente. Per questo motivo è molto importante avere a disposizione in sala

operatoria diversi tipi di impianti protesici con i design descritti, in modo da poter fronteggiare anche la situazione più complessa.

## Bibliografia

- 1 Martin JR, Beahrs TR, Stuhlman CR, et al. *Complex primary total knee arthroplasty: long-term outcomes*. J Bone Joint Surg Am 2016;98:1459-70
- 2 Morgan H, Battista V, Leopold SS. *Constraint in primary total knee arthroplasty*. J Am Acad Orthop Surg 2005;13:515-24.
- 3 Gemayel A, Varacallo M. *Total Knee Replacement (TKR) Techniques*. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan.
- 4 Adravanti P, Vasta S. *Varus-valgus constrained implants in total knee arthroplasty: indications and technique*. Acta Biomed 2017;88(S2):112-7.
- 5 Yuan D, Zhang QS, Zhang K, et al. *Total knee arthroplasty using a medial pivot or posterior cruciate-stabilizing prosthesis in chinese patients*. J Knee Surg 2019.
- 6 Lützner J., Beyer F, Dexel J, et al. *No difference in range of motion between ultracongruent and posterior stabilized design in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2016;25:3515-21.
- 7 <https://www.zimmerbiomet.com/medical-professionals/knee/product/hexgen-lcck.html>
- 8 Rossi R, Cottino U, Bruzzone M. *Total knee arthroplasty in the varus knee: tips and tricks*. Int Orthop 2019;43:151-8.
- 9 Donaldson WF 3rd, Sculco TP, Insall JN, et al. *Total condylar III knee prosthesis. Long-term follow-up study*. Clin Orthop Relat Res 1988;226:21-8.
- 10 Hartford JM, Goodman SB, Schurman DJ, et al. *Complex primary and revision total knee arthroplasty using the condylar constrained prosthesis: an average 5-year follow-up*. J Arthroplasty 1998;13:380-7.
- 11 Insall JN, Ranawat CS, Aglietti P, et al. *A comparison of four models of total knee-replacement prostheses*. J Bone Joint Surg Am 1976;58:754-65.
- 12 Sculco TP. *Total condylar III prosthesis in ligament instability*. Orthop Clin North Am 1989;20:221-6.
- 13 Lachiewicz PF, Soileau ES. *Ten-year survival and clinical results of constrained components in primary total knee arthroplasty*. J Arthroplasty 2006;21:803-8.
- 14 Deschamps G, Khiami F, Catonne Y, et al. *Total knee arthroplasty for osteoarthritis secondary to extra-articular malunions*. Orthop Traumatol Surg Res 2010;96:849-55.
- 15 Badawy M, Fenstad AM, Furnes O. *Primary constrained and hinged total knee arthroplasty: 2- and 5-year revision risk compared with unconstrained total knee arthroplasty: a report on 401 cases from the Norwegian Arthroplasty Register 1994-2017*. Acta Orthop 2019;18:1-10.
- 16 Pang HN, Yeo SJ, Chong HC. *Joint line changes and outcomes in constrained versus unconstrained total knee arthroplasty for the type II valgus knee*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2013;21:2363-9.
- 17 Moussa ME, Lee YL, Patel AR, et al. *Clinical outcomes following the use of constrained condylar knees in primary total knee arthroplasty*. J Arthroplasty 2017;32:1869-73.
- 18 Pitta M, Esposito C, Li Z, et al. *Failure after modern total knee arthroplasty: a prospective study of 18,065 knees*. J Arthroplasty 2018;33:407-14.

M. Ponti  
A. Baldini

IFCA, Casa di Cura Ulivella e Glicini

## Il Fast Track migliora la soddisfazione del paziente?

*Does Fast Track improve patient satisfaction?*

### Riassunto

Il protocollo Fast Track fornisce la migliore pratica clinica "evidence-based" e consiste in educazione ottimizzata del paziente in fase preoperatoria, analgesia multimodale "opioid-sparing", riduzione delle morbidità e della mortalità, ottimizzazione delle procedure amministrative, precoce recupero dei milestones funzionali. È importante esplorare la prospettiva e le esperienze personali dei pazienti in un percorso di recupero rapido fin dalla preospedalizzazione.

Lo scopo dello studio è valutare le aspettative preoperatorie e il grado di soddisfazione postoperatoria in una coorte non selezionata di pazienti sottoposti a interventi di protesi di anca e di ginocchio e aderenti a un protocollo Fast Track.

Nel periodo compreso tra Settembre 2014 e Giugno 2019, 2000 pazienti sono stati sottoposti a intervento di artroprotesi con protocollo Fast Track presso la casa di cura IFCA Ulivella e Glicini di Firenze. Dal campione totale sono stati arruolati in maniera casuale e senza distinzione di intervento, 50 pazienti a cui sono state sottoposte tre domande relative alle aspettative preoperatorie, e 50 pazienti a cui sono state somministrate le scale di valutazione soggettive WOMAC score (PTA), e Oxford Knee score a 12 item (PTG), sia in fase preoperatoria che a sei mesi dall'intervento chirurgico. I nostri risultati e quelli della letteratura mostrano come l'individuazione e la rimodulazione delle aspettative del paziente è necessaria in circa un terzo dei pazienti operati di PTA e PTG in quanto è sproporzionata sia in negativo che in positivo rispetto all'outcome finale atteso. Questo processo richiede anche uno sforzo organizzativo per fornire l'appropriata educazione al paziente.

**Parole chiave:** soddisfazione protesi, recupero rapido

### Summary

The Fast Track protocol provides the best evidence-based clinical practice based on optimized preoperative patient education, multimodal opioid-sparing analgesia, reduction of morbidity and mortality, optimization of administrative procedures, early recovery of functional milestones. In a rapid recovery protocol it is important to explore patient perspective and personal experiences from pre-hospitalization. The aim of the study is to assess preoperative expectations and postoperative satisfaction in an unselected cohort of patients undergoing hip and knee replacement procedures and adhering to a Fast Track protocol. Between September 2014 and June 2019, 2000 patients underwent arthroplasty with Fast Track protocol at "IFCA – Ulivella e Glicini" in Florence. From the global sample, 50 patients were randomly selected and answered three questions related to preoperative expectations, and 50 patients were randomly selected and were assessed with WOMAC score (THA), and Oxford Knee 12-items (TKA), both in the preoperative and six months after surgery. Our results and those reported in literature show how the identification and remodeling of patient expectations is necessary in about one third of the patients with THA and TKA because it is oversized both in negative and positive to the expected final outcome. This process also requires an organizational effort to provide appropriate patient education.

**Key words:** patient satisfaction arthroplasty, expectation arthroplasty, fast track arthroplasty

Indirizzo per la corrispondenza:  
Marco Ponti  
marco.ponti.ft@gmail.com

## Introduzione

Gli interventi di protesi totale di anca (PTA) e di ginocchio (PTG) sono tra le procedure più comunemente realizzate a livello internazionale. Un survey di 18 nazioni, tra Stati Uniti, Canada, Regno Unito, Australia, Francia e Paesi Scandinavi stima che annualmente circa 1.324.000 pazienti vengono sottoposti a questi interventi <sup>1</sup>.

Per controllare i costi crescenti delle PTA/PTG, c'è stata una significativa riduzione nella lunghezza della degenza utilizzando protocolli Fast Track, o percorsi di recupero rapido (ERAS). Il Fast Track è una strategia multidisciplinare dinamica che inizia prima della chirurgia e continua dopo la dimissione del paziente ed è diventata negli ultimi 20 anni, una realtà affidabile e sicura <sup>2</sup>. Lo scopo del protocollo Fast Track è di fornire la migliore pratica clinica *evidence-based* sviluppandosi su: educazione ottimizzata del paziente in fase preoperatoria, analgesia multimodale *opioid-sparing*, riduzione delle morbidità e della mortalità, ottimizzazione delle procedure amministrative, precoce recupero dei milestones funzionali <sup>3-5</sup>.

Il paziente gioca un ruolo attivo e partecipa nel percorso, deve essere motivato e le aspettative devono essere modulate al fine di migliorare la soddisfazione <sup>4</sup>. I pazienti vengono mobilizzati entro 3-4 ore dopo l'intervento chirurgico e sono stimolati a muoversi più volte durante il giorno al fine di prevenire complicazioni come la trombosi venosa profonda (TVP).

È importante esplorare la prospettiva e le esperienze personali del paziente in un percorso di recupero rapido fin dalla preospedalizzazione. Le aspettative del paziente sono direttamente correlate al livello di soddisfazione postoperatoria raggiunta e questo avrà un impatto positivo o negativo sugli outcome finali <sup>6,7</sup>. Se vengono identificati elementi di insoddisfazione, questi possono far migliorare il servizio offerto, ridefinendo il percorso Fast Track e incrementando e rimodulando le informazioni per il paziente. In considerazione agli strumenti necessari a valutare un buon recupero da questi interventi, quando un paziente parla del proprio stato di salute direttamente, senza interpretazione da parte del chirurgo o di un altro professionista sanitario, questo viene definito come outcome riferito dal paziente (*patient reported outcome* - PRO). Due vaste classificazioni di PROs esistono: generiche e specifiche. I PROs generici riguardano lo stato di salute generale del paziente o della qualità della vita che può includere una valutazione di aspetti fisici, mentali e sociali del paziente. I PROs specifici sono incentrati su una particolare patologia, sintomo, intervento, trattamento, regione anatomica o funzione del corpo. Entrambe sono tipicamente misurate utilizzando misure di valutazione di outcome *patient-reported* (PROM), strumento che solitamente si sviluppa come un questionario autosomministrato. È necessario

quindi trovare il PROM più appropriato per ogni area di valutazione del paziente. La collezione dei PROMs richiede tempo e risorse e se associata a elementi oggettivi di valutazione rappresenta uno strumento importante di cura *patient-centered* e *value-based*. Tra i PROMs maggiormente utilizzati in letteratura si distinguono quelli comuni a protesi di anca e ginocchio (E-QoL, *Forgotten Joint Score*) e quelli specifici per protesi di anca (WOMAC score, in particolare il sottogruppo funzione/attività della vita quotidiana) e quelli specifici per protesi di ginocchio (Oxford Knee Score-12 items).

Tra gli strumenti sopracitati, un ruolo importante è rivestito anche dalla *Pain Catastrophizing scale* (PCS). La PCS è pensata per essere utile a identificare quegli individui predisposti a un'elevata risposta allo stress di fronte a procedure dolorose come l'intervento chirurgico <sup>8,9</sup>. Riconoscere i fattori di rischio per lo sviluppo del dolore dopo protesi di ginocchio permette di agire attraverso trattamenti peroperatori, tra cui terapia analgesica mirata post dimissione e follow-up individualizzati <sup>30</sup>.

Fornire sicurezza che il dolore non rappresenta un serio rischio sulla salute ha mostrato di avere effetti sul rientro ad attività fisica <sup>10</sup>. Hovic al contrario, ha evidenziato nessuna associazione tra la PCS preoperatoria e il dolore persistente postoperatorio in protesi di ginocchio fino a un anno dall'intervento; questo può contestualizzare l'uso della scala *pain catastrophizing* come strumento preoperatorio per identificare in un contesto di recupero rapido i pazienti ad alto rischio di sviluppare dolore e ridurre il grado di soddisfazione finale.

L'informazione e l'educazione preoperatoria intervengono nel processo di adeguamento delle aspettative preoperatorie al fine di modulare le reali possibilità del paziente al termine del percorso di recupero post PTA e PTG <sup>11</sup>.

L'educazione preoperatoria del paziente rappresenta una fase importante del percorso clinico in caso artroprotesi di arto inferiore, e spesso viene sottovalutata come superflua e complessa dal punto di vista organizzativo. Si riferisce a qualsiasi intervento educativo effettuato prima di un intervento chirurgico che mira a migliorare la conoscenza delle persone, i comportamenti e i risultati di salute <sup>12</sup>.

Essa può comprendere corsi di educazione in gruppo o individuali che affrontano numerosi aspetti tra cui: la procedura chirurgica e i suoi benefici, la gestione della sintomatologia, i rischi e le complicanze postoperatorie, il concetto della dimissione precoce programmata, le soluzioni di dimissione e i servizi proposti in fase postacuta. I materiali educativi per il paziente vengono utilizzati sia sotto forma di semplici opuscoli o manuali di percorso, sia come video educativi <sup>13</sup>.

Questo approccio può rappresentare un elemento efficace per incrementare e ottimizzare il percorso del paziente

conseguentemente a chirurgia protesica, sia dal punto di vista funzionale che economico.

Nello studio di Culliton del 2018<sup>14</sup>, è stata testata l'esposizione a uno strumento "e-learning" prima e dopo la chirurgia per verificare se le aspettative dei pazienti fossero incontrate e se loro fossero soddisfatti a un anno dall'intervento di PTG. Lo strumento educativo proposto è stato sviluppato con video e filmati "custom-made" realizzati da ortopedici, fisioterapisti, terapisti occupazionali e esperienze di pazienti precedentemente operati. Gli argomenti maggiormente trattati sono stati relativi al dolore, outcome funzionali, limiti e restrizioni post intervento.

Nello studio osservazionale di Specht del 2018<sup>1</sup>, sono state investigate le esperienze di pazienti sottoposti a interventi di PTA/PTG in percorsi Fast Track durante le prime 12 settimane dopo la dimissione e dall'analisi sono emerse alcune criticità: la gestione del passaggio struttura di degenza-casa, la gestione del dolore e della medicazione, i problemi in riabilitazione.

Sebbene la sopravvivenza sia vicina al 100% a un anno dall'intervento chirurgico di PTA/PTG, solo l'80-85% delle PTG e il 90-95% delle PTA sono soddisfatte del percorso affrontato. Risulta quindi logico andare oltre la semplice stima di sopravvivenza e misurare gli outcome che sono rilevanti per i pazienti – dolore, recupero della funzione e miglioramento della qualità di vita.

In considerazione della natura multifattoriale della soddisfazione del paziente, risulta chiaro perché le aspettative di questa tipologia di pazienti, in particolare coloro che effettuano una protesi di ginocchio, non si realizzano.

Le aspettative dei pazienti sono spesso varie e in alcuni casi non c'è correlazione tra la realizzazione delle aspettative e la soddisfazione del paziente<sup>15</sup>.

Sebbene gli outcome di trattamento e i gradi di recupero della mobilità sono di estrema importanza, non c'è un consenso sul metodo ottimale di garantire e misurare la soddisfazione del paziente.

Molti studi mostrano che non c'è associazione tra le esperienze dei pazienti e la qualità di cura; in alcuni casi, una enfasi eccessiva sulla soddisfazione del paziente può portare conseguenze a scapito della salute del paziente. In uno studio, la soddisfazione dei pazienti e la loro salute non erano chiaramente correlate; i pazienti più soddisfatti avevano un aumentato rischio del 26% di mortalità.

Un esempio nel quale gli outcome clinici e la soddisfazione del paziente possono non corrispondere è appunto il caso della protesi di ginocchio. Come affermato precedentemente, circa il 15-20% dei pazienti con PTG riporta dolore residuo dopo protesi, percentuale molto maggiore che nella protesi di anca (7-10%).

Come mostrato da Nashi et al.<sup>16</sup>, il 31,1% e il 28,9% dei pazienti dopo PTG, sperimenta dolore residuo a uno e due

anni rispettivamente. In aggiunta, c'è un ridotto recupero di outcome funzionali dopo PTG, nel confronto con PTA.

Lo stato generale della condizione fisica e mentale preoperatoria è altamente correlata con la soddisfazione del paziente e con gli outcome raggiunti dopo chirurgia. Pazienti con problemi di salute preoperatori come artriti modeste e moderate hanno un maggior rischio di insoddisfazione dopo chirurgia al ginocchio.

Pazienti che hanno un dolore sproporzionato rispetto a quanto emerge dalle indagini radiografiche possono non avere gli stessi outcome e soddisfazione principalmente perché hanno una maggiore sensibilità di percezione del dolore. Pazienti con altri disturbi muscoloscheletrici, come lombalgie o dolore in altre articolazioni, hanno anche loro, un maggior rischio di essere insoddisfatti<sup>15</sup>. Questi pazienti hanno mostrato un minor miglioramento funzionale dopo protesi di ginocchio.

Altri fattori per un aumentato rischio di insoddisfazione sono: età e problemi cardiaci tanto quanto scarsa tolleranza al dolore, fibromialgia, e fattori strettamente legati al paziente che portano a complicazioni o insoddisfazione, come il fumo, l'abuso di droghe, obesità e diabete. Pazienti con lombalgie croniche sono molto più insoddisfatti della riuscita dell'intervento, indipendentemente dal loro stato di salute preoperatorio.

Punteggi più alti nei livelli di riferimenti di qualità di vita per il dolore, rigidità e funzione sono associati con minori incrementi qualitativi dopo chirurgia, che implica che un intervento di protesi di ginocchio in soggetti con uno stato di artrosi isolata o poco destabilizzante porta a un rischio di insoddisfazione.

I risultati riportati da Maratt et al.<sup>17</sup> mostrano come i problemi di salute dei pazienti non direttamente correlati all'intervento hanno un impatto negativo sulla soddisfazione dello stesso dopo intervento di protesi. Di contro, pazienti che hanno da lungo tempo problemi legati allo stato di salute dell'articolazione che dovrà essere operata, come ad esempio patologie croniche, sono più soggetti a essere soddisfatti dopo chirurgia protesica.

Un elemento legato al grado di soddisfazione dopo protesi è legato al livello di recupero di flessione dopo protesi di ginocchio. Il recupero più convenzionale risulta in una flessione approssimativa tra 100-115° che è sufficiente a realizzare tutte le attività della vita quotidiana (83° di flessione sono necessari per salire le scale, 90° per scendere le scale e 93° per alzarsi da una sedia).

Comunque, ora che le PTG sono rivolte molto più frequentemente a soggetti giovani, più attivi, c'è il desiderio di ottenere una flessione ancora maggiore da quella convenzionale. Questa flessione extra può essere anche più importante nelle società in cui lo squat e altre specifiche metodiche di inginocchiarsi e sedersi sono necessarie

oggi. Alti livelli di flessione (cioè l'abilità di piegare il ginocchio oltre i 130°) è un trend maggiormente crescente come parametro di recupero: questo è strettamente collegato a un adeguato controllo del dolore perioperatorio, a un adeguato programma riabilitativo postoperatorio e agli outcome raggiunti dopo PTG. Pazienti con un dolore non controllato, non partecipano pienamente agli esercizi postoperatori, non ottengono una funzione massima e di conseguenza diventano insoddisfatti del loro percorso. Un programma di esercizi postoperatori strutturato sembra facilitare il recupero funzionale<sup>15 18</sup>.

Relativamente al ruolo delle aspettative preoperatorie molti studi hanno cercato di capire le differenze tra PTA e PTG e quali sono.

In linea generale, molti studi<sup>19 20</sup> confermano che, in fase preoperatoria, le aspettative dei pazienti che dovevano sottoporsi a PTA erano molto più positive di coloro che si sarebbero sottoposti a protesi di ginocchio. Questo trova giustificazione nel fatto che, i pazienti con PTG, devono affrontare in fase postoperatoria, molte più sfide nel recupero riabilitativo e peggiori outcome a medio e lungo termine rispetto ai pazienti sottoposti a protesi di anca.

Nello studio di Tilbury et al.<sup>21</sup>, sono state confrontate le aspettative preoperatorie dei pazienti sottoposti a PTA e PTG. È emerso che, nel gruppo sottoposto a protesi di anca, le aspettative e gli outcome ipotizzati nella fase preoperatoria, sono stati confermati o superati nel 60% dei casi, maggiore che nel gruppo delle protesi di ginocchio. Nel gruppo delle PTA, la maggior parte dei pazienti con aspettative non raggiunte (maggiore del 30%) ha evidenziato difficoltà nell'attività delle scale e nelle attività di toelette e cura della persona (tagliarsi le unghie dei piedi 38%). Nel gruppo delle PTG, la maggior parte delle aspettative non raggiunte da parte dei pazienti (maggiore di 30%) sono state osservate nel camminare per lunghe distanze (superiore a 1,5 km), inginocchiarsi (47%) e essere in grado di fare squat (44%). Tale studio è paragonabile con lo studio di Palazzo et al.<sup>22</sup>, in quanto le aspettative sono state frequentemente riscontrate nel tagliarsi le unghie dei piedi, mettersi le scarpe, migliorare l'attività sessuale<sup>23</sup>, sport, e attività lavorativa. Nello studio di Tilbury<sup>24</sup>, la proporzione dei pazienti con aspettative non riscontrate al termine del percorso, sono state relativamente alte anche nella risoluzione del dolore notturno (42%) e nell'abbandono degli ausili per la deambulazione (40%).

Nilsdotter et al.<sup>25</sup>, hanno mostrato che i pazienti sottoposti a protesi di ginocchio sono stati meno soddisfatti nel rientro ad attività sportive e attività ludiche.

Bourne et al.<sup>26</sup> nel 2009, hanno evidenziato che certi fattori preoperatori (età avanzata, vivere da soli, flessione meno di 90° e dolore a riposo) e fattori postoperatori (riammissioni ospedaliere e punteggio WOMAC basso dopo

un anno) sono associate a pazienti con protesi di ginocchio insoddisfatti.

Infine, uno studio di Kobayashi<sup>27</sup>, ha rilevato che in pazienti con artrite reumatoide, in condizioni di maggior dolore e limitazione nella funzione quotidiana, dopo un intervento di protesi di ginocchio, il grado di soddisfazione rilevato è stato molto più alto confrontato con pazienti con solo osteoartrosi a 2 anni di follow-up.

## Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è valutare le aspettative preoperatorie e il grado di soddisfazione postoperatoria in una coorte non selezionata di pazienti sottoposti a interventi di protesi di anca e di ginocchio e aderenti a un protocollo Fast Track.

## Materiali e metodi

Il campione è stato individuato tra coloro appartenenti a un percorso di recupero rapido Fast Track, senza limiti di età, sesso e tipologia di protesi. Il campione è stato sottoposto a tre domande relative alle aspettative preoperatorie personali. Le domande somministrate sono state le seguenti:

- 1 Cosa fa che prima non faceva?
- 2 Dopo quanto si è considerata guarita?
- 3 La cosa più difficile da superare?

È stato inoltre chiesto come la lezione abbia cambiato l'approccio all'intervento, chiedendo al paziente di indicare se la lezione avesse generato tranquillità, consapevolezza o utilità.

Le tre domande sono state somministrate in fase preoperatoria, durante gli incontri educativi (lezione medica e lezione fisioterapia) svolti 15-30 giorni prima dell'intervento, e in fase postoperatoria, a 6 mesi dall'intervento, cioè a recupero fisioterapico completato.

Un ulteriore campione di pazienti non selezionato è stato raccolto. Sono state somministrate due scale di valutazione soggettive, differenti per protesi di anca (WOMAC score) e per protesi di ginocchio (*Oxford Knee score-12 item*). Le due scale di valutazione sono state autosomministrate dal paziente in fase preoperatoria, al momento del ricovero in reparto, e in fase postoperatoria, a 20 giorni postoperatori e a 6 mesi postoperatori. Sono stati esclusi i dati a 20 giorni, in quanto non rappresentano una variazione di miglioramento significativo.

Gli operatori coinvolti nella raccolta dati sono stati indipendenti tra loro.

L'analisi dei dati è stata effettuata utilizzando un programma di calcolo Excel 14.7.1.

## Risultati

Nel periodo compreso tra Settembre 2014 e Giugno 2019, 2000 pazienti sono stati sottoposti a intervento di artroprotesi con protocollo Fast Track presso la casa di cura IFCA Ulivella e Glicini di Firenze. Nello specifico, sono stati effettuati 1779 interventi di protesi unilaterale (65% PTG, 35% PTA), 135 interventi di protesi bilaterale simultanea (PTA bilaterale, PTG bilaterale, PTA + PTG unilaterale e controlaterale) e 86 interventi di revisione di protesi. Il campione è composto da 60% donne e 40% uomini, con età media 68 ± 10 anni.

Dal campione totale sono stati arruolati in maniera casuale e senza distinzione di intervento, 50 pazienti a cui sono state sottoposte tre domande relative alle aspettative preoperatorie.

Dal campione totale, sono stati altresì arruolati in maniera casuale 50 pazienti, a cui sono state somministrate le scale di valutazione soggettive WOMAC score, per PTA, e *Oxford Knee score* a 12 item, per PTG, sia in fase preoperatoria che a sei mesi dall'intervento chirurgico. Di seguito sono riportati i grafici esplicativi.

## Conclusioni

I nostri risultati e quelli della letteratura mostrano come l'individuazione e la rimodulazione delle aspettative del paziente è necessaria in circa un terzo dei pazienti operati di PTA e PTG in quanto è sproporzionata sia in negativo che in positivo rispetto all'outcome finale atteso. Questo processo richiede anche uno sforzo organizzativo per for-

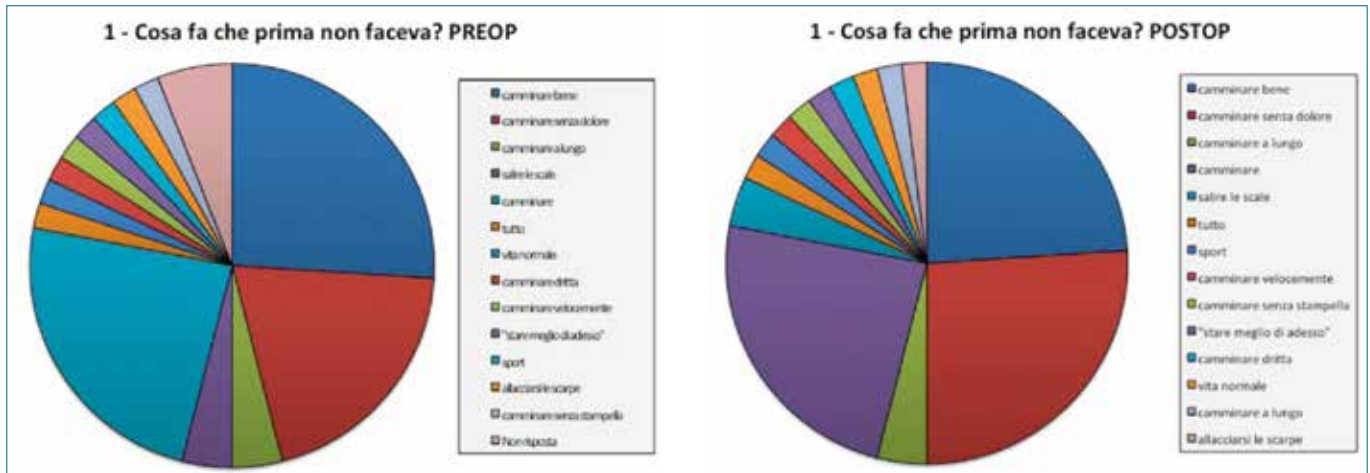


Figure 1-2. Risposte alla domanda sulla funzione preoperatoria e postoperatoria.

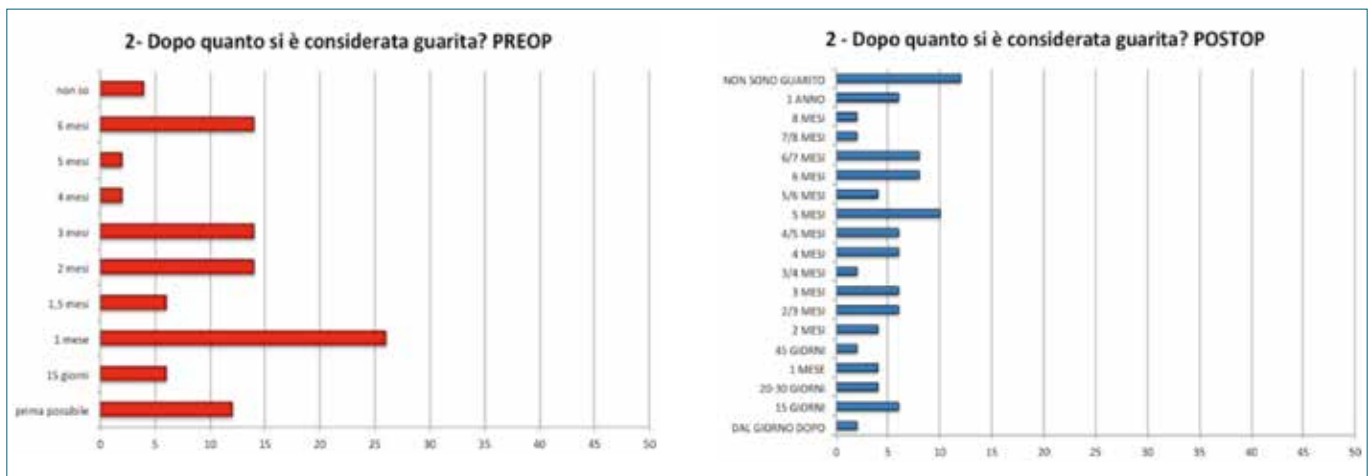


Figure 3-4. Risposte alla domanda sulla percezione di guarigione.



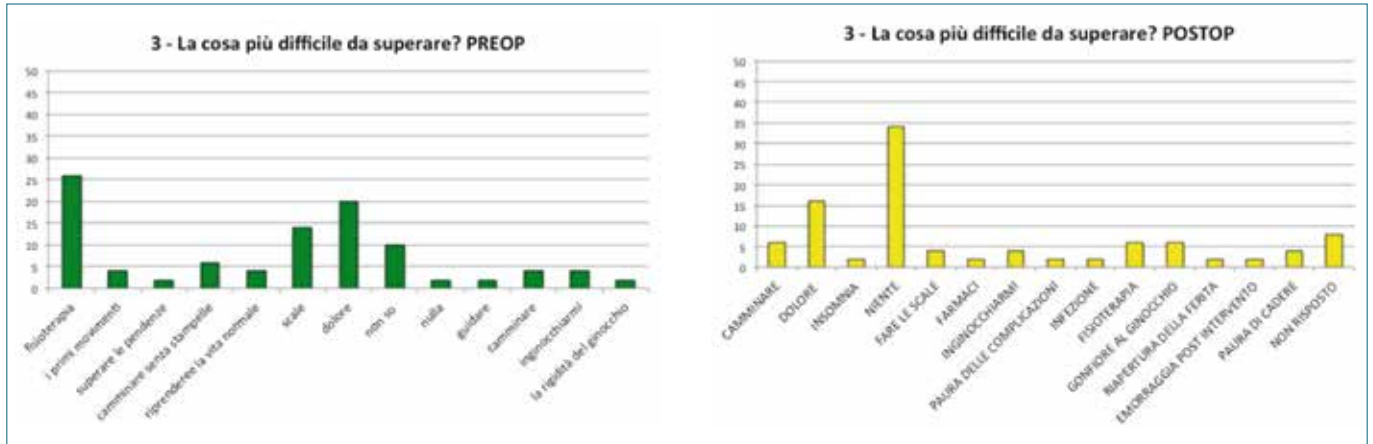


Figure 5-6. Risposte alla domanda sulle difficoltà affrontate durante il recupero postoperatorio.

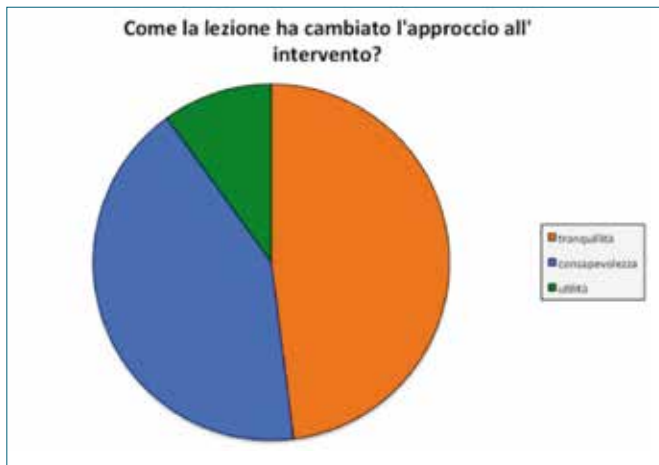


Figure 7. Risposte al ruolo dell'educazione preoperatoria nell'approccio all'intervento chirurgico.

nire l'appropriata educazione al paziente. Il format migliore per educare il paziente sottoposto ad artroprotesi non è ancora del tutto chiaro, forse legato alla eterogeneità psicologica dei pazienti.

Tutti i professionisti sanitari e i pazienti devono impegnarsi in una discussione aperta riguardo le procedure chirurgiche includendo indicazioni, opzioni, outcome potenziali e rischi di complicazioni. Entrambe le parti devono essere chiare riguardo le aspettative e i risultati finali.

Secondariamente, i pazienti dovrebbero essere clinicamente e psicologicamente preparati a essere sottoposti all'intervento e avere sufficienti risorse e supporto ausiliare ad aiutarli a raggiungere un risultato soddisfacente.

Terzo, il team chirurgico, il personale sanitario di reparto, e la struttura ospedaliera dovrebbero concentrarsi sull'erogazione di servizi *patient-centered*, alta qualità, efficienza operativa e servizi *cost-effective*.

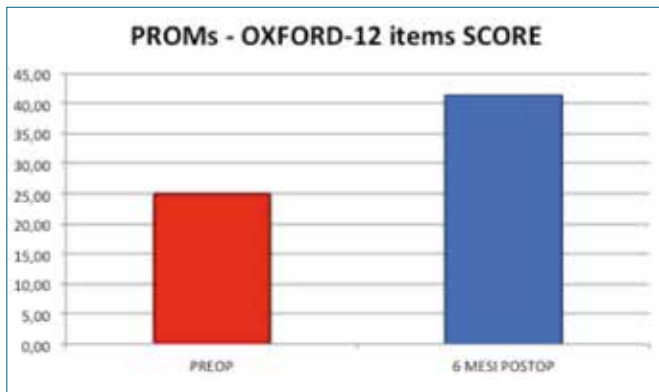


Figure 8. Oxford score

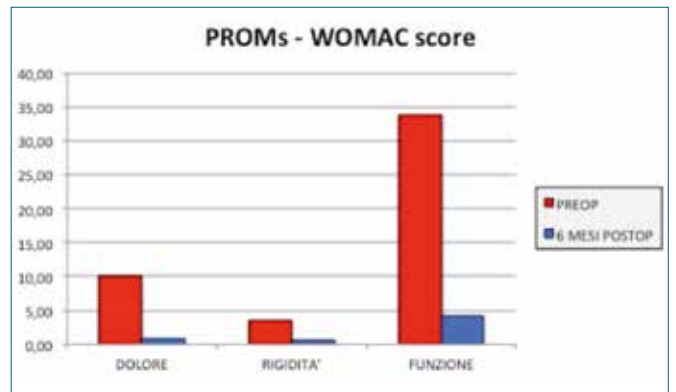


Figure 9. Womac score.

Inoltre, i pazienti devono essere altamente coinvolti nel processo di cura e partecipare attivamente per aiutare a raggiungere un ottimo risultato. Il successo di un paziente infatti, evidenzia il successo dell'intero team sanitario.

Le complicanze e gli outcome avversi possono essere in parte causa di una scarsa compliance. In aggiunta, le istituzioni sanitarie, locali o nazionali possono aiutare a determinare quali procedure/impianti/protocolli perioperatori sono associati con gli outcome migliori e promuovere attivamente queste attività<sup>28</sup>.

In conclusione, l'approccio Fast Track per protesi di anca e ginocchio ha raggiunto importanti progressi ma non è stato ancora raggiunto l'obiettivo finale<sup>29</sup>. Attraverso un migliore inquadramento preoperatorio del paziente nei suoi aspetti clinici ma soprattutto psicologici si possono identificare le aspettative per organizzare strategie riabilitative ottimali post dimissione. Solo dopo, si può raggiungere l'obiettivo *pain and risk free* per protesi di anca e ginocchio.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Specht K, Agerskov H, Kjaersgaard-Andersen Pet al. *Patients' experiences during the first 12 weeks after discharge in fast-track hip and knee arthroplasty - a qualitative study*. Int J Orthop Trauma Nurs 2018;31:13-9.
- <sup>2</sup> Hozack WJ, Matsen-Ko L. *Rapid recovery after hip and knee arthroplasty: a process and a destination*. J Arthroplasty 2015 Apr;30(4):517.
- <sup>3</sup> Kaye AD, Urman RD, Cornett EM, Hart BM, Chami A, Gayle JA, Fox CJ. *Enhanced recovery pathways in orthopedic surgery*. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2019 Apr;35(Suppl 1):S35-S39. doi: 10.4103/joacp.JOACP\_35\_18. Review.
- <sup>4</sup> Husted H. *Fast-track hip and knee arthroplasty: clinical and organizational aspects*. Acta Orthop Suppl 2012;83:1-39.
- <sup>5</sup> Kehlet H, Søballe K. *Fast-track hip and knee replacement--what are the issues?* Acta Orthop 2010;81:271-2.
- <sup>6</sup> Scott CE, Bugler KE, Clement ND, et al. *Patient expectations of arthroplasty of the hip and knee*. J Bone Joint Surg Br 2012;94:974.
- <sup>7</sup> Tanzer D, Smith K, Tanzer M. *Changing patient expectations decreases length of stay in an enhanced recovery program for THA*. Clin Orthop Relat Res 2018;476:372-8.
- <sup>8</sup> Høvik LH, Aglen B, Husby VS. *Patient experience with early discharge after total knee arthroplasty: a focus group study*. Scand J Caring Sci 2018;32:833-42.
- <sup>9</sup> Høvik LH, Winther SB, Foss OA, Gjeilo KH. *Preoperative pain catastrophizing and postoperative pain after total knee arthroplasty: a prospective cohort study with one year follow-up*. BMC Musculoskelet Disord 2016;17:214.
- <sup>10</sup> Wideman TH, Sullivan MJ. *Reducing catastrophic thinking associated with pain*. Pain Manag 2011;1:249-56.
- <sup>11</sup> Mohamed NS, Dávila Castrodad IM, Gwam CU, et al. *Pain intensity in total hip arthroplasty patients: how communication influences satisfaction*. Hip Int 2019 May 23:1120700019851783.
- <sup>12</sup> McDonald S, Page MJ, Beringer K, et al. *Preoperative education for hip or knee replacement*. Cochrane Database Syst Rev 2014 May 13;5:CD003526.
- <sup>13</sup> Jørgensen LB, Mikkelsen LR, Noe BB, et al. *The psychosocial effect of web-based information in fast-track surgery*. Health Informatics J 2017;23:304-18.
- <sup>14</sup> Culliton SE, Bryant DM, MacDonald SJ, et al. *Effect of an e-learning tool on expectations and satisfaction following total knee arthroplasty: a randomized controlled trial*. J Arthroplasty 2018;33:2153-8.
- <sup>15</sup> Gibon E, Goodman MJ, Goodman SB. *Patient satisfaction after total knee arthroplasty: a realistic or imaginary goal?* Orthop Clin North Am 2017;48:421-31.
- <sup>16</sup> Nashi N, Hong CC, Krishna L. *Residual knee pain and functional outcome following total knee arthroplasty in osteoarthritic patients*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2014;23:1841-7.
- <sup>17</sup> Maratt JD, Lee YY, Lyman S, et al. *Predictors of satisfaction following total knee arthroplasty*. J Arthroplasty 2015;30:1142-5.
- <sup>18</sup> Cano-Plans S, Lacueva-Pérez L, Cabrera E, et al. *Knowledge expectations of orthopaedic patients*. Int J Nurs Pract 2018;24:e12639.
- <sup>19</sup> Kahlenberg CA, Nwachukwu BU, Schairer WW, et al. *Patient satisfaction reporting after total hip arthroplasty: a systematic review*. Orthopedics 2017;40:e400-4.
- <sup>20</sup> Ghomrawi HMK, Lee LY, Nwachukwu BU, et al. *Preoperative expectations associated with postoperative dissatisfaction after total knee arthroplasty: a Cohort Study*. J Am Acad Orthop Surg 2019 Jun 11.
- <sup>21</sup> Tilbury C, Haanstra TM, Verdegaal SHM, et al. *Patients' pre-operative general and specific outcome expectations predict postoperative pain and function after total knee and total hip arthroplasties*. Scand J Pain 2018;18:457-66.
- <sup>22</sup> Palazzo C, Jourdan C, Descamps S, et al. *Determinants of satisfaction 1 year after total hip arthroplasty: the role of expectations fulfillment*. BMC Musculoskelet Disord 2014;15:53.
- <sup>23</sup> Hamsen RTE, den Ouden BL, Putter H, et al. *Patient expectations of sexual activity after total hip arthroplasty: a prospective multicenter cohort study*. JB JS Open Access 2018;3:e0031.
- <sup>24</sup> Tilbury C, Haanstra TM, Leichtenberg CS, et al. *Unfulfilled expectations after total hip and knee arthroplasty surgery: there is a need for better preoperative patient information and education*. J Arthroplasty 2016;31:2139-45.
- <sup>25</sup> Nilsdotter AK, Toksvig-Larsen S, Roos EM. *Knee arthroplasty: are patients' expectations fulfilled? A prospective study of pain and function in 102 patients with 5-year follow-up*. Acta Orthop 2009;80:55.

- <sup>26</sup> Bourne RB, Chesworth BM, Davis AM, et al. *Patient satisfaction after total knee arthroplasty: who is satisfied and who is not?* Clin Orthop Relat Res 2010;468:57-63.
- <sup>27</sup> Kobayashi S, Niki Y, Harato K, et al. *Rheumatoid arthritis patients achieve better satisfaction but lower functional activities as compared to osteoarthritis patients after total knee arthroplasty.* J Arthroplasty 2019;34:478-482.e1.
- <sup>28</sup> Pamilo KJ, Torkki P, Peltola M, et al. *Fast-tracking for total knee replacement reduces use of institutional care without compromising quality.* Acta Orthop 2018;89:184-9.
- <sup>29</sup> Wainwright TW, Kehlet H. *Fast-track hip and knee arthroplasty - have we reached the goal?* Acta Orthop 2019;90:3-5.
- <sup>30</sup> Sodhi N, Mont MA; Cleveland Clinic Orthopaedic Arthroplasty. *Does Patient Experience After a Total Knee Arthroplasty Predict Readmission?* J Arthroplasty. 2019 Apr 26. pii: S0883-5403(19)30412-7.

P.F. Indelli  
P. Giardini  
S. Ghirardelli  
M. Giuntoli  
F. Iannotti  
A. Fidanza

Department of Orthopaedic Surgery  
Stanford University, Stanford, USA and  
Palo Alto Veterans Affairs Health Care  
System (PAVAHCS), Palo Alto, USA

## I gradi di vincolo nella chirurgia protesica di ginocchio dal primo impianto alla revisione

*Level of constraint in primary and revision TKA*

### Riassunto

Il trattamento dell'instabilità articolare di ginocchio durante l'impianto protesico primario o da revisione nel caso di lassità legamentosa o perdita ossea maggiore può richiedere l'utilizzo di un grado di vincolo superiore rispetto al classico CR (cruciate-retaining) e PS (posterior-stabilized). Purtroppo, l'utilizzo di un grado di vincolo intermedio o completo non sempre si correla al raggiungimento di un risultato clinico soddisfacente. Questo articolo rivisita la letteratura contemporanea sul trattamento chirurgico dell'instabilità articolare durante chirurgia protesica di ginocchio con l'intento di fornire un algoritmo chirurgico moderno.

**Parole chiave:** PTG, Instabilità, Revisione, Fallimento, Vincolo

### Summary

*Instability during primary or revision total knee arthroplasty (TKA) in the setting of major bone deficiency and/or soft tissue laxity might require increasing levels of constraint to restore knee stability. Unfortunately, increasing the level of constraint not always correlates with mid-to-long-term satisfactory results. This article reviews the recent literature on the surgical management of the unstable TKA with the goal to propose a modern surgical algorithm for adult reconstruction surgeons.*

**Key words:** TKA, revision TKA, total knee arthroplasty, instability, constraint

La protesi totale di ginocchio è un intervento efficace per il trattamento delle artropatie degenerative e post-traumatiche con numeri in costante crescita. Gli obiettivi primari dell'impianto protesico sono la riduzione del dolore e il ripristino dell'articolazione. Il ginocchio è un'articolazione anatomicamente e biomeccanicamente complessa e pertanto lo sviluppo di nuovi design protesici è volto alla ricerca di una protesi che riproduca in maniera quanto più fedele il ginocchio nativo in termini di motilità e di stabilità: questo è un principio valido fino dagli anni settanta<sup>1</sup>.

Nonostante i buoni risultati riportati a lungo termine (95% di sopravvivenza a quindici anni di follow-up)<sup>2</sup>, esiste una quota non trascurabile di pazienti insoddisfatti e di fallimenti sia a breve che a lungo termine: a tutt'oggi, le cause principali di insuccesso sono l'infezione, la mobilizzazione, l'instabilità, il mal-posizionamento o la rottura delle componenti, le fratture periprotetiche e, in maniera minore, l'usura del polietilene.

Presso l'Istituzione accademica a cui gli autori fanno riferimento, l'instabilità articolare rappresenta la terza causa di revisione protesica a breve termine e la seconda causa di revisione a lungo termine<sup>3</sup>. Nella letteratura contemporanea, il termine di instabilità correla più a un sintomo riferito dal paziente che a un segno obiettivabile: il paziente affetto da instabilità riferisce prevalentemente episodi di cedimento articolare associati a dolore e versamenti ricorrenti.

La stabilità di un ginocchio protesizzato dipende dall'integrità di fattori estrinseci quali i legamenti, i tendini, le strutture capsulo-legamentose e da fattori intrinseci legati al design dell'impianto protesico. L'instabilità articolare si presenta quando

### Indirizzo per la corrispondenza:

**Pier Francesco Indelli**

Department of Orthopaedic Surgery  
and Bioengineering, Stanford University  
School of Medicine  
PAVAHCS - Surgical services  
1801 Miranda Ave, Palo Alto CA  
94304 USA  
[pindelli@stanford.edu](mailto:pindelli@stanford.edu)

le strutture ligamentose residue e i tessuti molli in combinazione con il design protesico e l'allineamento dell'arto inferiore non sono in grado di fornire la stabilità necessaria per una corretta funzionalità in presenza di forze trasmesse attraverso l'articolazione.

Per grado di vincolo si intende la capacità di un impianto protesico di garantire una stabilità sul piano frontale (stress varo-valgo) e su un piano sagittale (stress antero-posteriore) indipendentemente dallo stato delle strutture capsulo legamentose e dalla perdita ossea.

È possibile classificare a grandi linee gli impianti protesici in relazione al grado di vincolo: basso grado (per esempio, *cruciate retaining* - CR, *posterior stabilized* - PS e *Medial Pivot* - MP), semivincolati (per esempio, *la NexGen Legacy Constrained Condylar Knee* - LCCK, Zimmer, Warsaw, IN, USA; *la Total Condylar III- TCIII*, Johnson & Johnson, Baintree, MA, USA; *la Thriathlon Total Stabilizer*, Stryker, Kalamazoo, MI, USA) e le protesi a cerniera rotatoria (RH -Rotating Hinge) con due gradi di libertà e infine le protesi a cerniera fissa con solo un grado di libertà (Hinge).

Tra i design moderni rientra una nuova categoria di protesi che si pone a un livello di vincolo intermedio tra le CR e le PS. Infatti, questi impianti prevedono la presenza di un polietilene altamente conformato che consente di stabilizzare l'articolazione nonostante il sacrificio del LCP e senza l'ausilio di un sistema a "camma e montante" in grado di riprodurre la funzione del LCP. In base alla conformazione del polietilene è possibile ulteriormente classificare questi design in due categorie: le protesi a pivot mediale (*Medial Pivot* - MP) in cui il polietilene è altamente conformato a livello del comparto interno e piatto o moderatamente conformato a livello del comparto esterno e le protesi con polietilene altamente conformato bi-compartmentalmente. Anche in questi casi a volte il tipo di polietilene e di impianto vengono indicati dal nome commerciale del produttore: ad esempio le protesi MP possono essere indicate come *Medial Congruent* - MC (Persona MC, Zimmer, Warsaw, IN USA), mentre le protesi con polietilene altamente conformato possono essere indicate come *Ultra Congruent* - UC (Persona UC, Zimmer, Warsaw, IN USA) o *Anterior Stabilized* - AS (*Vanguard AS*, Biomet, Warsaw, IN USA). Entrambi questi tipi di impianti possono essere utilizzati con risparmio o sacrificio del legamento crociato posteriore.

All'aumento del grado di vincolo articolare corrisponde un aumento della stabilità articolare a discapito del di una maggiore resezione ossea, di un minor range articolare, di maggiori stress all'interfaccia osso-protesi e, non da ultimo, della sopravvivenza dell'impianto protesico<sup>4</sup>.

Obiettivo del chirurgo è quello di ottenere un ginocchio che abbia una buona articolarietà e che sia al tempo stes-

so stabile durante tutto l'arco di movimento: nella scelta dell'impianto intervengono dunque molteplici fattori (età del paziente, aspettative, deformità assiali, lassità costituzionali e/o lesioni capsulo legamentose preesistenti o iatrogene). Tali fattori sono spesso difficili da prevedere pre-operatoriamente e la scelta dell'impianto va differita al momento dell'intervento: per tale motivo riveste grande importanza la modularità consentita dagli impianti protesici di ultima generazione che permette l'agevole utilizzo di componenti, steli, augment e di inserti di differente design<sup>5</sup>.

A oggi il bilanciamento articolare del ginocchio rimane nella pratica quotidiana più un'arte legata alla sensibilità e all'esperienza dell'operatore che a una scienza misurabile e riproducibile. La novità più recente consiste nell'introduzione di inserti di prova con sensori di carico incorporati che tramite un collegamento wireless consente di quantificare il carico sui due compartimenti articolari fornendo una misura indiretta del bilanciamento articolare ottenuto<sup>4</sup>. Sebbene tale strumento non permetta una valutazione sotto carico dell'articolazione, in un recente studio<sup>6</sup> è stato dimostrato come il sensore sia un utile strumento intraoperatorio in grado di fornire dati oggettivi e riproducibili per il bilanciamento articolare (Fig. 1).

Numerosi studi<sup>7</sup> dimostrano come la scelta del minor grado di vincolo correli con il miglior outcome clinico e, di conseguenza, con la maggior soddisfazione del paziente; a tale dato si contrappone la ricerca da parte del chirurgo della maggior stabilità articolare possibile, spesso ottenuta aumentando il grado di vincolo a scapito dell'articolarietà, di maggiore usura del polietilene, di un maggior carico puntiforme e, non da ultimo, di una minore sopravvivenza dell'impianto<sup>5</sup>.

Obiettivo di questo lavoro è presentare un excursus schematico dei gradi di vincolo attualmente utilizzati nella protesica di ginocchio dal primo impianto alla revisione, descrivendone indicazioni, vantaggi, svantaggi e outcome clinici secondo la letteratura più recente.

## Impianti a basso grado di vincolo

L'impianto di una protesi con il minor grado di vincolo possibile rappresenta uno degli obiettivi della sostituzione protesica sia di primo impianto che di revisione. Le protesi a più basso grado di vincolo si distinguono tra quelle a conservazione di crociato posteriore (CR-Cruciate Retaining) e quelle che richiedono il sacrificio di entrambi i legamenti del pivot centrale del ginocchio (PS-Posterior Stabilized). CR e PS presentano differenze sia da un punto di vista biomeccanico che di indicazioni al loro utilizzo. Numerosi autori<sup>5</sup> sottolineano come la scelta dell'impianto si basi frequentemente più su dogmi e preconcetti del chirurgo piuttosto che sulla base delle caratteristiche del paziente



**Figura 1.** Ginocchio Sinistro: il sensore di carico (Orthosensor, Verasense, USA) è utilizzato intra-operatoriamente durante impianto di protesi di ginocchio Persona MC (Zimmer Biomet, USA) per valutare la stabilità del ginocchio in “real time” a circa 10 gradi di flessione passiva. In alto a destra, impianto finale.

e del ginocchio da trattare. Numerosi studi in letteratura hanno confrontato outcomes clinici e funzionali sia a breve che a lungo termine senza evidenziare una reale superiorità dell'uno o dell'altro design: nella letteratura corrente viene spesso riportato come l'impianto PS, rispetto al CR, permetta una maggiore artcolarità senza un outcome clinico superiore. Song, in un recente articolo <sup>5</sup> conclude pertanto che, al fine di un buon risultato funzionale, sia più importante l'indicazione chirurgica e la comprensione delle differenze tecniche tra CR e PS piuttosto che la selezione dell'uno o dell'altro impianto.

### **Cruciate retaining (CR)**

Una protesi di ginocchio CR prevede la presenza di un legamento crociato posteriore (LCP) integro e funzionale

che possa garantire stabilità in flessione evitando la traslazione anteriore del femore rispetto alla tibia. Il mantenimento del LCP dovrebbe garantire il mantenimento di una migliore propriocezione dell'articolazione del ginocchio congiuntamente al mantenimento di una biomeccanica articolare più fisiologica <sup>5</sup>.

Ulteriori vantaggi correlati all'utilizzo di impianti CR sono il maggior risparmio di osso femorale per l'assenza del box femorale; inoltre, l'assenza del meccanismo cam-post, oltre a diminuire lo stress all'interfaccia osso cemento, evita le possibili complicanze correlate alla dissociazione o all'impingement nel meccanismo stesso.

Un impianto CR è solitamente indicato in soggetti giovani con maggiori richieste funzionali, in assenza di comorbidità reumatologiche, in assenza di deformità articolari

maggiori in varo o in valgo e in presenza di un legamento crociato posteriore (LCP) integro e funzionale<sup>5</sup>.

Da un punto di vista tecnico, il bilanciamento di una protesi a conservazione dell'LCP presenta sicuramente maggiori difficoltà rispetto a una PS.

Infatti, una protesi CR non perfettamente bilanciata ed eccessivamente serrata in flessione può causare perdita di flessione attiva e a una più precoce usura del polietilene; un'eventuale rottura a eziologia traumatica o degenerativa del PCL, d'altro lato, comporta instabilità in flessione. In questa evenienza, la modularità degli impianti di ultima generazione permette una agevole revisione tramite la sostituzione dell'inserito ad esempio utilizzando un polietilene ultracongruente che ripristini la stabilità del ginocchio<sup>5,6</sup>. Per quanto esposto, si evince come gli impianti a conservazione di LCP siano solitamente controindicati in pazienti con artropatie infiammatorie per il rischio di insufficienza o rottura precoce del legamento crociato posteriore<sup>7</sup>.

Studio recenti<sup>8,9</sup> riportano come i principali fattori di rischio di revisione da impianto CR a PS siano la presenza di contratture in flessione e un elevato slope tibiale associato a una piccola taglia di femore: nel caso tali condizioni si configurino intra-operatoriamente, un impianto primario PS andrebbe preso in considerazione in particolare dai chirurghi meno esperti.

### **Posterior Stabilized (PS)**

Le protesi di ginocchio PS presentano un grado di vincolo leggermente superiore rispetto a un impianto CR; tale vincolo è determinato dalla presenza di un post tibiale che, entrando in contatto con una camma femorale, previene lo scivolamento anteriore della tibia rispetto al femore in flessione.

I vantaggi di un impianto PS sono la maggior semplicità di bilanciamento legamentoso, una cinematica più prevedibile con rollback femorale più riproducibile, il raggiungimento più agevole di una buona articolare in flessione e l'assenza di rischio di insufficienza o rottura tardiva del LCP.

Poiché non tutti gli impianti di ultima generazione permettono un agevole conversione intraoperatoria da CR a PS, esistono alcuni fattori anamnestici, clinici obiettivi e radiografici che possono indirizzare il chirurgo verso un impianto PS o, quantomeno, allertarlo di una probabile conversione estemporanea da CR a PS<sup>10,11</sup>.

Tra i fattori anamnestici, una storia di fratture pregresse di tibia prossimale o di femore distale, osteotomie meta epifisarie prossimali di tibia o la presenza di una protesi monocompartimentale sono fattori predittivi di una situazione legamentosa potenzialmente insufficiente.

Da un punto di vista clinico, oltre a un'insufficienza del LCP al test del cassetto posteriore, contratture in flessio-

ne e un eccessivo slope tibiale si associano a un frequente utilizzo di PS.

Nelle contratture in flessione > 20°, nonostante venga eseguita la rimozione degli osteofiti femorali posteriori e il release capsulare posteriore, non è sempre ottenibile il recupero dell'estensione completa a causa di una contrattura del LCP; tale circostanza richiede una resezione del legamento stesso e un utilizzo di un design PS che è stato registrato essere due volte più frequente che nel caso di contratture < 5°<sup>12-14</sup>.

Un aumentato slope tibiale si associa frequentemente a una resezione iatrogena del LCP: in questo caso si evidenzia un mismatch del gap in flesso estensione ed è necessario un conseguente impianto di protesi PS.

In un lavoro del 2016<sup>15</sup>, Bae e Song hanno rilevato come tagli femorali piccole si associano a conversione da CR a PS maggiore che per tagli femorali grandi: questo si verifica per la particolare morfologia dei femori piccoli e per il rapporto AP/ML tra le componenti stesse; dal punto di vista tecnico si associa spesso la necessità di maggiori recut femorali, il sacrificio del LCP e l'utilizzo di impianti PS che, rispetto a CR, permettono un più semplice ripristino della joint line.

I vantaggi di un design PS rispetto a CR sono una più agevole esposizione articolare, un più agevole bilanciamento legamentoso e l'ottenimento di un range articolare più prevedibile definito dal meccanismo cam-post. La presenza di tale vincolo espone però l'impianto, nel caso di eccessivo gap in flessione, a una lussazione del cam sul post; tale evenienza richiede, quando possibile, una riduzione incruenta e una successiva eventuale revisione chirurgica. I dati pubblicati in letteratura con follow-up a lungo termine riportano risultati sovrapponibili tra questi due tipi di design, con alcune differenze relative ai tassi di usura del polietilene e alla propiocezione articolare del paziente, in favore delle CR<sup>15,16</sup>.

Qualora l'instabilità residua sul piano coronale e/o sagittale sia rilevante, è necessario incrementare ulteriormente il grado di vincolo passando a impianti semi-vincolati.

## **Impianti semi-vincolati**

Gli impianti semi-vincolati rappresentano un livello ulteriore di vincolo protesico. I modelli storici sono rappresentati dalla Constrained Condylar Knee (CCK, Zimmer Biomet, USA) e dalla Total Condylar 3 (TC 3, De Puy, Johnson and Johnson, USA)<sup>17</sup>. Un impianto semi-vincolato è solitamente indicato in presenza di insufficienza dei legamenti collaterali e di perdita di sostanza ossea sia negli impianti primari che nelle revisioni. La CCK è un impianto semi-vincolato, non cernierato, che conferisce stabilità sia in varo-valgo che una parziale stabilità rotazionale: esso

venne inizialmente concepito come impianto di revisione per far fronte all'elevato tasso di fallimenti precoci dei primi impianti a cerniera rotante<sup>18-19</sup>. In questo impianto, il post tibiale è di dimensioni maggiori in altezza e variabile in larghezza rispetto a quello di una PS, così da garantire una stabilità maggiore. Per permettere l'alloggiamento di un post di dimensioni maggiori è necessario aumentare la resezione ossea a livello del box femorale, incrementando quindi il sacrificio di tessuto osseo intercondilico. Al crescere del vincolo dell'impianto, gli stress trasmessi alla interfaccia osso-cemento incrementano considerevolmente, aumentando il rischio di una mobilizzazione asettica precoce dell'impianto: a scopo preventivo, è consigliabile l'utilizzo sia sul versante femorale che su quello tibiale degli steli lunghi oppure di coni/camicie (Fig. 2) per distribuire lo stress su una superficie più ampia<sup>20</sup>. In letteratura sono generalmente riportati buoni risultati dopo intervento di PTG primaria con impianti semi-vincolati senza stelo lungo in presenza di un buon patrimonio osseo<sup>21</sup>. Un impianto di questa tipologia offre stabilità primaria sul piano coronale mentre su quello sagittale la stabilità deve essere comunque garantita dal bilanciamento in flessione-estensione del gap. In assenza di questo presupposto, le probabilità di lussazione o disaccoppiamento dell'impianto rimangono elevate.

Le controindicazioni maggiori all'utilizzo di un impianto semi-vincolato sono la instabilità sul piano sagittale data, per esempio, da deformità in flessione fissa, casi di grave recurvato e una instabilità grave in flessione. Queste condizioni possono portare a una dissociazione



**Figura 2.** Ginocchio Destro: Allentamento asettico impianto TC 3 revisionato con impianto Constrained Condylar Knee (CCK, Zimmer Biomet, USA) nel quale sono stati utilizzati coni in tantalio tibiale e steli lunghi non cementati.

zione del sistema post-cam<sup>20</sup> e a fallimento dell'impianto. Nella nostra esperienza, questi impianti si sono dimostrati efficaci nel trattamento delle gravi deformità in varo/valgo e delle instabilità articolari sul piano coronale maggiori di 3 mm e in pazienti anziani con BMI > 35, il tutto con risultati sovrapponibili a impianti PS nel breve-medio termine<sup>21</sup>.

## Impianti vincolati

Le protesi di ginocchio a cerniera "hinged-knee" vennero concepite all'inizio degli anni 50 da Walldius<sup>22</sup>. In questo design, il livello di vincolo tra le componenti raggiunge il massimo grado conferendo stabilità sui tutti e 3 i piani. L'elevato numero di fallimenti della prima generazione spinse i designer a trovare soluzioni atte a incrementarne funzionalità e sopravvivenza, portando alla creazione di impianti a cerniera rotante "rotating hinged knee"<sup>23-24</sup>. Quest'ultima si caratterizza per avere una piattaforma rotante che conferisce un discreto grado di libertà rotazionale a vantaggio di un crollo dello stress torsionale a livello dell'interfaccia osso-cemento. L'inserito in polietilene ruota anch'esso su un piatto tibiale lucido che conferisce un basso coefficiente di frizione permettendo, grazie a una elevata congruenza con la componente femorale, anche una trasmissione dal carico da femore a tibia in modo da diminuire lo stress a livello della cerniera stessa. Altri sostanziali accorgimenti apportati recentemente agli impianti vincolati sono stati l'incremento di congruenza e profondità del solco trocleare, in modo da accomodare più naturalmente la rotula, abbassare gli stress articolari e ridurre il dolore anteriore<sup>24</sup>.

Per quanto concerne le protesi a cerniera rotatoria, trovano indicazione principale nelle revisioni complesse con grave instabilità legamentosa compresa l'iperestensione, importante deficit osseo, lesione dell'apparato estensore e in chirurgia oncologica. Nella sostituzione articolare primaria vengono utilizzate soltanto in caso di grave deformità articolare associata alla lesione di entrambi i legamenti collaterali o in pazienti anziani con fratture comminute peri-articolari in cui l'obiettivo primario è il rapido recupero funzionale. In questi casi infatti l'unione meccanica tra la componente tibiale e femorale consente di ottenere una stabilità assoluta in varo-valgo, sebbene la flessione-estensione sia limitata meccanicamente dal vincolo stesso. La presenza di una componente rotatoria le rende particolarmente vantaggiose rispetto alle classiche Hinge in quanto, nonostante siano consentiti solo pochi gradi di rotazione, questo accorgimento consente una notevole maggior dissipazione degli stress articolari. Anche in questo caso è necessario l'impianto di steli femorali e tibiali con ulteriore sacrificio del bone-stock rispetto a impianti con minor grado di vincolo.



L'utilizzo di questa tecnologia ha portato a un drastico incremento della curva di sopravvivenza degli impianti e della soddisfazione del paziente<sup>25</sup>. Negli ultimi anni le aziende hanno introdotto sul mercato "metaphyseal sleeves e cones" modulari in tantalio o titanio trabecolare: questi ultimi abbinati o meno a steli lunghi e cementazione hanno ulteriormente incrementato le possibilità di ottenimento di una fissazione soddisfacente a livello osseo con risultati a medio termine incoraggianti<sup>26,27</sup>.

## Conclusioni

L'equilibrio tra stabilità articolare ottenuta mediante il più basso grado di vincolo e la migliore articularità rimane l'obiettivo principale nell'impianto di una protesi totale di ginocchio.

La più scrupolosa programmazione preoperatoria (anamnesi, esame obiettivo, planning radiografico) non sempre permette la selezione dell'impianto (grado di vincolo) più adeguato: la scelta di una protesi a elevata modularità consente una più agevole conversione dell'intervento permettendo un risparmio sia in termini di tempo che di costi. L'introduzione di recenti tecnologie nella chirurgia protesica di ginocchio quali robot e sensori rappresenta un valido ausilio nel documentare e quantificare determinati gesti chirurgici; in quest'ottica tali presidi si configurano come un ottimo strumento didattico sebbene la selezione finale del grado di vincolo rimane appannaggio della sensibilità dell'operatore.

## Bibliografia

- 1 Freeman MAR, Swanson SAV, Todd RC. *Total replacement of the knee using the Freeman-Swanson knee prosthesis*. Clin Orthop Relat Res 1973;94:153-170.
- 2 Sharkey PF, Hozack, WJ, Rothman RH, et al. *Why Are Total Knee Arthroplasties Failing Today?* Clin Orthop Relat Res 2002;404:7-13.
- 3 Le DH, Goodman SB, Maloney WJ, et al. *Current Modes of Failure in TKA: Infection, Instability, and Stiffness Predominate*. Clin Orthop Relat Res 2014;472(7):2197-2200.
- 4 Risitano S, Karamian B, Indelli PF. *Intraoperative load-sensing drives the level of constraint in primary total knee arthroplasty: Surgical technique and review of the literature*. Journal of Clinical Orthopaedics & Trauma 2017;8(3):265-269.
- 5 Sang JS, Cheol HP, Dae KB. *What to Know for Selecting Cruciate-Retaining or Posterior-Stabilized Total Knee Arthroplasty*. Clinics in Orthopedic Surgery 2019;11(2):142-150.
- 6 Van der Linde J, Beath KJ, Leong AKL. *The reliability of sensor assisted soft tissue measurements in primary total knee arthroplasty (TKA)*. The Journal of Arthroplasty 2018;33(8):2502-2505.
- 7 Singleton N, Nicholas B, Gormack N. *Differences in outcome after cruciate retaining and posterior stabilized total knee arthroplasty*. Journal of Orthopaedic Surgery 2019;27(2)1-8.
- 8 Jiang C, Liu Z, Wang Y, Bian Y, Feng B, et al. *Posterior Cruciate Ligament Retention versus Posterior Stabilization for Total Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis*. PLOS ONE 2016;11(1):1-15.
- 9 Clark CR, Rorabeck CH, MacDonald S et al. *Posterior-stabilized and cruciate-retaining total knee replacement: A randomized study*. Clin Orthop Relat Res 2001;392:208-212.
- 10 Forster MC: *Survival analysis of primary cemented total knee arthroplasty: Which designs last?* J Arthroplasty 2003;18:265-270.
- 11 Becker MW, Insall JN, Faris PM et al. *Bilateral total knee arthroplasty: One cruciate retaining and one cruciate substituting*. Clin Orthop Relat Res 1991;271:122-124.
- 12 Miglionini F, Eschweiler J, Tingart M, Rath B. *Posterior-stabilized versus cruciate-retained implants for total knee arthroplasty: a meta-analysis of clinical trials*. EJOST 2019;29(4):937-946.
- 13 Cottino U, Sculco PK, Sierra RJ et al. *Instability after total knee arthroplasty*. Orthop Clin N Am 2016;47(2):311-316.
- 14 Meding, JB, Keating EM, Ritter MA. *Long-term Followup of Posterior-Cruciate-retaining TKR in Patients with Rheumatoid Arthritis*. Clin Orthop Relat Res 2004;428:146-152.
- 15 Bae DK, Song SJ, Kim KI. et al. *Intraoperative factors affecting conversion from cruciate retaining to cruciate substituting in total knee arthroplasty*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2016;24:32-47.
- 16 Insall JN, Ranawat CS, Scott WN, Walker P. *Total condylar knee replacement: preliminary report*. Clin Orthop Relat Res 1976;120:149-154.
- 17 Donaldson WF, Sculco TP, Insall JN, Ranawat CS. *Total condylar III knee prosthesis*. Long-term follow-up study. Clin Orthop Relat Res 1988;226:21-28.
- 18 Font-Rodriguez DE, Scuderi GR, Insall JN. *Survivorship of cemented total knee arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res 1997;345:79-86.
- 19 Anderson JA, Baldini A, MacDonald JH, et al. *Constrained condylar knee without stem extensions for difficult primary total knee arthroplasty*. J Knee Surg 2007;20(3):195-198.
- 20 Luque R, Rizo B, Urda A et al. *Predictive factors for failure after total knee replacement revision*. Int Orthop 2014;38(2):429-435.
- 21 Bonicoli E, Piolanti N, Giuntoli M et al. *Clinical and radiographic short mid-term outcomes of primary total stabilizer knee arthroplasty*. J Biol Regul Homeost Agents 2017;31(4):7-14.
- 22 Bain AM. *Replacement of the knee joint with the Walldius prosthesis using cement fixation*. Clin Orthop Relat Res 1973;94:65-71.
- 23 Hui FC, Fitzgerald RH Jr. *Hinged total knee arthroplasty*. J Bone Joint Surg AM 1980;62(4):513-519.
- 24 Barrack RL. *Evolution of the rotating hinge for complex total knee arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res 2001;392:292-299.

- <sup>25</sup> Walladius B. *Arthroplasty of the knee using an endoprosthesis. 8 years' experience.* Acta Orthop Scand 1960;30:137-148.
- <sup>26</sup> De Martino I, De Santis U, Sculco PK et al. *Tantalum Cones Provide Durable Mid-term Fixation in Revision TKA.* Clin Orthop

- Relat Res 2015;473(10):3176-3182.
- <sup>27</sup> Kester MA, Cook SD, Harding AF, Rodriguez RP et al. *An evaluation of the mechanical failure modalities of a rotating hinge knee prosthesis.* Clin Orthop Relat Res 1988;228:156-163.

P.S.Randelli<sup>1,2</sup>  
P. Ferrua<sup>1</sup>  
M.G. Lo Duca<sup>1</sup>  
M. Vitale<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 1° Clinica Ortopedica, ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO, Milan; <sup>2</sup> Laboratorio di Biomeccanica Applicata, Dipartimento Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano

## Sopravvivenza a lungo termine di camicie metafisarie: primo impianto e revisione di protesi totale di ginocchio

*Long term survivorship of metaphyseal sleeves: first implant and revision of total knee arthroplasty*

### Riassunto

La perdita di sostanza ossea rappresenta un problema rilevante nella chirurgia protesica del ginocchio in particolare modo negli interventi di revisione. Oggi le camicie metafisarie, insieme ai coni, sono molto utilizzate per far fronte a questa problematica. Il disegno dell'impianto permette infatti di ottenere una valida integrazione dell'impianto all'osso ristabilendo la corretta joint-line. In letteratura sono riportati risultati incoraggianti. La maggior parte degli studi hanno analizzato i risultati clinici e radiologici nelle revisioni di protesi totali di ginocchio presentando un follow-up a breve-medio termine. Il nostro studio ha analizzato 47 protesi totali di ginocchio tra primi impianti e revisioni. La sopravvivenza libera da mobilizzazione asettica è del 100 % con un follow-up massimo di 13 anni (follow-up medio 7 anni). La principale complicanza riscontrata è il dolore residuo nel 52% dei pazienti sottoposti a revisione di protesi di ginocchio (NRS>7). Le camicie metafisarie rappresentano quindi una valida opzione sia in caso di revisione di protesi totali di ginocchio che in caso di primo impianto in pazienti con perdita di sostanza ossea e gravi instabilità sul piano frontale e/o sagittale.

**Parole chiave:** protesi totale di ginocchio, revisione, camicie metafisarie

### Summary

*Bone loss is a significant challenge in knee arthroplasty especially in revision procedures. Metaphyseal sleeves, and cones, are widely used. The design of the implant allows a valid integration of the implant to the bone, restoring the correct joint-line. Good results are reported in literature. Most of the studies analyzed the clinical and radiological outcomes in the revision knee arthroplasty with a short-medium follow-up. Our study included 47 total knee arthroplasty and revision knee arthroplasty. Aseptic loosening-free survival was 100% with a maximum follow-up of 13 years (average 7-year of follow-up). The main complication found was residual pain in 52% of patients who underwent revision procedures (NRS > 7). Therefore metaphyseal sleeves are a valid option both in the case of revision and first procedures in patients with bone loss and severe instability on the frontal and / or sagittal plane.*

**Key words:** total knee arthroplasty, revision, metaphyseal sleeves

## Introduzione

Artrosi e lesioni cartilaginee articolari sono comuni patologie del ginocchio<sup>1</sup>. La loro incidenza è in costante crescita a causa del continuo aumento dell'età media della popolazione e alla diffusione di attività fisica e sportiva in tutti i gruppi d'età<sup>2-4</sup>. L'artroprotesi totale di ginocchio è una procedura chirurgica ritenuta sicura ed efficace nell'alleviare il dolore e nel migliorare la funzionalità articolare dei pazienti affetti da gonartrosi di grado avanzato<sup>5-7</sup>.

Il continuo incremento di impianto di protesi totali di ginocchio (PTG) in pazienti giovani, attivi e con una lunga aspettativa di vita sta aumentando il tasso di revisione di protesi di ginocchio. Nel Regno Unito, il "National Joint Register" ha riportato un incremento di revisioni del 9.3% tra il 2008 e il 2015<sup>8</sup>. Negli USA la proiezione di incremento di revisioni di protesi di ginocchio è del 601% tra il 2005 e il 2030<sup>9</sup>.

**Indirizzo per la corrispondenza:**  
Paolo Ferrua  
paolo.ferrua@asst-pini-cto.it

Nell'ambito delle revisioni di PTG la principale sfida è la gestione della perdita di sostanza ossea. L'eziologia è spesso multifattoriale e comprende mobilizzazione asettica, cedimento, osteolisi, infezioni peri-protetiche croniche e perdita di sostanza ossea iatrogena dovute alla rimozione dell'impianto.

La gestione della perdita di sostanza ossea dipende da dimensione e localizzazione della stessa e dalla qualità del restante osso.

La classificazione più utilizzata per valutare la perdita di sostanza ossea a livello tibiale e/o femorale è la *Anderson Orthopaedic Research Institute (AORI) classification*<sup>10 11</sup>. Tiene conto sia della localizzazione del difetto sia della stabilità dell'impianto protesico. Divide i difetti ossei in tre tipi I, II, e III. Nel tipo I l'osso metafisario è intatto con piccoli difetti ossei che non compromettono la stabilità dell'impianto. Il tipo II è caratterizzato da danneggiamento osseo e perdita di osso spongioso in un singolo condilo femorale/tibiale (tipo IIA) o entrambi i condili (tipo IIB). Nel tipo III la perdita di sostanza ossea è estesa e compromette la maggior parte dei condili femorali o del piatto tibiale.

L'obiettivo finale nelle revisioni di PTG con perdita di sostanza ossea è ottenere un impianto stabile con ripristino della corretta *joint line*.

In letteratura sono state descritte diverse tecniche: cemento, cemento e viti, innesti ossei, sistemi di augmentation metallici (steli, cunei, coni e camicie metafisarie), mega protesi e protesi modulari<sup>12-14</sup>.

Le camicie metafisarie sono state introdotte alla fine degli anni Settanta. Di recente l'utilizzo di questi dispositivi nelle revisioni di PTG ha guadagnato popolarità per la gestione della perdita di sostanza ossea. Sono caratterizzate da un disegno "a spire" rivestite da materiale poroso che permet-

te di ottimizzare l'integrazione tra impianto e osso a livello metafisario piuttosto che diafisario riducendo lo *stress shielding*. La possibilità di vincolare la camicia all'impianto mediante un cono morse permette di evitare l'utilizzo di cemento tra l'impianto e la camicia stessa (Fig. 1 a-c). Il particolare disegno aggiunge stabilità rotazionale all'impianto specialmente per la componente femorale quando sussiste un importante deficit osseo posteriore. Le camicie presentano anche degli svantaggi: difficoltà tecnica e allungamento dei tempi chirurgici. Sono descritti in letteratura casi di pseudoartrosi e riassorbimento osseo. In alcuni casi per impiantare tale componente è necessario allargare il difetto osseo per adattare l'anatomia residua al particolare disegno. In ultima analisi va considerata la difficoltà della rimozione e il rischio di perdita ossea importante nei casi di re-revisione. Non trascurabile infine il costo elevato di questo impianto<sup>15</sup>.

In letteratura sono riportati incoraggianti risultati, in termini di sicurezza ed efficacia, sull'utilizzo delle camicie metafisarie nei tipi II e III della classificazione AORI. Tutti gli studi hanno però un follow-up a breve-medio termine<sup>15-17</sup>.

Il nostro studio ha l'obiettivo di valutare il tasso di sopravvivenza a medio-lungo termine delle protesi totali di ginocchio, sia di primo impianto che di revisione, con l'utilizzo delle camicie metafisarie.

## Materiali e metodi

È stato condotto uno studio retrospettivo che valuta la sopravvivenza delle protesi totali di ginocchio, di primo impianto o di revisione, con utilizzo di camicie metafisarie in pazienti operati dallo stesso chirurgo nel periodo 01/01/2006-01/03/2019.



**Figura 1.** (a-c): Immagini intraoperatorie di Camicie Metafisarie in revisione di protesi di ginocchio per mobilizzazione asettica del piatto tibiale.

La protesi impiantata in tutti i casi analizzati è stata una PFC Sigma TC3 Revision Knee System (DePuy Synthes, Warsaw, IN, USA) (Fig. 2 a-b).

Sono stati arruolati nello studio tutti i pazienti sottoposti a intervento di impianto/revisione di PTG con camicie metafisarie, impiantate a livello femorale, tibiale o in entrambi.

I pazienti sono stati individuati tramite consultazione del registro operatorio. I dati sono stati poi confermati incrociando la descrizione del verbale operatorio con le immagini radiografiche dei pazienti.

La raccolta dei dati è avvenuta telefonicamente con valutazione dell'outcome clinico attraverso valutazione della *Numerical Rating Scale* (NRS)<sup>18</sup> e degli score funzionali: *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS)<sup>19</sup>, *Western Ontario and Mc Master University* (WOMAC)<sup>20</sup>, *Oxford Knee Score* (OKS)<sup>21</sup> e raccogliendo i dati di eventuali complicanze sia a breve che a lungo termine (dolore, mobilitazione dell'impianto, infezioni, fratture periprotesi, deiscenza della ferita chirurgica).

Il totale dei pazienti eleggibili per lo studio è stato 88: 15 pazienti sottoposti a intervento di protesi totale di ginocchio di primo impianto e 73 pazienti sottoposti a revisione di protesi totale di ginocchio.

50 pazienti, alcuni supportati dalla vicinanza di un familia-



**Figura 2.** (a-b): Controllo radiografico post-operatorio, in antero-posteriore e latero-laterale, di revisione di protesi totale di ginocchio con utilizzo di Camicia Metafisaria a livello tibiale e femorale.

Sopravvivenza a lungo termine di camicie metafisarie: primo impianto e revisione di protesi totale di ginocchio

re, si sono resi disponibili a compilare KOOS, WOMAC, OKS e NRS con un drop-out rate del 40%.

L'età media dei pazienti al momento della valutazione era di 77.6 (range 50-90).

Tra i pazienti che rispettavano i criteri di inclusione ed esclusione, 35 pazienti risultavano irraggiungibili e 3 deceduti. In caso di decesso del paziente, sono state riportate dal familiare di riferimento le eventuali complicanze relative all'intervento di protesizzazione del ginocchio con l'utilizzo di camicie metafisarie. I pazienti contattati avevano un follow-up medio di 7 anni (2-13).

## Risultati

In totale 47 pazienti hanno risposto ai questionari telefonici e abbiamo ottenuto i dati completi di nostro interesse. 3 pazienti sono deceduti ma i familiari contattati non riferiscono nessuna complicanza in termini di infezione, mobilitazione asettica, instabilità, fratture periprotesi o re-revisione degli impianti protesici.

Per quanto concerne le 9 protesi di primo impianto contattate l'88.9% (8 pazienti) presentavano camicie metafisarie tibiali, 11.1 % (1 paziente) femorale e tibiale.

Il valore medio della NRS era di  $2.2 \pm 2.2$  (0-6) mentre il valore medio di KSS, del WOMAC e del OKS era rispettivamente di  $78.7\% \pm 14.3$ ,  $31.9 \pm 16.7$ ,  $37.4 \pm 8.7$ .

Dei 41 pazienti sottoposti a revisione di protesi di ginocchio, 35 sono stati sottoposti a revisione per mobilitazione asettica dell'impianto, 6 per infezione protesica. In questo ultimo caso l'impianto seguiva a una procedura two-stage con impianto in prima istanza di uno spaziatore antibiotato e in un secondo tempo della protesi definitiva. Il valore medio della NRS e degli score funzionali è stato calcolato separatamente per le revisioni per mobilitazione asettica e infezione. Il valore medio della NRS nelle mobilitazioni asettiche era di  $6.6 \pm 3$  (0-9) mentre il valore medio di KSS, del WOMAC e del OKS era rispettivamente di  $56.7 \pm 20.5$ ,  $35.4 \pm 21.8$ ,  $26.3 \pm 10.7$ .

Il valore medio della NRS nelle revisioni per infezione era di  $5.3 \pm 2.8$  (0-8) mentre il valore medio di KSS, del WOMAC e del OKS era rispettivamente di  $67.1 \pm 19.0$ ,  $28.0 \pm 21.2$ ,  $32.3 \pm 11.8$ .

Infine i pazienti sono stati suddivisi in gruppi in base al periodo di follow-up: più di 10 anni, tra 5 e 10 anni e meno di 5 anni.

La NRS media per i 3 gruppi era rispettivamente di  $5 \pm 3.8$ ,  $5.8 \pm 2.8$ ,  $5.5 \pm 3.0$

Per quanto concerne la valutazione funzionale il KSS medio per i 3 gruppi era rispettivamente di  $64.1 \pm 25.7$ ,  $60.8 \pm 18.7$ ,  $64.2 \pm 23.0$  il WOMAC era di  $31.2 \pm 28.5$ ,  $32.2 \pm 19.5$ ,  $27.8 \pm 22.5$ . Infine il OKS era di  $29.7 \pm 14.0$ ,  $27.9 \pm 11.3$ ,  $31.7 \pm 9.8$ .

In tutti i gruppi presi in esame la principale complicanza risulta essere il dolore residuo al ginocchio sottoposto a intervento chirurgico (52% con NRS>7). La sopravvivenza complessiva dell'impianto libera da revisione per mobilizzazione asettica risulta essere del 100%.

## Discussione

In linea con altri studi pubblicati in letteratura la sopravvivenza dell'impianto libera da mobilizzazione asettica nella nostra casistica è del 100 % con un follow-up massimo di 13 anni (follow-up medio 7 anni). Graichen et al.<sup>22</sup> e Agarwal et al.<sup>23</sup> hanno riportato una sopravvivenza dell'impianto libera da mobilizzazione asettico > 98% a 3.6 anni di follow-up mentre Chalmers et al.<sup>24</sup> hanno documentato un tasso di sopravvivenza del 99,5% a 5 anni di follow-up. Nel 2018 Zanirato et al.<sup>25</sup> hanno analizzato 13 articoli presenti in letteratura sull'utilizzo delle camicie metafisarie. Il tasso di sopravvivenza libera di mobilizzazione asettica era 99,2%. La principale complicanza descritta nella nostra casistica era il dolore residuo al ginocchio operato, presente nel 52% dei pazienti in esame (NRS > 7). I risultati clinici ottenuti in termini di dolore e funzionalità articolare sono confrontabili con quelli presenti in letteratura<sup>26</sup>.

In letteratura sono descritti pochi studi sull'utilizzo delle camicie metafisarie nelle protesi di primo impianto di ginocchio. Le camicie metafisarie sono un'opzione affidabile sia nella chirurgia di primo impianto che di revisione in presenza di difetti ossei importanti (tipo II e III della classificazione AORI). In letteratura sono descritti risultati incoraggianti, in termini di sicurezza ed efficacia, sull'utilizzo delle camicie metafisarie in studi con follow-up a breve-medio termine. Il follow-up a nostra disposizione è un punto di forza che suggerisce l'efficacia di tali impianti nel prevenire la mobilizzazione asettica delle componenti.

Basandoci sul concetto di stabilità zonale, in aggiunta alla stabilità in Zona 1 (attraverso solidi tagli ossei della superficie articolare), risulta di fondamentale importanza una fissazione addizionale a livello metafisario e/o diafisario (Zone 2 e 3)<sup>27</sup>. Le camicie metafisarie si associano a una maggiore stabilità rotazionale se confrontate con il solo stelo da revisione.

Le camicie metafisarie possono essere cementate o non cementate. L'utilizzo di camicie metafisarie cementate aumenta la stabilità dell'impianto associandosi a un buon outcome a medio e lungo termine. Il limite della cementazione è riconducibile a maggiori difficoltà tecniche in caso di nuova revisione dell'impianto protesico<sup>28</sup>. Sono inoltre descritti in letteratura problemi legati all'effetto dello stress shielding e il riassorbimento osseo a livello metafisario legato alla cementazione dell'impianto<sup>29</sup>.

Una delle complicanze più temute è la frattura intraopera-

toria durante espanto della protesi, preparazione e inserimento della camicia metafisaria. In letteratura è riportato un tasso di fratture intraoperatorie del 2,4 ± 2,9%<sup>25</sup>. Nella nostra casistica non si è verificato nessun caso di frattura intraoperatoria.

## Conclusioni

Le camicie metafisarie rappresentano oggi una valida opzione sia in caso di revisioni di protesi totali di ginocchio che in caso di primo impianto in pazienti con perdita di sostanza ossea e gravi instabilità sul piano frontale e/o sagittale. In accordo con la letteratura si sottolinea la necessità di ulteriori studi a lungo termine per confermare i promettenti risultati ottenuti con breve/medio follow-up.

## Bibliografia

- 1 Curl WW, Krome J, Gordon ES, et al. *Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies*. Arthroscopy 1997;13:456-60.
- 2 Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T. *Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies*. Knee 2007;14:177-82. doi:10.1016/j.knee.2007.02.001.
- 3 Luyten FP, Denti M, Filardo G, et al. *Definition and classification of early osteoarthritis of the knee*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2012;20:401-6, doi:10.1007/s00167-011-1743-2.
- 4 Görmeli G, Görmeli CA, Ataoglu B, et al. *Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2017;25:958-65.
- 5 Drewett RF, Minns RJ, Sibly TF. *Measuring outcome of total knee replacement using quality of life indices*. Ann R Coll Surg Engl 1992;74:286-90.
- 6 Norman-Taylor FH, Palmer CR, Villar R. *Quality-of-life improvement compared after hip and knee replacement*. J Bone Joint Surg Br 1996;78:74-7. doi: 10.1302/0301-620X.78B1.1119.
- 7 Buckwalter J, Lohmander S. *Operative treatment of osteoarthritis*. J Bone Jt Surg 1994;76-A:1405-1418.
- 8 National Joint Registry for England, Wales and Northern Ireland. 13<sup>th</sup> Annual Report 2015.
- 9 Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. *Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030*. J Bone Joint Surg Am 2007;89:780-5.
- 10 Engh GA, Ammeen DJ. *Bone loss with revision total knee arthroplasty: defect classification and alternatives for reconstruction*. Instr Course Lect 1999;48:167-75.
- 11 Engh GA, Parks NL. *The management of bone defects in revision total knee arthroplasty*. Instr Course Lect 1997;46:227-36.

- <sup>12</sup> Mancuso F, Beltrame A, Colombo E, et al. *Management of metaphyseal bone loss in revision knee arthroplasty*. Acta Biomed 2017;88(2S):98-111.
- <sup>13</sup> Chalmers BP, Desy NM, Pagnano MW, et al. *Survivorship of metaphyseal sleeves in revision total knee arthroplasty*. J Arthroplasty 2017;32:1565-70.
- <sup>14</sup> Dalury DF, Barrett WP. *The use of metaphyseal sleeves in revision total knee arthroplasty*. Knee 2016;23:545-8.
- <sup>15</sup> Fedorka CJ, Chen AF, Pagnotto MR, et al. *Revision total knee arthroplasty with porous-coated metaphyseal sleeves provides radiographic ingrowth and stable fixation*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2018;26:1500-05.
- <sup>16</sup> Huang R, Barrazueta G, Ong A, et al. *Revision total knee arthroplasty using metaphyseal sleeves at short-term follow-up*. Orthopedics 2014;37:e804-9.
- <sup>17</sup> Alexander GE, Bernasek TL, Crank RL, et al. *Cementless metaphyseal sleeves used for large tibial defects in revision total knee arthroplasty*. J Arthroplasty 2013;28:604-7.
- <sup>18</sup> Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, et al. *Studies with pain rating scales*. Ann Rheum Dis 1978;37:378-81. doi:10.1136/ard.37.4.378
- <sup>19</sup> Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, et al. *Knee Injury and Osteoarthritis outcome Score (KOOS) - development of a self-administered outcome measure*. J Orthop Sports Phys Ther 1998;28:88-96.
- <sup>20</sup> Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. *Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee*. J Rheumatol 1988;15:1833-40.
- <sup>21</sup> Dawson J, Fitzpatrick R, Murray D, et al. *Questionnaire on the perceptions of patients about total knee replacement*. J Bone Joint Surg (Br) 1998;80:63-9. doi:10.1302/0301-620X.80B1.7859.
- <sup>22</sup> Graichen H, Scior W, Strauch M. *Direct, cementless, metaphyseal fixation in knee revision arthroplasty with sleeves - short-term results*. J Arthroplasty 2015;30:2256-9.
- <sup>23</sup> Agarwal S, Azam A, Morgan-Jones R. *Metal metaphyseal sleeves in revision total knee replacement*. Bone Joint J 2013;95-B:1640-4.
- <sup>24</sup> Chalmers BP, Desy NM, Pagnano MW, et al. *Survivorship of metaphyseal sleeves in revision total knee arthroplasty*. J Arthroplasty 2017;32:1565-70.
- <sup>25</sup> Zanirato A, Cavagnaro L, Basso M, et al. *Metaphyseal sleeves in total knee arthroplasty revision: complications, clinical and radiological results. A systematic review of the literature*. Arch Orthop Trauma Surg 2018;138:993-1001.
- <sup>26</sup> Blevins JL, Chiu YF, Lyman S, et al. *Comparison of expectations and outcomes in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis patients undergoing total knee arthroplasty*. AS1J Arthroplasty 2019 May 30.
- <sup>27</sup> Morgan-Jones R, Oussedik SI, Graichen H, et al. *Zonal fixation in revision total knee arthroplasty*. Bone Joint J 2015;97-B:147-9.
- <sup>28</sup> Fehring TK, Odum S, Olekson C, et al. *Stem fixation in revision total knee arthroplasty: a comparative analysis*. Clin Orthop Relat Res 2003;(416):217-24.
- <sup>29</sup> Lonner JH, Klotz M, Levitz C, et al. *Changes in bone density after cemented total knee arthroplasty: influence of stem design*. J Arthroplasty 2001;16:107-11.

D. Dallari  
M. Rocchi  
A. Mazzotta

Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, SC  
Chirurgia Ortopedica Ricostruttiva e  
Tecniche Innovative-Banca del Tessuto  
Muscolo-Scheletrico

## La nuova anatomia dell'anca nella displasia dell'anca: implicazioni e scelta della protesi

*New hip anatomy in dysplasia: implications and therapeutic choices*

### Riassunto

La protesi totale nella displasia dell'anca è una procedura impegnativa a causa di anomalie anatomiche che coinvolgono sia il lato femorale che quello dell'acetabolo. Queste deformità sono caratterizzate da una alterazione della versione del collo del femore, un aumento dell'angolo cervico-diafisario, una riduzione dell'off-set femorale, un canale femorale stretto e un acetabolo ipoplastico<sup>1,2</sup>. Inoltre, possibili precedenti interventi correttivi possono causare un'ulteriore deformità. Quando si pianifica l'intervento in un'anca artrosica secondaria a displasia, queste anomalie devono essere prese in considerazione. In questi casi, una selezione appropriata dell'impianto e il suo posizionamento sono fondamentali per affrontare un'anatomia distorta e ripristinare la cinematica dell'articolazione. L'impianto femorale convenzionale con una sezione ovale o rettangolare prossimale non può adattarsi all'anatomia del femore displastico. Questi impianti seguono l'antiversione patologica del femore prossimale, aumentano il rischio di frattura e in alcuni casi possono complicare o addirittura rendere impossibile l'impianto. Lo stelo conico è stato sviluppato per la fissazione non cementata in queste condizioni difficili<sup>3</sup>. Il design conico garantisce un'eccellente stabilità primaria e consente una migliore distribuzione del carico con prevalenza sul femore prossimale. Inoltre, la modularità del collo ha dimostrato essere in grado di adattarsi alle specifiche anomalie articolari dei singoli pazienti<sup>4</sup>. Infine per quanto riguarda la scelta della componente acetabolare grande importanza deve essere affidata alla scelta del posizionamento in sede anatomica e alle strategie di stabilità.

**Parole chiave:** displasia dell'anca, artroprotesi anca, steli modulari, cotili a presa iliaca

### Summary

*Total hip replacement (THR) in developmental dysplasia of the hip (DDH) is a demanding procedure due to anatomical abnormalities that involves both femoral and acetabulum side. These deformities are characterized by a variations of the femoral neck version, excessive cervico-diaphyseal angle, reduced femoral off-set, narrow femoral canal and a shallow acetabulum<sup>1,2</sup>. In addition, previous femoral osteotomy may cause a medullary canal deformity with bony scars. When planning a THR in an arthritic hip secondary to a dysplasia, these abnormalities must be taken into account. In these cases, an appropriate selection of the implant and its positioning are crucial to overcome a distorted anatomy and to restore the joint kinematics. Conventional femoral prosthesis with a proximal transverse, oval or rectangular section cannot fit the anatomy of dysplastic femur. These implant follow the pathological anteversion of the proximal femur, increase the risk of fracture of narrow bone and in some cases can complicate or even make impossible the implantation. Conical tapered stem was developed for uncemented fixation in these difficult conditions<sup>3</sup>. The conical design ensures an excellent primary stability and allows for better load distribution with prevalence on the proximal femur in dysplastic narrow canal. Moreover, the modular neck prosthesis has been shown to be able to adapting to the specific joint abnormalities of the individual patients<sup>4</sup>. In fact, biomechanics restoration can be difficult to achieve with a monoblock stem in these difficult cases. Finally, with regard to the choice of the acetabular component, great importance must be given to the choice of positioning in the anatomical area and to stability strategies.*

**Key words:** hip dysplasia, hip arthroplasty, modular stems, iliac cup

Indirizzo per la corrispondenza:  
Dante Dallari  
dante.dallari@ior.it



## Introduzione: implicazioni anatomiche

La displasia dell'anca rappresenta una complessa sfida per il chirurgo ortopedico durante l'intervento di protesizzazione articolare, soprattutto nelle sue forme estreme ove l'anatomia risulta totalmente alterata. L'ipoplasia acetabolare, lo stretto canale femorale, la dismetria e l'alterazione del centro di rotazione sono i principali fattori che il chirurgo deve riconoscere e riuscire a dominare per restaurare la biomeccanica articolare. Inoltre anche l'approccio dei tessuti molli può risultare di difficile esecuzione per via del sovvertimento anatomico. L'alterazione anatomica e funzionale del complesso abduattorio può forviare il chirurgo nell'identificazione dei piani anatomici per via dell'andamento anomalo delle fibre muscolari. La capsula articolare, nelle grosse deformità, ha invece una forma a clessidra, partendo da un acetabolo ipoplasico ed estendendosi verso la testa femorale spesso risalita e lussata. Anche le strutture nobili assumono un andamento anomalo (Fig. 1).

Il nervo femorale, e in egual modo l'arteria femorale profonda, può assumere un decorso in senso craniale che lo espone maggiormente a rischi di trazione e inoltre le manovre di riduzione legate al restauro del paleocotile posso



**Figura 1.** Rami muscolari e decorso del nervo femorale nell'anca displasica.

determinare, se mal gestite, un'alterazione della lunghezza del femore che può potenzialmente provocare lesione delle fibre nervose o vascolari<sup>1,2</sup>.

A questo quadro deve essere infine aggiunto la possibile ulteriore alterazione anatomica dovuta a precedenti interventi correttivi, quali osteotomie femorali e acetabolari.

Numerose classificazioni sono state proposte per la caratterizzazione di tutti questi aspetti legati alla displasia d'anca. La classificazione di Hartofilakidis<sup>5</sup> sicuramente si può considerare una delle più semplici e pratiche per la gestione del trattamento chirurgico. I casi vengono suddivisi in tre gruppi: a) displasici; b) *low-dislocation*; c) *high dislocation*.

Nel gruppo A rientro tutti i pazienti affetti da displasia lieve-moderata ove però i rapporti articolari fra il bacino e il femore sono facilmente riconoscibili radiograficamente, anche se non completamente congruenti. In questi casi solitamente il bone-stock è solo marginalmente compromesso e le strutture muscolo-capsulari non risultano notevolmente alterate, per cui la scelta dell'impianto può considerarsi molto simile alla gestione di una degenerazione artrosica primaria. Nel gruppo C rientrano tutti i pazienti che presentano lussazione franca articolare. L'arto risulta gravemente accorciato e il complesso abduattorio completamente sovvertito. L'intervento di impianto di artroprotesi d'anca risulta difficile in relazione al deficit osseo acetabolare e alla necessità ormai fortemente supportata dalla letteratura<sup>6-9</sup> di riportare il centro di rotazione in sede nativa, con conseguente necessità di gestire la lunghezza del femore e le strutture nobili adiacenti. Tutti i casi con caratteristiche intermedie fra le due classi rientrano nel gruppo B. Frequentemente in questi pazienti, la testa femorale è sublussata e l'acetabolo poco continente con compromissione della biomeccanica articolare.

Tutti questi pazienti devono essere attentamente studiati tramite indagine radiografica e tc per la valutazione del bone stock acetabolare e della deformità tridimensionale del femore per poter pianificare nella maniera più completa l'intervento di artroprotesi.

## Scelta della componente acetabolare

La chiave per la soluzione del problema sta nel fornire un supporto osseo sufficiente alla stabilità dell'impianto acetabolare. La posizione ottimale, quando possibile, è stata ormai ampiamente dimostrata in letteratura essere in sede di paleocotile<sup>6-9</sup>. Bicaninc et al. hanno studiato le forze a cui è soggetta l'anca in una serie di anche displasiche in relazione al posizionamento della coppa acetabolare e del centro nativo di rotazione suggerendo che il posizionamento supero-laterale aumenta in maniera considerevole

le forze di reazione articolare. Complessivamente, il carico a cui è soggetta l'articolazione diminuisce quando la componente acetabolare viene posizionata più medialmente o distalmente<sup>10</sup>. Doering et al. hanno confermato gli stessi risultati grazie a un'analisi sperimentale<sup>11</sup>. Le forze biomeccaniche, a seconda della posizione del centro di rotazione, hanno, quindi, un ruolo predominante sulla mobilitazione asettica dell'impianto. Tassi di revisione più elevati, sia per le componenti femorali che per quelle acetabolari, sono stati riportati in diversi lavori in letteratura quando le componenti acetabolari erano inizialmente poste in posizione superiore o laterale rispetto alla posizione anatomica<sup>12,13</sup>. Inoltre, l'altezza del centro di rotazione dell'anca è in parte responsabile della dismetria, con conseguente zoppia e dolore. Infatti, lo spostamento prossimale rispetto alla posizione anatomica dell'acetabolo determina una direzione più orizzontale dei muscoli abduttori, con conseguente alterazione funzionale. Pertanto, il posizionamento del componente acetabolare è fondamentale per il ripristino della normale biomeccanica e consente la ricreazione del braccio di leva per i muscoli abduttori dell'anca<sup>14</sup>. L'anatomia del bacino supporta a sua volta questi dati. La maggior quantità di bone stock si rileva, anche nelle alterazioni più complesse, in sede di paleo cotile. La procedura chirurgica ideale si basa sull'esposizione periacetabolare e inizialmente la preparazione di un alloggio per un cotile di dimensione ridotte se il bone-stock risulta depauperato (Fig. 2).

Il problema principale risulta ovviamente essere l'accoppiamento ad una testa femorale di altrettanto piccole dimensioni, problema in parte ovviato dall'introduzione di accoppiamenti cross-linkati di ultima generazione. Se possibile,



**Figura 2.** Acetaboli di piccole dimensioni.



**Figura 3.** Cotile a presa iliaca.



**Figura 4-5.** A sinistra radiografia di anca displasica alta bilaterale a destra controllo radiologico dopo osteotomia di accorciamento femorale e artroprotesi d'anca.

utilizzare acetaboli di diametro superiore a 40 mm aumenta l'interfaccia di stabilità osso-protesi e consente un miglior rapporto head/neck con conseguenti migliori tassi di sopravvivenza<sup>15</sup>. Numerosi studi hanno inoltre dimostrato come la stabilità raggiunta grazie all'utilizzo di cotili cementati aumenti considerevolmente il tasso di mobilitazione asettica<sup>16,17</sup>. Di conseguenza la stabilità deve essere raggiunta preferibilmente tramite l'utilizzo di cotili con viti poliassiali se il press-fit non risulta essere soddisfacente o vi è un difetto della rima acetabolare laterale e anteriore. Nei gravi deficit di bone stock, considerati inferiori al 70% della normale copertura della coppa, risulta essere necessario l'utilizzo di innesti ossei<sup>18</sup>. Questa possibilità terapeutica non risulta essere però scevra di possibili complicanze, la principale delle quali risulta essere il riassorbimento dell'innesto<sup>19</sup>. Per questo motivo, in casi selezionati, può risultare necessario l'utilizzo di cotili a presa iliaca, sacrificando parzialmente, a volte, anche l'obiettivo di ristabilire il centro di rotazione nativo a favore della stabilità dell'impianto<sup>20</sup> (Figg. 3-5).

## Scelta della componente femorale

Numerose sono le caratteristiche anomale da tener conto durante la scelta e l'impianto della componente femorale: canale midollare stretto, esiti di pregresse osteotomie, alterazione delle lunghezze, valgismo del collo e antiversione femorale (Figg. 6, 7).

L'impianto femorale convenzionale con una sezione ovale o rettangolare prossimale non può adattarsi all'anatomia del femore displastico. Questi impianti seguono l'antiversione patologica del femore prossimale, aumentano il rischio di frattura e in alcuni casi possono complicare o addirittura rendere impossibile l'impianto. Lo stelo conico è stato sviluppato per la fissazione non cementata in queste condizioni difficili<sup>3</sup>. Il design conico garantisce un'eccellente stabilità primaria e consente una migliore distribuzione del carico con prevalenza sul femore prossimale.

Inoltre la modularità degli impianti ha dimostrato essere in grado di adattarsi alle specifiche anomalie articolari dei singoli pazienti<sup>4</sup>.

In casi estremi, però, ciò può non bastare e si può rendere necessario eseguire un'osteotomia subtrocanterica al fine di correggere la lunghezza, se questa supera 4cm,

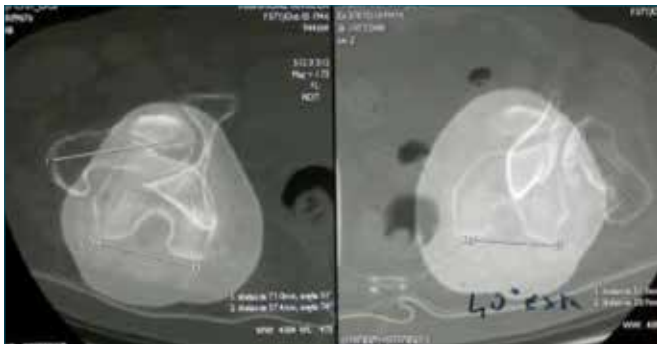


Figura 6. Valutazione extrarotazione femorale.



Figura 7. Correzione della dismetria dopo protesi d'anca in arto displastico.

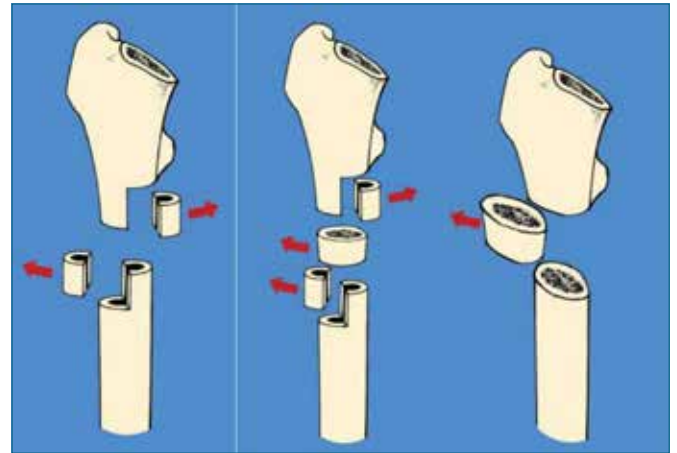


Figura 8. Schemi di osteotomie di accorciamento (a Zeta e Oblique).

per non mettere a rischio le strutture nobili, ma anche la versione della metafisi femorale. La forma dell'osteotomia può essere trasversale, a zeta, obliqua o chevron per aumentare la superficie di contatto<sup>21</sup>(Fig. 8). Tale fattore può passare però in secondo piano utilizzando, per garantire la stabilità dei frammenti, uno stelo lungo poroso.

Infine, l'ultimo fattore non trascurabile è il ristabilire la funzionalità abduzionaria. A tale scopo è talvolta necessario eseguire un'osteotomia del grande trocantere per ristabilire la giusta altezza e off-set abduzionario. Per facilitare la valutazione dell'off-set e della dismetria, negli ultimi anni, sono stati introdotti nella pratica chirurgica sistemi inerziali per il calcolo obiettivo di questi parametri<sup>22</sup>. Nella nostra esperienza tale utilizzo ha permesso una maggiore precisione della valutazione del centro di rotazione sia in pazienti affetti da coxartrosi primaria sia secondaria.

## Bibliografia

- 1 Aronson J. *Osteoarthritis of the young adult hip: etiology and treatment*. Instr Course Lect 1986;35:119.
- 2 Kosuge D, Yamada N, Azegami S, et al. *Management of developmental dysplasia of the hip in young adults: current concepts*. Bone Joint J 2013;95-B:732.
- 3 Wagner H, Wagner M. *Conus hip prosthesis*. Acta Chir Orthop Traumatol Cech 2001;68:213-21.
- 4 Benazzo F, Cuzzocrea F, Stroppa S, et al. *Modular stems in DDH*. Hip Int 2007;17(Suppl. 5):S138.
- 5 Hartofilakidis G, Stamos K, Ioannidis T. *Low friction arthroplasty for old untreated congenital dislocation of the hip*. J Bone Joint Surg Br 1988;70B:182-6.
- 6 Delp SL, Komattu AV, Wixson RL. *Superior displacement of the hip in total joint replacement: effects of prosthetic neck length, neck-stem angle, and anteversion angle on the*

- moment-generating capacity of the muscles. *J Orthop Res* 1994;12:860-70.
- 7 Doehring TC, Rubash HE, Shelley FJ, et al. *Effect of superior and superolateral relocations of the hip center on hip joint forces. An experimental and analytical analysis.* *J Arthroplasty* 1996;11:693-703.
  - 8 Jerosch J, Steinbeck J, Stechmann J et al. *Influence of a high hip center on abductor muscle function.* *Arch Orthop Trauma Surg* 1997;116:385-9
  - 9 Vasavada AN, Delp SL, Maloney WJ, et al. *Compensating for changes in muscle length in total hip arthroplasty. Effects on the moment generating capacity of the muscles.* *Clin Orthop Relat Res* 1994;302:121-33.
  - 10 Bicanic G, Delimar D, Delimar M, et al. *Influence of the acetabular cup position on hip load during arthroplasty in hip dysplasia.* *Int Orthop* 2009;33:397-402.
  - 11 McGrory BJ, Morrey BF, Cahalan TD, et al. *Effect of femoral offset on range of motion and abductor muscle strength after total hip arthroplasty.* *J Bone Joint Surg Br* 1995;77:865-9.
  - 12 Pagnano W, Hanssen AD, Lewallen DG, et al. *The effect of superior placement of the acetabular component on the rate of loosening after total hip arthroplasty.* *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:1004-14.
  - 13 Stans AA, Pagnano MW, Shaughnessy WJ, et al. *Results of total hip arthroplasty for Crowe Type III developmental hip dysplasia.* *Clin Orthop Relat Res* 1998;(348):149-57.
  - 14 Aronson J. *Osteoarthritis of the young adult hip: etiology and treatment.* *Instr Course Lect* 1986;35:119.
  - 15 Paxton EW, Inacio MC, Namba RS, et al. *Metal-on-conventional polyethylene total hip arthroplasty bearing surfaces have a higher risk of revision than metal-on-highly cross-linked polyethylene: results from a US registry.* *Clin Orthop Relat Res* 2015;473:1011-21.
  - 16 Stans AA, Pagnano MW, Shaughnessy WJ, et al. *Results of total hip arthroplasty for Crowe III developmental hip dysplasia.* *Clin Orthop Relat Res* 1998;348:149-57.
  - 17 MacKenzie J, Kelley SS, Johnston RC. *Total hip replacement for coxarthrosis secondary to congenital dysplasia and dislocation of the hip.* *J Bone Joint Surg Am* 1996;78A:55-61.
  - 18 Mulroy RD Jr, Harris WH. *Failure of acetabular autogenous grafts in total hip arthroplasty. Increasing incidence: a follow-up note.* *J Bone Joint Surg Am* 1990;72:1536-40.
  - 19 Shinar AA, Harris Wh. *Bulck structural autogenous grafts and allografts for reconstruction of the acetabulum in total hip arthroplasty. Sixteen years average follow-up.* *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:159-68.
  - 20 Zhang L, Li X. *Acetabular cup positioning during total hip replacement in oostearthritis secondary to developmental dysplasia of the hip: a review of literature.* *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2019;86:93-100.
  - 21 Papagelopoulos PJ, Trousdale RT, Cabanela ME. *Proximal femoral deformity.* In: *Reconstructive surgery of the joints.* New York: Churchill Livingstone 1996, pp. 1039-1052.
  - 22 Jia J, Zhao Q, Jin Z. *Clinical efficacy of orthopilot navigation system versus conventional manual of total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis.* *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e15471.

G. Zatti  
N. Zanchi  
M. Turati  
D. Munegato

Ospedale San Gerardo, Università degli  
Studi di Milano-Bicocca

## Le complicanze e la gestione riabilitativa

### *Complications and rehabilitation*

#### **Riassunto**

La displasia dell'anca congenita consiste in uno sviluppo anormale dell'articolazione dell'anca caratterizzato da alterazioni anatomiche che coinvolgono sia l'acetabolo che il femore.

Una mancata diagnosi perinatale porta allo sviluppo di deformità di diverso grado i quali portano a diversi gradi di invalidità.

Tipicamente l'acetabolo presenta una profondità ridotta con difetto del tetto; il femore presenta solitamente una testa deformata, collo corto con antiversione eccessiva, un canale midollare piccolo e di forma insolita, con un diametro medio-laterale minore rispetto al suo antero-posteriore, e più spesso un grande trocantere localizzato più posteriormente.

Queste alterazioni anatomiche comportano diverse difficoltà durante il trattamento chirurgico esponendo il paziente ad un maggiore rischio di complicanze tra cui fratture periprotetiche, errato ripristino della lunghezza degli arti, insufficienza degli abduttori e deficit dello sciatico.

Questo sottolinea l'importanza di una scelta accurata della procedura chirurgica adatta allo specifico paziente e il tipo di impianto a seconda del grado di displasia.

Risulta altrettanto fondamentale il programma riabilitativo che può variare da un programma di mobilizzazione e carico precoce fino allo scarico per diverse settimane. La scelta di quest'ultimo è dettata dalla tipologia di procedura e dal tipo di paziente.

Questo articolo si prefigge di trattare e approfondire i temi delle complicanze e della riabilitazione nel paziente con displasia congenita dell'anca.

**Parole chiave:** displasia congenita dell'anca, riabilitazione, protesi totale d'anca, osteotomie acetabolari, osteotomia femorali

#### **Summary**

*Congenital hip dysplasia consists in an abnormal development of the hip joint characterized by anatomical changes involving both the acetabulum and the femur.*

*A missed perinatal diagnosis leads to develop deformities which lead to different degrees of disability.*

*Typically, the acetabulum presents reduced depth with superior deficiency; the femur usually has a deformed head, short neck with excessive anteversion, small and unusually shaped medullary canal, with a smaller medio-lateral diameter respect to its antero-posterior, and more often a greater trochanter located more posteriorly*

*These anatomical alterations expose the patient to a greater risk of complications including periprosthetic fractures, incorrect restoration of limb length, abductor insufficiency and sciatic nerve deficiency.*

*A correct choice of surgical procedure and type of implant is essential to reduce the risk of complications.*

*The rehabilitation program, which can vary from early weight bearing and mobilization to no weight bearing for several weeks, is also fundamental. The correct choice must be taken depending on surgical procedure and characteristics of the patient.*

*This article aims to treat and investigate the complications and the rehabilitation protocols in patients with congenital hip dysplasia.*

**Key words:** congenital hip dysplasia, rehabilitation, total hip replacement, acetabular osteotomies, femoral osteotomies

**Indirizzo per la corrispondenza:**  
Giovanni Zatti  
giovanni.zatti@unimib.it

La displasia dell'anca congenita (o displasia dell'anca evolutiva) consiste in uno sviluppo anormale dell'articolazione dell'anca caratterizzato da alterazioni anatomiche che coinvolgono sia l'acetabolo che il femore. Se non diagnosticata e

adeguatamente trattata durante l'infanzia, la displasia dell'anca congenita può portare a una compromissione funzionale precoce nei giovani adulti: l'acetabolo presenta tipicamente una profondità ridotta con difetto del tetto acetabolare; il femore presenta solitamente una testa deformata, collo corto con antiversione eccessiva, un canale midollare piccolo e di forma insolita, con un diametro medio-laterale minore rispetto al suo antero-posteriore, e più spesso un grande trocantere localizzato più posteriormente<sup>1,2</sup>. La conseguente mancata corrispondenza delle superfici articolari, associata all'accorciamento dell'arto inferiore e alla forza muscolare dell'abduktore sbilanciato, produce dolore straordinario, zoppia e infine artrosi secondaria dell'articolazione dell'anca<sup>2</sup>.

Le caratteristiche anatomico-patologiche, l'esordio precoce dei sintomi, le alterazioni degenerative delle articolazioni e l'età relativamente giovane dei pazienti rendono la cura della displasia dell'anca evolutiva negli adulti una sfida<sup>3-6</sup>: molte strategie chirurgiche, inclusa la ricostruzione acetabolare, osteotomie femorali e la protesica, sono state proposte negli anni. Per quanto riguarda la protesi totale dell'anca nella displasia, il trattamento di scelta è ancora ampiamente dibattuto<sup>7</sup>. Le alterazioni anatomiche rendono la selezione del complesso protesico e l'impianto tecnicamente impegnativo. Inoltre, un precedente intervento chirurgico (ad esempio osteotomie femorali, acetabuloplastica) può aumentare notevolmente la difficoltà di protesizzazione dell'articolazione. Infine, l'età relativamente giovane dei pazienti evidenzia il problema della sopravvivenza a lungo termine degli impianti<sup>8</sup>.

La maggior parte della letteratura suggerisce di posizionare la coppa acetabolare nella posizione anatomica al fine di equalizzare la lunghezza dell'arto inferiore e raggiungere un'adeguata forza muscolare abduktori<sup>9-11</sup>. Tuttavia, questa procedura richiede una copertura adeguata dell'acetabolo, altrimenti è necessaria la ricostruzione del deficit superiore o la medializzazione di una componente protesica più piccola<sup>10,11</sup>. Molti autori riportano una durata più lunga degli impianti non cementati rispetto a quelli cementati e una chirurgia di revisione più semplice in caso di mobilizzazione dell'impianto; quindi, l'uso di steli non cementati in pazienti giovani è suggerito<sup>8-12</sup>. In ogni caso, l'impianto di steli anatomici senza cemento appare difficile in caso di grave deformità femorale, esponendo il paziente a maggiori rischi di fratture intraoperatorie e posizionamento errato dell'impianto<sup>13-14</sup>. Inoltre, l'antiversione della componente acetabolare impiantata influenza l'entità di antiversione accettabile sul lato femorale senza compromettere la stabilità dell'anca<sup>15-16</sup>.

Recenti studi di tomografia computerizzata (CT) hanno confermato che i femori displastici hanno costantemente aumentata l'antiversione, i colli sono più corti e i canali

sono più piccoli rispetto ai femori non displastici maggiore il grado di displasia<sup>17</sup>. La ridotta larghezza del canale e il diametro corticale più sottile ai lati nei displastici rendendoli più inclini a frattura<sup>18</sup>. Quindi, prima di procedere con una protesi totale d'anca è necessario prestare particolare attenzione ai fattori anatomici di ogni paziente.

Una delle soluzioni proposte per ovviare a queste complicanze è quella dell'utilizzo di steli conici, che consentono l'uso di un impianto senza cemento femorale anche in caso di displasia<sup>19</sup>.

Altri autori hanno riportato ottimi risultati a medio termine degli steli Conus non cementati nei pazienti displastici<sup>20</sup>.

Anche le considerazioni sui tessuti molli nei pazienti con DDH sono importanti. I pazienti con DDH grave hanno spesso una muscolatura abduktoria inefficiente che porta a zoppicare o un'andatura di trendelenburg. La muscolatura intorno all'anca, inclusi gli adduttori, i flessori dell'anca e gli estensori dell'anca sono ridotti a causa della dislocazione cronica. Il nervo sciatico è anche soggetto a lesioni soprattutto se l'allungamento è superiore a 4 cm. La paralisi del nervo sciatico è stata riportata tra il 5,2% e il 13% nei pazienti con displasia dell'anca trattati con artroprotesi<sup>21</sup>.

L'approccio riabilitativo varia a seconda della tecnica chirurgica utilizzata, ma nonostante questo tutti i protocolli hanno in comune una fase preoperatoria di potenziamento della muscolatura dell'anca e del core, stretching della muscolatura retratta e di formazione del paziente riguardo quella che sarà la procedura chirurgica e le fasi della riabilitazione.

Nei casi in cui si è eseguita una PAO (periacetabular osteotomy) o utilizzato un innesto la riabilitazione sarà più prudente in termini di carico e mobilizzazione. I capisaldi saranno la mobilizzazione passiva utilizzando attrezzi appositi per 6 ore al giorno da 0 a 30 gradi di flessione per la prima settimana aumentabili a 90 in base alla tolleranza al dolore del paziente.

Nelle prime 6 settimane viene mantenuto un carico sfiorante (10 kg) con l'utilizzo di stampelle.

Altre precauzioni da adottare nelle prime sei settimane sono quelle di evitare movimenti che suscitano dolore, favorire le sedute con il ginocchio al di sotto dell'anca, astenersi dal sollevare l'anca verso il soffitto quando si è sdraiati e quando si è in posizione eretta.

Se scegliamo di trattare la displasia con una protesi d'anca le differenze rispetto a una protesi su artrosi possono essere minime salvo casi particolari.

Nelle prime giornate post-operatorie si procede con la mobilizzazione passiva evitando flessioni eccessive nelle prime settimane.

Inizialmente si concede un carico parziale e assistito con ausilio di stampelle fino alla ripresa del carico completo

compatibilmente con il dolore, viene inoltre iniziata la rieducazione al cammino.

In caso di utilizzo di innesti ossei o di osteotomie di accorciamento può essere necessaria una protezione del carico per un lasso di tempo maggiore.

Essendo casi spesso molto differenti l'uno dall'altro il percorso riabilitativo viene concordato insieme al chirurgo e adattato al singolo paziente a seconda della procedura eseguita.

## Bibliografia

- 1 Sugano N, Noble PC, Kamaric E, et al. *The morphology of the femur in developmental dysplasia of the hip*. J Bone Joint Surg Br 1998;80:711-9. doi: 10.1302/0301-620X.80B4.8319.
- 2 Noble PC, Kamaric E, Sugano N, et al. *Three-dimensional shape of the dysplastic femur: implications for THR*. Clin Orthop Relat Res 2003;417:27-40.
- 3 Sanchez-Sotelo J, Trousdale RT, Berry DJ, et al. *Surgical treatment of developmental dysplasia of the hip in adults: I. Nonarthroplasty options*. J Am Acad Orthop Surg 2002;10:321-33.
- 4 Flecher X, Aubaniac JM, Parratte S, et al. *Is there a need for conservative surgery in DDH adult patients? Lessons learned after 30 years experience*. Hip Int 2007;17:83-90.
- 5 Parmar V, Kumar AJS. *The importance of surgical education in the accuracy of implant placement during hip fracture fixation*. J Orthopaed Traumatol 2009;10:59-61. doi: 10.1007/s10195-009-0046-6.
- 6 D'Arrigo C, Speranza A, Monaco E, et al. *Learning curve in tissue sparing total hip replacement: comparison between different approaches*. J Orthopaed Traumatol 2009;10:47-54. doi: 10.1007/s10195-008-0043-1.
- 7 Biant LC, Bruce WJ, Assini JB, et al. *Primary total hip arthroplasty in severe developmental dysplasia of the hip. Ten-year results using a cementless modular stem*. J Arthroplasty 2009;24:27-32. doi: 10.1016/j.arth.2007.12.016.
- 8 Collis DK. *Long-term (twelve to eighteen-year) follow-up of cemented total hip replacements in patients who were less than fifty years old. A follow-up note*. J Bone Joint Surg Am 1991;73:593-7.
- 9 Hartofilakidis G, Karachalios T. *Total hip arthroplasty for congenital hip disease*. J Bone Joint Surg Am 2004;86:242-50.
- 10 Perka C, Fischer U, Taylor WR, et al. *Developmental hip dysplasia treated with total hip arthroplasty with a straight stem and a threaded cup*. J Bone Joint Surg Am 2004;86:312-9.
- 11 Karachalios T, Hartofilakidis G. *Congenital hip disease in adults: terminology, classification, pre-operative planning and management*. J Bone Joint Surg Br 2010;92:914-21. doi: 10.1302/0301-620X.92B7.24114.
- 12 Capello WN, D'Antonio JA, Feinberg JR, et al. *Hydroxyapatite-coated total hip femoral components in patients less than fifty years old. Clinical and radiographic results after five to eight years of follow-up*. J Bone Joint Surg Am 1997;79:1023-9.
- 13 Fitzgerald RH, Jr, Brindley GW, Kavanagh BF. *The uncemented total hip arthroplasty. Intraoperative femoral fractures*. Clin Orthop Rel Res 1998;235:61-6.
- 14 Moroni A, Faldini C, Piras F, et al. *Risk factors for intraoperative femoral fractures during total hip replacement*. Ann Chir Gynaecol 2000;89:113-8.
- 15 Sanchez-Sotelo J, Berry DJ, Trousdale RT, et al. *Surgical treatment of developmental dysplasia of the hip in adults: II. Arthroplasty options*. J Am Acad Orthop Surg 2002;10:334-44.
- 16 Hirakawa K, Mitsugi N, Koshino T, et al. *Effect of acetabular cup position and orientation in cemented total hip arthroplasty*. Clin Orthop Rel Res 1998;348:149-57.
- 17 Noble PC, Kamaric E, Sugano N, et al. *Three-dimensional shape of the dysplastic femur: implications for THR*. Clin Orthop Relat Res 2003;417:27-40.
- 18 Perka C, Fischer U, Taylor WR, et al. *Developmental hip dysplasia treated with total hip arthroplasty with a straight stem and a threaded cup*. J Bone Joint Surg Am 2004;86-A:312-9.
- 19 Faldini C, Miscione MT, Chehrassan M, et al. (). *Congenital hip dysplasia treated by total hip arthroplasty using cementless tapered stem in patients younger than 50 years old: results after 12-years follow-up*. J Orthop Traumatol 2011;12:213-8.
- 20 Cherubino P, Zatti G, D'Angelo F, et al. *"Conus" uncemented stem in developmental hip dysplasia*. Hip Int 2007;17 Suppl 5:S134-7.
- 21 Lewallen DG. *Neurovascular injury associated with hip arthroplasty*. Instr Course Lect 1998;47:275-83.

F. D'Angelo  
M. Mazzacane  
L. Libassi  
P. Punzetto

UOC di Ortopedia e Traumatologia,  
Dipartimento di Biotecnologie e Scienze  
Della Vita (DBSV) Università degli Studi  
dell'Insubria, Azienda Ospedaliera dei  
Sette Laghi, Polo Universitario, Varese

## ERAS: la realtà italiana

*ERAS: the italian actuality*

### Riassunto

L'ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) è un protocollo multidisciplinare di gestione e di cura intensivo che permette un più rapido recupero post-operatorio. Introdotto per la prima volta nella pratica clinica negli anni '90 e inizialmente applicato a interventi di chirurgia addominale, negli ultimi anni si è esteso anche ad altri campi della chirurgia compresa l'ortopedia. In questa specialità trova spazio in particolar modo nel campo della chirurgia protesica di ginocchio e più recentemente anche in quella dell'anca.

Per il raggiungimento degli obiettivi del protocollo ERAS è fondamentale il coinvolgimento del paziente e dei suoi familiari in ogni fase del programma. Un paziente ben informato sarà un paziente più motivato nel raggiungimento degli obiettivi prefissati in accordo con i professionisti coinvolti. Il protocollo ERAS grazie al miglioramento della tecnica chirurgica, alla gestione del sanguinamento e al controllo del dolore, determina una riduzione delle morbidità con un aumentato tasso di soddisfazione dei pazienti e una riduzione del tempo medio di degenza.

**Parole chiave:** ERAS, fast-track, recupero rapido, chirurgia anca e ginocchio, controllo del dolore

### Summary

*ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) is a multidisciplinary management and intensive care protocol that allows faster post-operative recovery. Introduced for the first time in clinical practice in '90s and initially applied to abdominal surgery, it has recently been extended to other fields of surgery including orthopedics. In this specialty it is applied particularly in knee prosthetic surgery and more recently in hip replacement.*

*In order to achieve the objectives of the ERAS protocol, the involvement of the patient and his relatives is fundamental in every phase of the program. A well informed patient will be a more motivated patient in achieving the set goals, in agreement with professionals involved.*

*The ERAS protocol, thanks to the improvement of the surgical technique, the management of bleeding and the control of pain, determines a reduction in morbidity with an increased rate in patient satisfaction and a reduction in the average length of stay.*

**Key words:** ERAS, fast-track, rapid recovery, hip and knee surgery, pain control

## Introduzione

L'ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) è un **protocollo di gestione e di cura intensivo che permette un più rapido recupero post-operatorio**. Introdotto per la prima volta nella pratica clinica dal chirurgo danese Henrik Kehlet negli anni '90<sup>1</sup> e inizialmente applicato a interventi di chirurgia addominale, negli ultimi anni si è esteso anche ad altri campi della chirurgia compresa l'ortopedia. In questa specialità trova spazio in particolar modo nel campo della chirurgia protesica di ginocchio e più recentemente anche in quella dell'anca.

Questo protocollo è principalmente utilizzato nei Paesi anglosassoni ma si sta rapidamente affermando anche negli altri Paesi europei; in Italia sono ancora pochi i centri, principalmente ad alto volume, che lo utilizzano.

Si tratta di un approccio multidisciplinare: risulta fondamentale il coinvolgimento dell'**anestesista**, dell'**internista**, del **fisiatra**, del **fisioterapista**, del **personale infermieristico e tecnico** e, talora, dello **psicologo**.

L'utilizzo dell'ERAS permette una riduzione dello stress chirurgico, che si traduce in un miglioramento della sintomatologia algica post-intervento con un successivo

### Indirizzo per la corrispondenza:

**Fabio D'Angelo**

UOC di Ortopedia e Traumatologia  
Dipartimento di Biotecnologie e Scienze  
Della Vita (DBSV)  
Università degli Studi dell'Insubria  
Azienda Ospedaliera dei Sette Laghi, Polo  
Universitario  
viale Borri, 57  
21100 Varese  
[fabio.dangelo@uninsubria.it](mailto:fabio.dangelo@uninsubria.it)



accorciamento del tempo di allettamento, un minor rischio di complicanze e una conseguente migliore e più rapida ripresa postoperatoria<sup>2-4</sup>. Da tutto ciò derivano inoltre liste d'attesa più brevi, riduzione della spesa sanitaria legata al minor tempo di degenza<sup>5</sup>, riduzione dei costi sociali legati all'invalidità lavorativa temporanea e quindi, in ultima analisi, un beneficio per la collettività<sup>6</sup>.

Le possibili problematiche possono essere rappresentate da un'inadeguata formazione del personale infermieristico, da una maggiore necessità di assistenza infermieristica, dalla diversa modalità di gestione del paziente<sup>7</sup>, dalla difficoltà organizzativa delle varie figure coinvolte, dalle comorbidità del paziente, dalla resistenza da parte del paziente e dei familiari nei confronti di una dimissione precoce e dalla possibilità di riammissione precoce in ospedale. Per il raggiungimento degli obiettivi del protocollo ERAS è fondamentale il coinvolgimento del paziente e dei suoi familiari in ogni fase del programma. Un paziente ben informato sarà un paziente più motivato nel raggiungimento degli obiettivi prefissati in accordo con i professionisti coinvolti.

## Il protocollo ERAS

### Fase pre-operatoria

In questa fase è fondamentale selezionare il paziente idoneo e controllarne gli eventuali fattori di rischio.

La malattia coronarica cronica, l'ipertensione, la BPCO, il diabete e la disfunzione d'organo sono strettamente correlati all'insorgenza di complicanze nel post-operatorio e a un allungamento del tempo di degenza<sup>8</sup>, così come il fumo<sup>9,10</sup>, il dolore cronico, un elevato BMI<sup>11,12</sup> o uno stato di malnutrizione<sup>13</sup> e la presenza di anemia pre-operatoria<sup>14</sup>. È quindi importante incontrare il paziente diverse settimane prima la data di programmazione dell'intervento in modo da poter attuare tutti quei provvedimenti che migliorino le condizioni cliniche all'ingresso.

La somministrazione di farmaci antinfiammatori (ad esempio Acetaminofene 15mg/kg e COX-2 inibitori quali Eterocoxib) nel periodo pre-operatorio è detta "pre-emptive analgesia". Questa mira a limitare la sensibilizzazione del sistema nervoso centrale e periferico e depotenziare la cascata del dolore, incrementandone la soglia<sup>15,16</sup> e diminuendo la sintomatologia algica anche nel post-operatorio<sup>17</sup>.

L'infusione di sangue nel pre-operatorio riduce la necessità di trasfusioni nel post-operatorio. Un giusto calo ponderale ottenuto con una dieta equilibrata facilita la guarigione dei tessuti<sup>11</sup>.

Come detto è fondamentale il coinvolgimento e l'educazione del paziente nel pre-operatorio. Questa può comprendere corsi di gruppo o individuali concernenti diversi

aspetti tra cui la procedura chirurgica e i suoi benefici, la gestione della sintomatologia algica, il rischio di complicanze, il concetto di dimissione precoce e le varie alternative post-dimissione (dimissione al domicilio vs centro riabilitativo). I benefici sono molteplici: riduce l'ansia perioperatoria, adegua le aspettative del paziente riguardo tempi e modalità di recupero e può ridurre il tempo di degenza media di circa un giorno<sup>15</sup>.

### Fase peri-operatoria

Il ricovero avviene il giorno stesso dell'intervento.

L'intervento si svolge in anestesia spinale selettiva, ossia a dosaggio farmacologico ridotto e cercando di anestetizzare solamente l'arto affetto<sup>18</sup>. Questo è importante al fine di limitare l'impatto sia sull'emodinamica del paziente, sia sul tono vescicale; quest'ultimo punto è importante per evitare la cateterizzazione. Il posizionamento del catetere vescicale (CV) dovrebbe essere evitato in modo da facilitare la mobilizzazione postoperatoria precoce e da ridurre il tasso di infezioni.

All'induzione viene somministrato Desametasone, per via endovenosa, utile a prevenire l'insorgenza di nausea e vomito e a ridurre l'edema articolare<sup>17</sup>.

L'intervento deve essere svolto riducendo al minimo l'invasività, rispettando i tessuti molli (muscoli e tendini) e risparmiando il tessuto osseo. Nel caso della protesizzazione dell'anca è da preferirsi un accesso chirurgico mini-invasivo quale è, per esempio, quello anteriore: risparmiando strutture muscolari come gli extrarotatori, che vengono invece disinseriti nell'approccio postero-laterale, e riducendo l'impatto sui tessuti molli, si riducono il dolore post-operatorio e la necessità di trasfusioni e aumenta la propriocettività articolare. Tutti questi aspetti sono funzionali al protocollo ERAS.

Il controllo del sanguinamento nel peri e postoperatorio è pertanto fondamentale per ridurre la lunghezza della degenza e le complicanze post-operatorie. Importanti sono l'utilizzo del laccio pneumatico durante l'intervento di artroprotesi totale di ginocchio e l'utilizzo, quando non controindicato, di acido tranexamico (dosaggio 15mg/Kg). Per quanto riguarda le modalità di somministrazione del farmaco è da preferirsi una somministrazione per via endovenosa rispetto a una somministrazione intrarticolare per diversi motivi: diffonde rapidamente all'interno del liquido sinoviale e della membrana; la concentrazione terapeutica viene velocemente raggiunta e mantenuta all'interno del ginocchio durante e dopo l'intervento (fino ad 8 ore)<sup>19</sup>. Le modalità e le tempistiche di somministrazione di acido tranexamico non sono uniformi nei vari centri di applicazione dell'ERAS, ma tutti prevedono due / tre somministrazioni distanziate tra loro.

A livello locale sarebbe più utile la LIA (Local Infiltration

Analgesia), ossia l'infiltrazione a livello intrarticolare e del sito chirurgico con anestetici locali a lunga durata d'azione al termine dell'intervento. In associazione agli anestetici locali, come la Ropivacaina che possiede anche azione vasocostrittiva<sup>20</sup>, si possono utilizzare FANS, magnesio e Adrenalina; non essendoci però un chiaro vantaggio determinato dall'uso di un cocktail di farmaci, è preferibile l'utilizzo del solo anestetico<sup>16</sup>. Uno svantaggio di questa procedura è la durata limitata (6-12h) e l'assenza di un protocollo uniforme di trattamento, sia in relazione al mix di farmaci, sia in relazione alla sede e alle modalità di somministrazione.

È consigliabile evitare di posizionare dei drenaggi chirurgici in modo da facilitare la mobilizzazione precoce.

### **Fase post-operatoria**

Al termine dell'intervento, l'arto operato viene posizionato flesso a 70° per le protesi di ginocchio ed elevato di 30° per le protesi d'anca; la posizione viene mantenuta per le successive tre ore postoperatorie. Fondamentale nel post-operatorio è il ruolo della crioterapia locale, in alcuni centri eseguita con gambale pneumatico<sup>21</sup>.

Il controllo del dolore nel post-operatorio è un punto cruciale del protocollo ERAS: minor dolore significa mobilizzazione precoce e Range Of Motion (ROM) maggiore. Per facilitare la riabilitazione è da preferire la somministrazione di una terapia antalgica per via orale piuttosto che attraverso catetere venoso. L'utilizzo di ossicodone dà un buon controllo del dolore, ma ha come effetto collaterale principale la comparsa di nausea e vomito; al contrario, l'associazione di ossicodone e naloxone fornisce un ottimo controllo della sintomatologia algica limitando in gran parte gli effetti collaterali<sup>22</sup>. In associazione a ossicodone-naloxone si somministra una combinazione di Diclofenac e acetaminofene; un'analgesia multimodale permette di somministrare più antidolorifici a dosaggi inferiori, riducendo pertanto gli effetti collaterali e massimizzando l'efficacia grazie all'azione sinergica<sup>16</sup>.

La riabilitazione inizia il giorno stesso dell'intervento, una volta terminato l'effetto dell'anestesia. Si parte con degli esercizi al letto di contrazione muscolare dei glutei e del quadricipite e di mobilizzazione della caviglia e del ginocchio. Successivamente si passa al recupero della posizione seduta e infine si scende dal letto, muovendo i primi passi col deambulatore.

In prima giornata post-operatoria si proseguono gli esercizi al letto e si compiono spostamenti per brevi tratti con l'aiuto di due bastoni canadesi, aumentando progressivamente la distanza percorsa.

In seconda giornata post-operatoria la deambulazione avviene per tratti sempre maggiori; si inizia inoltre ad affrontare le scale.

La dimissione è prevista in terza o quarta giornata.

La fisioterapia iniziata precocemente durante il ricovero dovrà proseguire anche una volta avvenuta la dimissione; raramente, dopo il periodo di degenza ospedaliero, i pazienti vengono dimessi in un centro di riabilitazione. La maggior parte viene infatti dimessa e inviata a domicilio<sup>15</sup>.

## **ERAS in Italia**

Gli Autori hanno effettuato una ricerca bibliografica su Pubmed utilizzando come parole chiave "fast-track, rapid recovery, ERAS, Enhanced Recovery After Surgery, arthroplasty".

L'unico lavoro italiano pubblicato, già precedentemente citato, è stato realizzato dal gruppo del Dott. Baldini e tratta la gestione del dolore peri-operatorio nella fast-track della chirurgia protesica di ginocchio<sup>16</sup>.

Utilizzando il motore di ricerca Google sono state invece rinvenute numerose interviste effettuate a Chirurghi Ortopedici e pagine informative di Centri che utilizzano tale protocollo. Tra questi bisogna annoverare, come centro ad alto volume di rilievo nazionale e internazionale, l'Istituto Ortopedico Rizzoli e una serie di centri di cura del settore privato-convenzionato.

Un articolo pubblicato dall'ICOT di Latina su una rivista non indicizzata ha confrontato due gruppi di pazienti: il primo sottoposto a chirurgia protesica secondo il protocollo tradizionale, il secondo sottoposto a intervento secondo il protocollo fast-track. Dai dati presentati si evince come il secondo gruppo abbia beneficiato di tale protocollo in termini di riduzione dei tempi e dei costi di degenza, di riduzione del grado di dolore percepito e della necessità di trasfusioni. In ultima analisi, questo protocollo permette una riduzione della morbilità<sup>20</sup>.

In un lavoro Baldini et al hanno arruolato 80 pazienti operati tra il 2014 e il 2015 secondo il protocollo fast-track. Dallo studio si evince che l'educazione pre-operatoria del paziente tramite lezioni di gruppo dedicate, il controllo del sanguinamento e del dolore, la fisioterapia precoce contribuiscono a raggiungere precocemente le tappe del recupero funzionale previste. Tutto ciò permette un rapido recupero nel post-operatorio in condizioni di massima sicurezza<sup>15</sup>.

Il focus principale di tutti gli articoli trovati è la durata media del tempo di degenza: in terza – quarta giornata post-operatoria il paziente viene dimesso<sup>15-21</sup>.

## **La nostra esperienza**

Nonostante non vi sia l'applicazione di un protocollo ERAS nel nostro ospedale, vi sono alcune pratiche ormai entrate nella normale gestione clinica che contribuiscono a una

riduzione delle complicanze peri-postoperatorie e ad una conseguente dimissione precoce.

### **Fase pre-operatoria**

I pazienti eseguono gli esami e le valutazioni specialistiche pre-operatorie a circa un mese dal ricovero. In quest'occasione viene eventualmente aggiustata la terapia pre-operatoria al fine di ottenere un miglior controllo dei valori pressori, glicemici e ormonali.

### **Fase peri-operatoria**

Nei pazienti sottoposti a chirurgia protesica di primo impianto d'anca e ginocchio viene effettuata, ove non controindicato per via dell'assunzione di farmaci anticoagulanti, un'anestesia spino-peridurale selettiva.

Nei casi di artroprotesi di ginocchio viene inoltre posizionata una PCA con Levobupivacaina 0.625mg/ml; la velocità di infusione dipende dal tipo di cateterino: se si tratta di un cateterino peridurale normalmente è di 4-5ml/h con bolo di 2-3ml e lock-out di 30 minuti; se invece è un cateterino perinervoso la velocità è di 8-10ml/h con bolo di 4-5ml e lock-out di 30 minuti. La PCA è quindi rimossa entro la quarta giornata post-operatoria, quando la totalità dei pazienti operati ha raggiunto un buon controllo della sintomatologia algica.

Per quanto riguarda la protesi d'anca, nonostante l'utilizzo di un'incisione postero-mediale, abbiamo recentemente iniziato a preservare il muscolo piriforme senza disinserirlo dal grande trocantere. Così facendo abbiamo apprezzato una ripresa funzionale più rapida associata a un miglioramento dell'intrarotazione dell'arto operato durante la deambulazione. Il drenaggio, posizionato al termine di ogni intervento, viene rimosso in seconda giornata post-operatoria.

Il controllo del sanguinamento intraoperatorio avviene tramite la somministrazione di acido tranexamico per via endovenosa al dosaggio di 15mg/kg associato nella protesi di ginocchio a un idrartro di 2 g dopo avere suturato l'apparato estensore.

### **Periodo post-operatorio**

La riabilitazione viene iniziata in prima giornata post-operatoria. Nel caso delle protesi d'anca, il paziente viene inizialmente istruito sulle norme comportamentali post-intervento. Successivamente inizia la mobilizzazione al letto. Le tempistiche della verticalizzazione sono molto variabili; pochi pazienti vengono verticalizzati in prima giornata post-operatoria, mentre la maggior parte inizia a muovere i primi passi con deambulatore con appoggio antibrachiale in seconda giornata. Si passa quindi gradualmente alla deambulazione con 2 bastoni canadesi. Nel caso delle protesi di ginocchio si inizia la mobilizzazione con Kinetec,

con range articolare impostato secondo dolore. In seconda giornata aumenta il range di mobilizzazione con Kinetec e il paziente viene verticalizzato, analogamente a quanto avviene per i pazienti operati di protesi d'anca.

## **Discussione**

Se i risultati, come si evince anche dalle più recenti review pubblicate sull'argomento, sono così buoni<sup>23</sup>, perché è difficile applicare l'ERAS nella pratica clinica di ogni giorno? Tenendo in considerazione la nostra esperienza e la realtà in cui viviamo (Trauma Center di primo livello) siamo giunti alla conclusione che i motivi principali siano i seguenti: pazienti di età media avanzata; assenza di adeguata formazione del personale; ridotta disponibilità di personale sanitario specializzato.

L'aumento dell'aspettativa di vita ha portato a un numero sempre maggiore di interventi di chirurgia protesica, correlato a un'età media all'intervento sempre maggiore. All'aumento dell'età è associato un aumento delle comorbidità, che spesso vanno a interferire con un protocollo ERAS: patologie cardiovascolari, a volte recenti, che impediscono l'utilizzo di acido tranexamico e a volte precludono la possibilità di effettuare l'intervento in anestesia spinale o spino-peridurale; ipototonotrofia della muscolatura nel preoperatorio che condiziona grandemente la velocità di recupero dopo l'intervento; alterati stati nutrizionali, in eccesso o in difetto, che aumentano l'incidenza di complicanze nel post-operatorio e a volte richiedono periodi di allettamento maggiori.

Come precedentemente detto, l'ERAS è un protocollo multidisciplinare che richiede un lavoro coordinato tra diverse professionalità sanitarie che devono essere a conoscenza dei principali punti operativi per ottenere un risultato ottimale. Talvolta, a causa di risorse economiche limitate, questo lavoro coordinato viene meno. È il caso della fisioterapia, spesso limitata da una riduzione del personale; questo porta a una riduzione sia del numero di sedute, sia della durata di ciascuna di esse.

## **Conclusioni**

Il protocollo ERAS incontra ancora oggi plurime difficoltà nella sua realizzazione, soprattutto nelle realtà ospedaliere pubbliche ove le carenze di personale può rendere difficoltoso un approccio così dedicato a un gruppo di pazienti come quelli candidati alla chirurgia protesica in elezione. Nonostante queste difficoltà organizzative, laddove applicato il protocollo ERAS permette di ottenere un rapido recupero abbreviando i tempi di degenza. Tale percorso, grazie al miglioramento della tecnica chirurgica, alla gestione del sanguinamento e al controllo del dolore, deter-

mina una riduzione delle morbidità e aumenta il tasso di soddisfazione dei pazienti.

## Bibliografia

- 1 Kehlet H. *Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation*. Br J Anaesth 1997;78:606-17.
- 2 Holm B, Kristensen MT, Myhrmann L, et al. *The role of pain for early rehabilitation in Fast Track total knee arthroplasty*. Disabil Rehabil 2010;32:300-6.
- 3 Fisher DA, Trimble S, Clapp B, et al. *Effect of a patient management system on total hip and knee arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res 1997;(345):155-60.
- 4 Moiniche S, Hansen BL, Chistensen SE, et al. *Patients' activity and length of stay after hip arthroplasty with balanced analgesia and early mobilization*. Ugeskr Laeger 1992;154(21):1495-9.
- 5 Auyong DB, Allen CJ, Pahang JA, et al. *Reduced length of hospitalization in primary total knee arthroplasty patients using an updated enhanced recovery after orthopedic surgery (ERAS) pathway*. J Arthroplasty 2015;30:1705-9.
- 6 Husted H, Otte KS, Kristensen BB, et al. *Readmissions after Fast Track hip and knee arthroplasty*. Arch Orthop Trauma Surg 2010;130:1185-91.
- 7 McDonald S, Hetrick S, Green S. *Pre-operative education for hip or knee replacement*. Cochrane Database Syst Rev 2004;(1):CD003526.
- 8 McLeod RS, Aarts MA, Chung F, et al. *Development of an enhanced recovery after surgery guideline and implementation strategy based on the knowledge-to-action cycle*. Ann Surg 2015;262:1016-25.
- 9 Sadr Azodi O, Bellocco R, Eriksson K, et al. *The impact of tobacco use and body mass index on the length of stay in hospital and the risk of post-operative complications among patients undergoing total hip replacement*. J Bone Joint Surg Br 2006;88:1316-20.
- 10 Moller AM, Pedersen T, Villebro N, et al. *Effect of smoking on early complications after elective orthopaedic surgery*. J Bone Joint Surg Br. 2003;85:178-81.
- 11 Vincent HK, Weng JP, Vincent KR. *Effect of obesity on inpatient rehabilitation outcomes after total hip arthroplasty*. Obesity (Silver Spring) 2007;15:522-30.
- 12 de Pablo P, Losina E, Phillips CB, et al. *Determinants of discharge destination following elective total hip replacement*. Arthritis Rheum 2004;51:1009-17.
- 13 Kaye AD, Urman RD, Cornett EM, et al. *Enhanced recovery pathways in orthopedic surgery*. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2019;35(S1):S35-9.
- 14 Dall GF, Ohly NE, Ballantyne JA, et al. *The influence of pre-operative factors on the length of in-patient stay following primary total hip replacement for osteoarthritis: a multivariate analysis of 2302 patients*. J Bone Joint Surg Br 2009;91:434-40.
- 15 Ponti M, Zanelli M, Bartoli D, et al. *Programma di recupero funzionale "Fast-Track" dopo protesi totale di anca e ginocchio: selezione del paziente, educazione pre-operatoria, controllo sanguinamento e dolore, scelta dell'approccio chirurgico*. GIOT 2015;41(S1):S237-44.
- 16 Caparrini C, Miniati I, Ponti M, et al. *Perioperative pain management in fast-track knee arthroplasty*. Acta Biomed 2017;88:139-44.
- 17 White PF, Kehlet H, Neal JM, et al. *The role of anesthesiologists in "Fast Track" surgery: from multimodal analgesia to perioperative medicine*. Anesth Analg 2007;104:1380-96, table of contents.
- 18 Sculco TP, Ranawat C. *The use of spinal anesthesia for total hip-replacement arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am 1975;57:173-7.
- 19 Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, et al. *Timing of the administration of tranexamic acid for maximum reduction in blood loss in arthroplasty of the knee*. J Bone Joint Surg Br 2001;83:702-5.
- 20 Andersen LØ, Kehlet H. *Analgesic efficacy of local infiltration analgesia in hip and knee arthroplasty: a systematic review*. Br J Anaesth 2014;113:360-74.
- 21 Tucciarone A, Costanzo G, Godente L, et al. *Il protocollo fast-track e il protocollo classico nella protesi totale di anca (PTA) e di ginocchio (PTG): esperienza dell'ICOT di Latina*. Acta Ortop Italica 2017;40:28-42.
- 22 Scardino M, Grappiolo G, Gurgone A, et al. *Single-shot epidural-spinal anesthesia followed by oral oxycodone/naloxone and ketoprofen combination in patients undergoing total hip replacement: analgesic efficacy and tolerability*. Minerva Anesthesiol 2015;81:19-27.
- 23 Hu ZC, He LJ, Chen D et al. *An enhanced recovery after surgery program in orthopedic surgery: a systematic review and meta-analysis*. J Orthop Surg Res 2019;14:77.

G. Logroscino<sup>1</sup>  
M. Saracco<sup>2</sup>  
V. Calvisi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chirurgia Ortopedica Mini-Invasiva e Computer Assistita, Ospedale San Salvatore, Università dell'Aquila, L'Aquila, Italia; <sup>2</sup> Istituto di Clinica Ortopedica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

## La prevenzione del tromboembolismo venoso nella pratica clinica ortopedica

### *Prevention of venous thromboembolism in the orthopaedic clinical practice*

#### **Riassunto**

Il tromboembolismo venoso costituisce un problema sanitario di particolare importanza sia in chirurgia generale che in chirurgia ortopedica maggiore. Esso rappresenta infatti una patologia molto frequente, ma anche estremamente seria e potenzialmente fatale. Risulta fondamentale quindi mettere in atto tutti i mezzi di prevenzione possibili, sia meccanici che farmacologici, per prevenire la formazione del trombo. Il trauma chirurgico e l'immobilizzazione sono le cause principali che portano alla trombosi venosa profonda con relativo rischio embolico polmonare. La diagnosi è spesso difficile poiché paucisintomatica e tutte le fasce di età possono essere colpite. In questo articolo si è voluto sintetizzare le principali linee guida nazionali ed internazionali sull'argomento, al fine di ottimizzare la profilassi dell'evento trombotico in ortopedia e traumatologia.

**Parole chiave:** tromboembolismo venoso, tromboprofilassi, trombosi venosa profonda, chirurgia ortopedica

#### **Abstract**

*Venous thromboembolism is a health problem of interest both in general surgery and in major orthopaedic surgery. In fact, it represents a very frequent, but also extremely serious and potentially fatal pathology. It is therefore essential to ensure all the possible means of prevention. Surgical trauma and immobilization are the main causes that lead to the onset of a deep vein thrombosis with relative pulmonary embolic risk. Diagnosis is often difficult because deep vein thrombosis is frequently asymptomatic, and all age patients can be affected. In this article, we wanted to summarize the main national and international guidelines on the topic, in order to optimize the prophylaxis of the thrombotic event in orthopaedics and traumatology.*

**Key words:** venous thromboembolism, thromboprophylaxis, deep vein thrombosis, orthopaedic surgery

## Introduzione

La malattia tromboembolica venosa (TEV) comprende la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP). È una patologia rilevante per impatto sulla salute e costi, se si pensa che è la terza più comune patologia cardiovascolare. I dati sulla sua incidenza non sono sempre univoci. In Nord America ed Europa, l'incidenza è di circa 160 casi per centomila individui l'anno<sup>1</sup>. L'esordio clinico può avvenire in pazienti in apparente buona salute con fattori di rischio, quali la chirurgia e l'immobilizzazione degli arti. Quasi la metà di tutti i pazienti ricoverati in ospedale è a rischio di TEV<sup>2</sup>. Tuttavia, ad oggi, i tassi di tromboprofilassi sono compresi tra il 13% e il 70%, il che implica una grande variabilità, pur essendo gli ortopedici e traumatologici a farne il più diffuso utilizzo<sup>3</sup>. Senza profilassi, l'EP è infatti responsabile del 5-10% dei decessi in pazienti ricoverati<sup>4</sup>. L'incidenza di TVP nel paziente ortopedico varia dal 40% al 60%, rispetto al 10-40% della chirurgia generale<sup>5</sup>. Nel paziente ortopedico, infatti, diversi meccanismi fisiopatologici sono presenti: uso di tourniquet, immobilizzazione e stasi venosa, manipolazioni dell'arto causanti lesioni vascolari endoteliali e rilascio di fattori pro-trombotici

#### **Indirizzo per la corrispondenza:**

##### **Giandomenico Logroscino**

Chirurgia Ortopedica Mini-Invasiva e Computer Assistita, Ospedale San Salvatore, Università dell'Aquila, L'Aquila, Italia, piazzale Salvatore Tommasi 1, 67100 Coppito, AQ  
**g.logroscino@fastwebnet.it**

dopo il trauma. Pertanto, nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica e nei traumatizzati, la tromboprolifassi e l'aderenza alle linee guida è fondamentale. Sono stati riportati molti fattori di rischio per la TEV. Secondo SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), questi includono: età, obesità, varicosità superficiale, storia familiare di TEV, trombofilia, contraccettivi, terapia ormonale sostitutiva, gravidanza, puerperium, immobilità, ricovero in ospedale, anestesia e cateteri venosi centrali (CVC) <sup>6</sup>. L'ACCP (American College of Chest Physician) ha classificato i pazienti ricoverati in tre categorie: basso, moderato e alto rischio. Alla prima categoria appartengono i pazienti che si mobilitano e sottoposti a chirurgia minore, con rischio inferiore al 10%. Nella seconda categoria, sono inclusi pazienti internistici e chirurgici non ortopedici che sono costretti a letto, classificati come aventi un rischio dal 10% al 40%. Nella terza categoria, sono inclusi i pazienti ortopedici e traumatologici sottoposti ad artroplastica dell'anca o del ginocchio o affetti da frattura dell'anca e/o traumatizzati gravi, con rischio superiore al 40% <sup>7</sup>. La diagnosi è spesso difficile ed insidiosa, se si pensa che la TVP può essere a lungo asintomatica. Pertanto, la profilassi e la prevenzione sono essenziali per ridurre la morbilità, la mortalità e l'incidenza di recidive.

## Cenni di fisiopatologia

In condizioni fisiologiche, il sistema emostatico resta in equilibrio tra azione procoagulante e anticoagulante. In numerose e varie condizioni, ereditarie e/o acquisite, la bilancia emostatica si modifica. L'ipotesi eziopatogenica formulata da Virchow resta valida. La stasi correlata a immobilità, l'ipocoagulabilità e l'eventuale lesione della parete vascolare co-esistente conducono ad uno stato di ipercoagulabilità che porta alla formazione del trombo. Con particolare riferimento allo scenario clinico ortopedico, la stasi venosa sembra giocare un ruolo concausale di rilievo. Inoltre, già fisiologicamente, il flusso ematico è rallentato e turbolento in corrispondenza delle tasche valvolari in special modo dell'arto inferiore, sede frequente di iniziale processo trombotico. Il rallentamento ulteriore del flusso dovuto a immobilizzazione e riduzione o assenza della funzione di pompa muscolare determina la diminuita rimozione dei fattori di coagulazione attivati. Nel generarsi e propagarsi del trombo, le piastrine sembrano avere un ruolo di scarso rilievo. Mentre l'aumento dei livelli di fibrinogeno, fattore VIII (Fattore Anti-emofiliaco), resistenza funzionale della proteina C all'attivazione del fattore V di Leiden (Proaccelerina) insieme alla riduzione di antitrombina (AT) e proteina S sono i fattori che regolano l'instaurarsi della trombosi venosa. Minor importanza sembra avere invece la lesione della parete venosa, in quanto la TVP può

instaurarsi anche in sedi in cui la parete è perfettamente integra. Una volta formatosi il trombo può andare incontro a: fibrinolisi, propagazione, embolizzazione, organizzazione e ricanalizzazione. La frammentazione del trombo porterà più spesso a microembolizzazioni polmonari, silenti fino all'80% dei casi. La trombosi venosa localizzata evolverà naturalmente verso l'organizzazione e la progressiva ricanalizzazione con sviluppo frequente di sindrome post-trombotica (STP). Non raramente, un vecchio trombo può ulteriormente far peggiorare il flusso ematico locale con lo sviluppo di una nuova trombosi sovrastante con il rischio di recidiva anche a distanza di tempo dal primo episodio, e cioè quando la patologia che ha generato il quadro clinico è ampiamente risolta <sup>8</sup>.

## Cenni di diagnostica

La diagnosi clinica di TVP manca di sensibilità e specificità, in quanto non si avvale di segni patognomonic. I più comuni segni clinici (edema, dolore, senso di tensione) possono essere sfumati o del tutto assenti, così come la positività ai comuni test clinici. Pertanto, l'esame ecografico risulta essere fondamentale per la diagnosi. Data la complessità, è stato sviluppato un modello clinico per definire la probabilità pre-test di TVP e capire quali pazienti avviare all'esame strumentale. La determinazione della probabilità pre-test si effettua attraverso lo Score di Wells. (Fig. 1) Questo consiste in un sistema a punteggio, che si avvale di elementi anamnestici, obiettivi e di diagnosi alternative, che definisce tre categorie di probabilità clinica di TVP: bassa, intermedia ed elevata. Lo screening dei pazienti che devono essere avviati alla diagnostica si compone, oltre che dello score, nei casi in cui questo indica una probabilità pre-test intermedia o alta, anche del dosaggio del D-Dimero, un prodotto di degradazione della fibrina. La sua utilità è quella, se negativo, di considerare la probabilità di TVP praticamente nulla. L'ultrasonografia con eco doppler e test di compressione rappresenta la metodica non invasiva di prima scelta della diagnosi di TVP prossimale, con una specificità e sensibilità attorno al 97%. L'incompressibilità della vena indica la presenza di un trombo al suo interno. I limiti della metodica sono rappresentati dalla difficoltà di individuare trombosi venose sotto-poplitee (TVP distali). In caso quindi di ecografia negativa in presenza di un forte sospetto clinico, è utile ripetere l'esame strumentale dopo una settimana. Infatti, può non essere intrapresa la terapia anticoagulante in assenza di rischi significativi fino a che il trombo non si estende ad una vena prossimale <sup>9</sup>.

## I metodi meccanici

I metodi meccanici per la tromboprolifassi includono la mo-

Parametri clinici	Punteggio
Cancro in fase attiva	1
Paralisi, Paresi, Immobilizzazione arto inferiore in atto o recente	1
Allettamento sup.3 giorni o chirurgia maggiore da meno di 4 settimane	1
Dolorabilità evocabile lungo la distribuzione del sistema venoso profondo	1
Edema di un intero arto inferiore	1
Edema del polpaccio con diametro del polpaccio >3cm rispetto al controlaterale	1
Edema improntabile all'arto sintomatico	1
Presenza di vene superficiali bilaterali, non varicose	1
Diagnosi alternativa	-2
PROBABILITA' CLINICA:	
• ELEVATA	>3
• INTERMEDIA	1-2
• BASSA	<0

**Figura 1.** Lo score di Wells per la determinazione della probabilità clinica di malattia tromboembolica venosa in atto.

bilizzazione, le calze a compressione graduata e il dispositivo di compressione pneumatica intermittente<sup>10</sup>. I vantaggi includono la mancanza di rischio emorragico e non necessitano di monitoraggio di laboratorio. Inoltre, i metodi meccanici migliorano l'efficacia degli anticoagulanti. In particolare, il dispositivo di compressione pneumatica intermittente stimola l'attività fibrinolitica endogena riducendo i livelli dell'inibitore dell'attivatore plasminogeno-1. Il loro utilizzo è però complicato dai costi e dal disagio che possono comportare in quanto limitano il movimento del paziente ospedalizzato<sup>10</sup>. Inoltre, mancano prove rilevanti che i metodi meccanici di tromboprofilassi possano riuscire realmente a ridurre il rischio di EP e la mortalità correlata<sup>5</sup>. La mobilitazione attraverso la deambulazione precoce è probabilmente il metodo più semplice e realizzabile. Essa è stata associata ad una minore incidenza di TVP sintomatica post-protesizzazione di articolazioni degli arti inferiori, garantendo inoltre, in combinazione con la fisioterapia motoria, il ritorno anticipato alla comunità, tempi di ricovero più brevi e minor tasso di complicanze nei primi 6 mesi<sup>10</sup>. Le linee guida dall'ACCP suggeriscono l'uso di metodi meccanici, oltre alla profilassi farmacologica, durante il ricovero in pazienti ad alto rischio di TVP per chirurgia ortopedica maggiore. In particolare, si raccomanda l'utilizzo di presidi con batterie portatili al fine di ottenere il massimo confort dopo artroprotesi di anca e ginocchio e intervento per sintesi di fratture che permettono la mobilitazione precoce<sup>11</sup>. Il documento prodotto dalla Consensus Inter-Societaria Italiana ricalca quanto già stabilito a livello internazionale e lo propone come unico metodo di profilassi consigliabile nei pazienti a basso rischio sottoposti a chirurgia ortopedica minore. Inoltre, raccomanda

un corretto utilizzo delle calze elastocompressive che vanno indossate a tempo pieno fino al ripristino completo della deambulazione, bilateralmente ed evitando l'"effetto laccio"<sup>12</sup>.

## La profilassi farmacologica

I farmaci utilizzati includono aspirina, eparina non frazionata (uFH), eparina a basso peso molecolare (LMWH), antagonisti della vitamina K (VKA), inibitore selettivo del fattore Xa (Fondaparinux) e i nuovi anticoagulanti orali (NAO: Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran)<sup>13</sup>.

I più utilizzati ad oggi, grazie a maneggevolezza e la non necessità di monitoraggio laboratoristico, sono l'eparina a basso peso molecolare e il Fondaparinux. Si è inoltre registrato un aumento nell'utilizzo dei NAO.

LMWH è un derivato dell'uFH per depolimerizzazione chimica o ezimatica. Il peso molecolare è di circa un terzo di quello dell'uFH, da 4.000 a 5.000 Dalton. Rispetto a uFH, LMWH ha un rapporto beneficio-rischio più favorevole, con proprietà farmacocinetiche superiori. L'attività inibitoria di LMWH contro il fattore Xa è maggiore e si lega meno alle proteine rispetto all'uFH, risultando più biodisponibile. Di conseguenza, i preparati di LMWH hanno proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche più prevedibili, un'emivita più lunga e un minor rischio di effetti collaterali emorragici e non rispetto all'uFH. La somministrazione è sottocutanea e giornaliera, senza la necessità di monitoraggio degli indici di coagulazione. Negli ultimi 20 anni, sono stati pubblicati molti studi a favore dell'LMWH rispetto ad altri anticoagulanti. Secondo Palmer et al, l'efficacia di LMWH è significativamente superiore sia ad uFH

che al warfarin per la prevenzione della TVP, con netta diminuzione del rischio di sanguinamento <sup>14</sup>. Una complicazione non comune ma potenzialmente grave della tromboprofilassi con LMWH o UFH è la trombocitopenia indotta dall'eparina. Il rischio assoluto di questa sindrome con LMWH è stato dello 0,2%, rispetto al 2,6% con uFH. Le linee guida ACCP hanno raccomandato LMWH come metodo ottimale per la tromboprofilassi in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore <sup>11</sup>.

Pertanto, LMWH dovrebbe essere considerata il gold standard per la profilassi nei pazienti ortopedici.

Il Fondaparinux è un pentasaccaride sintetico con un peso molecolare di 1.728 Dalton, un'attività anti-Xa specifica superiore a quella di LMWH e un'emivita più lunga. Dopo l'iniezione sottocutanea giornaliera, si realizza un rapido e completo assorbimento. La concentrazione plasmatica costante viene raggiunta dopo la terza o quarta dose. Farmacologicamente, Fondaparinux si lega ad AT e produce un cambiamento conformazionale presso il sito attivo di AT che migliora la sua reattività con il fattore Xa. Il Fondaparinux rispetto ad altri agenti iniettabili non inattiva la trombina e non ha alcun effetto sulle piastrine. Inoltre, le stesse linee guida ACCP raccomandano Fondaparinux come tromboprofilassi in chirurgia ortopedica maggiore in pazienti selezionati o che non possono ricevere la somministrazione di LMWH <sup>11</sup>.

Rivaroxaban e Apixaban appartengono alla classe dei NAO e sono un inibitore diretto del fattore Xa. Gli studi clinici di fase III hanno dimostrato che sono più efficaci dell'enoxaparina nella prevenzione della TVP dopo chirurgia protesica. Sono somministrati in dose orale giornaliera fissa. Le linee guida ACCP raccomandano entrambe le molecole come metodo di profilassi in pazienti sottoposti a chirurgia protesica di anca e ginocchio <sup>11</sup>. Dabigatran è un inibitore selettivo reversibile della trombina. Il farmaco, somministrato giornalmente per via orale, è stato approvato in molti paesi per la profilassi della TVP in pazienti sottoposti a chirurgia protesica di anca e ginocchio. La sua efficacia è stata valutata in studi che hanno confrontato il Dabigatran con l'enoxaparina, dimostrando pari efficacia in assenza di aumento del rischio di sanguinamento. Anche il Dabigatran è approvato per la profilassi della TVP nella chirurgia protesica <sup>11</sup>. L'utilizzo dei NAO è però controindicato nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, in quanto potrebbe aumentare il rischio emorragico.

## La tromboprofilassi in ortopedia e traumatologia (Fig. 2)

### **Chirurgia protesica di anca e ginocchio**

Per i pazienti sottoposti a chirurgia protesica di anca e ginocchio, le linee guida ACCP raccomandano l'uso di

LMWH, Fondaparinux, Apixaban, Dabigatran o Rivaroxaban per almeno 10-14 giorni e fino a 35 giorni. L'uso di LMWH è consigliato in preferenza agli altri agenti raccomandati, controverso resta invece l'utilizzo di aspirina e di VKA. Quando viene utilizzata LMWH (enoxaparina, nadroparina, dalteparina, seleparina), si raccomanda di avviare la somministrazione 12 ore prima dell'intervento e quindi di continuare con una singola somministrazione giornaliera a partire da almeno 4-6 ore dopo la fine dell'atto chirurgico <sup>11</sup>.

Parimenti efficace è l'inizio della tromboprofilassi solo dopo 6 ore dall'intervento. Diverso e meno diffuso è l'approccio proposto dalle linee guida NICE, che per i pazienti sottoposti a chirurgia protesica dell'anca suggeriscono LMWH per 10 giorni e poi aspirina per altri 28 giorni o LMWH per 28 giorni in combinazione con calze elastocompressive fino alla completa riabilitazione. Invece, per i pazienti sottoposti a chirurgia protesica del ginocchio, suggeriscono aspirina (75 mg o 150 mg) per 14 giorni, o LMWH per 14 giorni in combinazione con calze elastocompressive fino a completa riabilitazione. Rivaroxaban, Apixaban o Dabigatran sono raccomandati anche dalle linee guida NICE come opzioni per la prevenzione del tromboembolismo venoso negli adulti sottoposti a chirurgia protesica <sup>15</sup>. La prassi più diffusa, anche nel nostro paese, e con maggior livello di evidenza resta comunque la somministrazione monogioaliera di LMWH fino a completa riabilitazione in associazione a presidi di prevenzione meccanici.

### **Pazienti con frattura collo femore**

Le fratture dell'anca sono cause comuni di trattamento ortopedico e sono in continuo aumento, considerato l'invecchiamento generale della popolazione. Questi pazienti sono ad alto rischio per TVP e EP, inoltre spesso la loro gestione richiede anche competenze internistiche se si pensa che frequentemente sono affetti da comorbilità e già effettuano terapia anticoagulante <sup>16</sup>. Per i pazienti sottoposti a chirurgia per frattura del collo femorale, le linee guida ACCP raccomandano l'uso di LMWH, uFH a basso dosaggio, VKA, Fondaparinux, aspirina o metodi meccanici per almeno 10-14 giorni e fino a 35 giorni. L'uso di LMWH è in preferenza agli altri. Quando LMWH viene utilizzato per la profilassi, si raccomanda di iniziare la somministrazione 12 ore o più prima dell'intervento e riprendere la somministrazione non prima di 12 ore o più nel post-operatorio <sup>11</sup>. La revisione della letteratura proposta da Ktistakis et al suggerisce che LMWH dovrebbe essere avviato all'ammissione del paziente con una frattura dell'anca, sospeso 12 ore prima dell'intervento chirurgico e riavviato da 6 a 12 ore dopo la procedura. La profilassi farmacologica andrebbe quindi continuata per 28-35 giorni nel post-operatorio <sup>16</sup>. Allo stesso modo, le linee



	<b>Protesica anca/ginocchio</b>	<b>Fratture collo femore</b>	<b>Artroscopie dell'arto inferiore</b>	<b>Chirurgia dell'arto superiore</b>	<b>Terapia conservativa</b>
<b>ACCP</b>	LMWH, Fondaparinux o NAO. La profilassi va iniziata 12 ore prima dell'intervento fino ad almeno 14 giorni dopo (massimo 35 giorni) e presidi meccanici	LMWH, Fondaparinux, NAO (raramente VKA ed in casi selezionati aspirina) per minimo 14 giorni (massimo 35 giorni) e presidi meccanici	Sconsigliata la profilassi in soggetti senza fattori di rischio aggiuntivi. Utile in caso di utilizzo di tourniquet, procedure lunghe o divieto di carico	Non c'è consenso sull'utilità della tromboprofilassi in queste procedure. Fanno eccezione pazienti con fattori di rischio noti	Non c'è consenso sull'utilità della tromboprofilassi in pazienti con apparecchio gessati al di sotto del ginocchio, in assenza di fattori di rischio aggiuntivi
<b>NICE</b>	LMWH per 10 giorni e poi aspirina per 28 giorni o LMWH per 28 giorni con calze elastiche	LMWH (raramente uFH) da 6-12 ore prima dell'intervento fino a 30 giorni dopo e presidi meccanici	Sconsigliata in soggetti senza fattori di rischio aggiuntivi. LMWH per 14 giorni in caso di fattori di rischio, procedure >90min, divieto di carico	Non c'è consenso sull'utilità della tromboprofilassi in queste procedure. Va considerata in pazienti con scarsa mobilità, sottoposti a procedure lunghe in anestesia generale o con fattori di rischio	Non c'è consenso sull'utilità della tromboprofilassi in pazienti con apparecchio gessati al di sotto del ginocchio, in assenza di fattori di rischio aggiuntivi. Utile in caso di aumento del rischio trombotico, durata non >42 giorni
<b>CONSENSUS ITALIANA</b>	LMWH da 12 ore prima dell'intervento fino a completa riabilitazione in associazione a presidi meccanici	LMWH da 12 ore prima oppure 12 ore dopo fino a completa riabilitazione e presidi meccanici. In caso di intervento posticipato, iniziare precocemente e quindi sospendere 12 ore prima della procedura e riprendere 12 ore dopo	Sconsigliata in soggetti senza fattori di rischio aggiuntivi. LMWH per minimo 7 giorni in caso di procedure lunghe e complesse o divieto di carico	Non c'è consenso sull'utilità della tromboprofilassi in queste procedure. Consigliata in caso di: fattori di rischio, traumi da schiacciamento, immobilità del paziente	Pur riconoscendo la mancanza di certezze sull'argomento, raccomanda l'inizio della profilassi con LMWH in concomitanza con la realizzazione dell'apparecchio gessato

**Figura 2.** Applicazione pratiche delle linee guida di tromboprofilassi alle principali procedure ortopediche e traumatologiche.

guida NICE suggeriscono la somministrazione dell'eparina (uFH o LMWH) da 6 a 12 ore dopo l'intervento chirurgico per quattro settimane, mobilitazione precoce del paziente fragile e uso simultaneo della profilassi meccanica<sup>15</sup>. La consensus inter-societaria italiana riporta che la gestione della profilassi dipende strettamente dal timing operatorio adottato. Se l'intervento viene effettuato entro 24 ore dal trauma, è possibile utilizzare LMWH iniziandola 12 ore prima oppure 12 ore dopo la procedura. Se l'intervento viene posticipato, LMWH deve essere iniziata precocemente, non appena esclusa una controindicazione di tipo emorragico (politrauma, trauma cranico grave), sospesa 12 ore prima dell'intervento e ripresa 12 ore dopo.

Sconsigliato è invece l'utilizzo di Fondaparinux e NAO<sup>12</sup>.

### **Le procedure artroscopiche sull'arto inferiore**

L'incidenza riportata di TVP senza profilassi dopo l'artroscopia è molto bassa e un consenso sull'utilità della profilassi in queste procedure non è raggiunto. Le linee guida ACCP suggeriscono di non effettuare profilassi in pazienti sottoposti ad artroscopia che non abbiano storia personale di TVP<sup>11</sup>. Tuttavia, Krych et al ha suggerito che i pazienti con storia di TVP, neoplasia o due o più fattori di rischio classici sono ad aumentato rischio dopo artroscopia del ginocchio; pertanto, conclude che la profilassi deve essere presa in considerazione in pazienti selezionati<sup>17</sup>. Allo

stesso modo, la consensus inter-societaria italiana non raccomanda la profilassi nei pazienti sottoposti ad artroscopia senza fattori di rischio. La profilassi farmacologica con LMWH va invece considerata in pazienti con fattori di rischio generali o legati alla procedura, come per esempio l'utilizzo del "tourniquet", l'astensione dal carico o l'immobilizzazione. Stesse considerazioni sono state fatte a proposito dell'artroscopia di anca, la cui incidenza di TVP, come risulta da studi retrospettivi, varia da 0% a 3,7%<sup>18</sup>. E pertanto, la profilassi va riservata ai pazienti sottoposti a procedure particolarmente lunghe o a cui sarà prescritta l'astensione dal carico<sup>12</sup>.

### **Le procedure chirurgiche sull'arto superiore**

Dopo l'intervento di sostituzione della spalla, non è attualmente raccomandata la profilassi per TVP. Non esistono però a tal riguardo linee guida univoche. Anzi, una analisi dettagliata degli eventi TVP/EP dopo l'intervento di sostituzione protesica della spalla ha riportato tassi di incidenza variabili tra lo 0,02% e il 13%<sup>19</sup>. Le linee guida NICE suggeriscono di considerare la profilassi in pazienti sottoposti a chirurgia dell'arto superiore in anestesia generale per più di 90 minuti, o in pazienti che potrebbero avere difficoltà a mobilitarsi dopo la procedura. Tuttavia, un paziente sottoposto a procedure chirurgiche non protesiche degli arti superiori in anestesia loco-regionale o in sedazione, incluse le procedure artroscopiche su spalla e gomito, non ha generalmente bisogno di profilassi<sup>15</sup>. Allo stesso modo la consensus italiana raccomanda la profilassi solo in caso di fattori di rischio aggiuntivi, come familiarità, traumi da schiacciamento, ipomobilità dell'arto<sup>12</sup>.

## **Pazienti non chirurgici con immobilizzazione in gesso dell'arto inferiore**

L'uso di routine della profilassi, seppur molto diffusa, nei pazienti ambulatoriali con apparecchio gessato tipo gambaletto è controversa. L'incidenza della TVP a seguito di questo tipo di immobilizzazione è compresa tra il 4% e il 16%. Le linee guida ACCP suggeriscono che non c'è significativa differenza tra i pazienti sottoposti a tromboprofilassi e quelli a cui non viene prescritta<sup>11</sup>. Come inizialmente riportato, infatti, la trombosi delle vene profonde sottopoplitee resta spesso asintomatica e circoscritta, dando luogo ad embolizzazione molto di rado. Più conservatrici le indicazioni proposte dalla consensus italiana, in quanto l'inizio della profilassi viene raccomandato al momento dell'applicazione dell'apparecchio gessato o tutore, pur riconoscendo la mancanza di certezze sull'argomento<sup>12</sup>.

## **Il paziente pediatrico**

Poche sono le evidenze in letteratura sulla profilassi anti-trombotica nel paziente pediatrico. Il bambino, infatti, ha un basso rischio trombotico, ma questo può essere incrementato in presenza di fattori di rischio aggiuntivi. Infatti, in caso di trauma maggiore su pazienti di ogni età, è raccomandato effettuarla. Come negli adulti, i fattori di rischio principali sono l'età, la severità e il tipo di trauma e la presenza di CVC. L'età risulta essere un fattore molto rilevante, il paziente adolescente presenta un rischio più simile all'adulto che al bambino di età inferiore a 11 anni. L'applicazione di un protocollo di prevenzione della TVP nei pazienti pediatrici politraumatizzati gravi presso il Children's Hospital del Wisconsin (USA) ha permesso di ridurre del 65% l'incidenza di TVP senza aumentare il rischio di sanguinamento. Mentre, per quanto riguarda i pazienti pediatrici ambulatoriali non esistono indicazioni che definiscono a chi, quando e con che modalità effettuare la profilassi. Sono state fornite a tal riguardo linee di indirizzo da un documento della Regione Toscana del 2011<sup>20</sup>. Per i pazienti pediatrici che debbano essere sottoposti a chirurgia maggiore in età prepuberale non si consiglia la profilassi farmacologica, salvo presenza di fattori di rischio aggiuntivi. In età puberale e post-puberale, si consiglia di identificare i fattori di rischio e di procedere con una scelta su base individuale. Fra gli elementi decisionali si attribuisce particolare importanza alla presenza di CVC e alla storia di pregressa TVP. Doveroso anche considerare un'eventuale obesità, una familiarità per TEV, la nutrizione parenterale, una sedazione prolungata, un blocco neuromuscolare, un'infezione acuta, la presenza di malattia neoplastica, traumi maggiori e malattie croniche<sup>12</sup>.

## **Il punto di vista medico-legale**

Impostare una prevenzione corretta è utile non solo per evitare il rischio di una possibile TVP, ma anche per evitare l'insorgere di ipotesi di responsabilità professionale per i chirurghi. È infatti accertato che la profilassi si rende necessaria in tutte le situazioni in cui il rischio è reso elevato dal trauma e dall'immobilità. Dal punto di vista medico-legale, il medico è responsabile dell'evento quando con la sua condotta imprudente, negligente o imperita non abbia disposto o effettuato accertamenti o terapie che, se posti in essere, avrebbero avuto non la certezza di salvare la vita del paziente, ma anche soltanto "buone possibilità" di raggiungere tale scopo<sup>21</sup>. Inoltre, è considerato responsabile qualora intraprenda il trattamento in modo non adeguato per dosaggio o durata. In conclusione, sia la mancata sia la carente impostazione della profilassi comporta, in caso di complicanze, il riconoscimento della responsabilità.

tà professionale, sia in ambito penale che civile. Sentenze già emesse dimostrano come l'omessa terapia o l'errato dosaggio possano essere causa di condanna penale, anche per omicidio colposo, qualora si siano verificati eventi fatali<sup>22</sup>.

## Conclusioni

La profilassi della TVP e dell'EP riveste importanza fondamentale nella pratica clinica del chirurgo ortopedico. Scegliere infatti il candidato ideale a tale trattamento, meccanico e/o farmacologico, è essenziale per la corretta riuscita del percorso di cura proposto. Fondamentale è infatti bilanciare correttamente rischio trombotico ed emorragico ed escludere da tale trattamento pazienti che non si gioverebbero, per procedura chirurgica e caratteristiche personali, degli effetti positivi della profilassi. Pertanto, l'analisi critica delle linee guida nazionali ed internazionali, nonché della letteratura, è fondamentale per scegliere correttamente quale paziente sottoporre a profilassi e con quali mezzi.

## Bibliografia

- 1 International consensus statement. *Prevention and treatment of venous thromboembolism*. London: CDER Trust 2006.
- 2 Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. *Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study*. Lancet 2008; 371:387-94.
- 3 Tapson VF, Decousus H, Pini M, et al. *Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism*. Chest 2007;132:936-45.
- 4 Farfan M, Bautista M, Bonilla G, et al. *Worldwide adherence to ACCP guidelines for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery: a systematic review of the literature and meta-analysis*. Thromb Res 2016;141:163-70.
- 5 Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. *Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. Chest 2004;126:338S-400S.
- 6 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Prevention and management of venous thromboembolism*. Edinburgh: SIGN 2010.
- 7 Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. *Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2008;133:381S-453S.
- 8 Kumar V, Abbas AK. *Le basi patologiche delle malattie: patologia generale*. Elsevier 2011.
- 9 Hirsh J, Lee AY. *How we diagnose and treat deep vein thrombosis*. Blood 2002;99:3102-10.
- 10 Leme LE, Sguizzatto GT. *Prophylaxis of venous thromboembolism in orthopaedic surgery*. Rev Bras Ortop 2015;47:685-93.
- 11 Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. *Prevention of VTE in orthopaedic surgery patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis*. 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:278S-325S.
- 12 Biggi F, Randelli F, Romanini E, et al. *Il Italian inter-society consensus statement on antithrombotic prophylaxis in orthopaedics and traumatology*. J Orthopaed Traumatol 2012;26:160-70.
- 13 Katzung BG, Masters SB. *Farmacologia generale e clinica*. Piccin Editore 2011.
- 14 Palmer AJ, Koppenhagen K, Kirchhof B, et al. *Efficacy and safety of low molecular weight heparin, unfractionated heparin and warfarin for thrombo-embolism prophylaxis in orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials*. Haemostasis 1997;27:75-84.
- 15 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng89>.
- 16 Ktistakis I, Giannoudis V, Giannoudis PV. *Anticoagulation therapy and proximal femoral fracture treatment: an update*. EFORT Open Rev 2017;1:310-5.
- 17 Krych AJ, Sousa PL, Morgan JA, et al. *Incidence and risk factor analysis of symptomatic venous thromboembolism after knee arthroscopy*. Arthroscopy 2015;31:2112-8.
- 18 Salvo JP, Troxell CR, Duggan DP. *Incidence of venous thromboembolic disease following hip arthroscopy*. Orthopedics 2010;33:664.
- 19 Ojike NI, Bhadra AK, Giannoudis PV, et al. *Venous thromboembolism in shoulder surgery: a systematic review*. Acta Orthop Belg 2011;77:281-9.
- 20 Regione Toscana. *Linee guida per la profilassi del tromboembolismo venoso nei pazienti ospedalizzati*. <http://www.salute.toscana.it/sst/consiglio-sanitario-regionale.shtml>.
- 21 Canevari C, Santosuosso A, Fucci S. *La responsabilità professionale*. In AAVV. *Guida all'esercizio Professionale per i Medici-chirurghi e gli Odontoiatri*. Edizioni Medico Scientifiche 1994.
- 22 Cassazione penale, sezione IV, sentenza del 19 dicembre 2000

R. D'Apolito  
L. Zagra

Chirurgia dell'Anca, IRCCS Istituto  
Ortopedico Galeazzi, Milano

## Come influisce la via chirurgica in chirurgia protesica dell'anca

*The influence of surgical approach in total hip arthroplasty*

### Riassunto

Tutti gli accessi chirurgici standard all'anca sono sicuri ed efficaci. La scelta è spesso guidata dall'esperienza e dalle preferenze del chirurgo, oppure dalle necessità del caso specifico. In ogni caso devono essere seguiti i principi di rispetto dei tessuti molli e preservazione delle strutture nobili, prefiggendosi l'obiettivo finale di ottenere un impianto correttamente posizionato e una corretta e duratura funzionalità dell'anca. Ciascun accesso ha i propri vantaggi, svantaggi e precauzioni intra- e post-operatorie specifiche. Tutti, nel tempo, sono andati incontro ad evoluzioni che hanno permesso di migliorarne e standardizzarne gli aspetti e attualmente, quando applicati adeguatamente, tutti permettono di raggiungere l'outcome desiderato. Ciononostante, l'argomento della scelta della via d'accesso è molto attuale e la letteratura degli ultimi anni si arricchisce continuamente di contributi, a volte contrastanti. Nel testo sono affrontate le principali vie d'accesso all'anca riportando l'influenza delle stesse su alcuni parametri, tra cui la lunghezza della degenza, le complicanze e i risultati clinici. Anche alla luce dei dati attualmente disponibili, in un percorso ERAS la via d'accesso da scegliere dovrebbe essere quella che si conosce meglio, che riduca le perdite ematiche e il dolore post-operatorio rispettando i tessuti molli (in particolare la muscolatura abducentoria), e che limiti al minimo il rischio di complicanze (incluse lussazioni e infezioni). Nelle mani del chirurgo ortopedico essa deve permettere di affrontare tutte le evenienze possibili e non precludere il trattamento di eventuali complicanze intraoperatorie anche nell'ambito di una chirurgia a "ridotta invasività".

**Parole chiave:** protesi d'anca, via d'accesso, ERAS

### Summary

*All surgical approaches to the hip are safe and effective. The choice often depends on surgeon's experience and preferences or the needs of the specific case. In any case soft tissues must be handled with care and preserved, paying close attention to neurovascular structures. The ultimate goal is to obtain a well-positioned implant and a correct and durable hip function. Each approach has its own advantages and disadvantages, along with specific intra- and post-operative precautions. All of them developed and became standardised over the time so that by now, when adequately performed, the outcomes are reproducible. Nevertheless, the hip approach for arthroplasty is a relevant topic and there is a growing, and sometimes conflicting, literature on this subject. In this paper the main hip approaches are discussed, reporting their influence on the outcomes. Considering the available data, the approach to be chosen in the setting of ERAS protocol should be the one that the surgeon knows better, which reduces blood loss and postoperative pain, preserving soft tissues (especially the AB muscles), limiting as much as possible the complications (including dislocations and infections). The orthopaedic surgeon choosing a specific approach should be able to address all intraoperative eventualities also in the setting of minimally invasive surgery.*

**Key words:** hip arthroplasty, surgical approach, ERAS

Tutti gli accessi chirurgici standard hanno dimostrato nel tempo di essere sicuri ed efficaci, ognuno con i propri vantaggi e svantaggi. Tuttavia, rimane ancora controverso definire quale sia il più efficace. La scelta è solitamente guidata dal chirurgo in base alla sua formazione e alla sua esperienza. Si può dire che la maggioranza dei casi di protesi primaria può essere affrontata con il singolo accesso preferito dal chirurgo. Questo vale in particolare per accessi standard che consentano una visione completa di acetabolo e femore, il rispetto della muscolatura abducentoria e

**Indirizzo per la corrispondenza:**  
Luigi Zagra  
lz@luigizagra.it

la gestione di possibili complicanze. In taluni casi infatti un determinato accesso potrebbe essere preferibile rispetto ad un altro, in caso per esempio di anatomia alterata, progressi interventi con presenza di mezzi di sintesi, fattori di rischio del paziente, o necessità di tempi chirurgici accessori come una osteotomia femorale. L'obiettivo principale di qualsiasi via di accesso infatti è di fornire una esposizione sufficiente all'esecuzione della procedura in modo adeguato e sicuro, rispettando i tessuti molli, preservando le strutture nobili, e assicurando, come risultato finale, una corretta e duratura funzionalità dell'anca con componenti correttamente posizionate. Vi sono classicamente quattro accessi all'anca:

- anteriore;
- anterolaterale;
- laterale diretto;
- posterolaterale.

Esistono poi ulteriori vie d'accesso, i cosiddetti "mini" approcci posteriori e superiori Path, SuperPath, SuperCap, e il cosiddetto approccio a doppia-incisione; inoltre, ultimamente, sono stati descritti e ripresi una ulteriore variante dell'accesso posteriore mininvasivo, la tecnica Spaire, l'accesso anteriore per via inguinale e quello addutorio.

L'accesso più utilizzato al mondo sia per le protesi totali sia per quelle di rivestimento, descritto separatamente da Moore, Kocher e von Langenbeck, è l'accesso posterolaterale (o posteriore), "the Southern approach". Il paziente viene posizionato in decubito laterale sul tavolo operatorio e l'incisione è eseguita in prossimità del versante posteriore del grande trocantere. Ha il vantaggio di preservare gli abduttori sezionando solo gli extrarotatori brevi e di essere il più estensibile in caso di complicanze o revisione, ma esiste il rischio potenziale di danno diretto al nervo sciatico durante la dissezione, o più frequentemente indiretto legato ad una retrazione posteriore troppo energica durante l'intervento. Ci sono degli accorgimenti che permettono di ridurre al minimo tale rischio durante la procedura: in particolare, assicurando gli extrarotatori distaccati con fili e retraendoli posteriormente, questi "proteggeranno" il nervo che rimane in posizione posteriore. Un'ulteriore barriera di protezione è costituita dalla capsula posteriore, per cui il suggerimento è di posizionare il retrattore di Hohman posteriore anteriormente alla medesima a livello del ciglio posteriore dell'acetabolo. Un altro consiglio per ridurre al minimo la tensione del nervo sciatico è di eseguire l'intervento a ginocchio flesso (soprattutto in presenza di trazioni o di tessuti cicatriziali). Il principale svantaggio di questo approccio, se paragonato agli altri, è storicamente rappresentato dal più alto tasso di lussazione (posteriore), con un rischio relativo 8,21 volte più alto senza la riparazione dei tessuti posteriori<sup>1</sup>. Le percentuali sono piuttosto variabili a seconda delle casistiche e degli impianti che si

prendono in considerazione (le teste di diametro maggiore sono particolarmente efficaci nella via postero-laterale<sup>2</sup>) e in alcuni studi sono riportate come sovrapponibili ad altri accessi<sup>3</sup>. In ogni caso bisogna far particolare attenzione alla stabilità, alla tensione dei tessuti molli, alla lunghezza e all'off-set dell'arto e riparare i tessuti capsulo-tendinei posteriori al termine della procedura, possibilmente in due piani separati.

L'accesso laterale diretto fu descritto da Hardinge e poi da Bauer alcuni decenni or sono. Può essere eseguito con paziente in decubito laterale o supino e prevede il passaggio attraverso il medio gluteo, che viene distaccato nella sua parte anteriore insieme ad una porzione di vasto laterale trasformandolo in un muscolo digastrico con o senza bratta ossea del grande trocantere.

L'approccio anterolaterale, descritto da Watson e Jones separatamente nella prima metà del Novecento prevede il passaggio tra tensore della fascia lata e gluteo medio e un necessario release degli abduttori per esporre adeguatamente la capsula anteriore. Questo può essere eseguito distaccando una bratta ossea con i tendini oppure disinserendo questi ultimi dall'osso. Può essere eseguito con paziente sia in decubito supino sia in decubito laterale. I principali rischi connessi con le ultime due vie descritte possono essere discussi insieme e sono: la zoppia con segno di Trendelenburg positivo da danno muscolare o del nervo gluteo superiore più o meno duraturi nel tempo (la prima riportata anche fino al 25% dei casi), le ossificazioni eterotopiche, e maggiore difficoltà nel posizionamento dello stelo in presenza di un trocantere prominente (con rischio di posizionamento in varo e/o in flessione). Allo stesso modo i vantaggi di entrambi sono la maggiore sicurezza del nervo sciatico, la posizione supina con più agevole possibilità di utilizzo della radiologia e del controllo della dismetria.

L'accesso anteriore fu inizialmente descritto da Hueter alla fine dell'Ottocento e successivamente da Smith-Petersen e poi da Judet con alcune varianti e vari gradi di estensione prossimale della via. Si esegue a paziente supino con o senza letto di trazione, è associato ad un ridotto rischio di lussazione e ad un più precoce recupero funzionale secondo alcuni studi in letteratura, mentre non vi sarebbero differenze significative secondo altri. Sfrutta l'intervallo di Smith-Petersen (tra tensore della fascia lata e sartorio) oppure, e più frequentemente oggi, l'intervallo di Hueter (attraverso il muscolo tensore della fascia lata) per l'accesso all'articolazione. Lo svantaggio principale è il rischio di danno al nervo femoro-cutaneo laterale insieme alla curva di apprendimento, alla necessità di strumentari dedicati e alla maggiore difficoltà di posizionamento di alcuni impianti, in particolare gli steli retti. Inoltre, non è infrequente la necessità di release della capsula posteriore

e degli extrarotatori brevi per mobilizzare anteriormente il femore prima della preparazione del canale <sup>4</sup> e in caso di complicanze come una frattura femorale l'estensione della via è problematica. Tra i vantaggi riportati vi sono un minor danno muscolare, minor rischio di lussazione (che quindi è possibile, e più frequentemente anteriormente), la possibilità di utilizzare in tempo reale l'intensificatore di brillantezza (in particolare per la fase acetabolare), possibilità di controllo diretto della metria (quando non viene utilizzata la trazione) e il più rapido recupero.

La via d'accesso, se eseguita correttamente e rispettando i principi precedentemente esposti, non pregiudica l'applicazione di protocolli di Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), e tutti gli accessi descritti possono essere utilizzati nell'ambito di tali progetti <sup>5</sup>. Ciò che cambierà sarà l'entità dell'esposizione necessaria, che sarà adattata alle caratteristiche fisiche del paziente e alla difficoltà del singolo caso. Inoltre, le precauzioni e raccomandazioni varieranno a seconda dell'accesso oltre che del caso.

Il confronto tra le vie d'accesso è un argomento molto attuale, in particolare tra la via anteriore e quella posteriore. La letteratura è molto varia in tal senso, e a tratti contrastante. Alcune recenti revisioni sistematiche e metanalisi hanno tentato di fare chiarezza, ma anch'esse mostrano risultati eterogenei e a volte contraddittori <sup>6-9</sup>.

Gli articoli che hanno confrontato la lunghezza delle incisioni non hanno mostrato differenze significative tra approccio anteriore e laterale, mentre è spesso riportata una lunghezza di incisione inferiore nell'anteriore se paragonato al posteriore. Tuttavia è spesso presente un selection bias in tali studi poiché nei pazienti con maggiore indice di massa corporea viene preferito l'approccio posteriore a quello anteriore. Inoltre, spesso non viene fatta la distinzione tra accesso posteriore classico e mininvasivo (quest'ultimo maggiormente utilizzato oggi). È necessario ricordare comunque che la lunghezza dell'incisione non rappresenta una misura del trauma dei tessuti sottostanti e non può essere utilizzata come un indice di invasività.

La maggior parte degli autori conclude che la lunghezza della degenza non varia in maniera significativa utilizzando una via d'accesso chirurgico rispetto all'altra <sup>6</sup>. Questo parametro è influenzato da vari fattori, quali i protocolli adottati, la decisione del chirurgo, i percorsi ERAS, fattori sociali e culturali del paziente, necessità contingenti della struttura e capacità organizzativa dei reparti oltre che la destinazione del paziente alla dimissione <sup>10</sup>. Secondo la maggior parte degli studi nel breve termine i risultati in termini di recupero funzionale sono a favore dell'accesso anteriore, ma tali benefici si annullano già tra le due e le sei settimane dall'intervento.

In molti studi i tempi chirurgici sono riportati come più lunghi utilizzando l'accesso anteriore, che prevede una

curva di apprendimento di 50 o 100 casi consecutivi – e alcune rare complicanze come la perforazione del canale femorale (che può essere legato sia alla curva di apprendimento sia ad una inadeguata esposizione). Non è possibile invece trarre delle conclusioni definitive su quale approccio determini la minor perdita ematica, anche se con una incisione più lunga e una dissezione più ampia dei tessuti molli e il distacco di alcuni tendini è attesa una perdita maggiore, a parità di durata dell'intervento, sebbene alcuni studi riportino maggiori perdite ematiche con la via anteriore <sup>11 12</sup>. Con l'utilizzo delle moderne tecniche anestesiolgiche, l'uso routinario dell'acido tranexamico e una corretta emostasi, dovrebbe comunque esserci una perdita ematica minima a prescindere dal tipo di accesso chirurgico utilizzato.

Di recente alcuni autori hanno passato in rassegna il rischio di complicanze (in termini di infezioni, lussazioni, reinterventi, eventi tromboembolici, ossificazioni eterotopiche, complicanze di ferita, lesioni nervose, fratture) riportati negli studi che confrontavano l'accesso anteriore e il posteriore. L'accesso anteriore è risultato associato a minor rischio di infezione, lussazione e reintervento e a maggior rischio di danno neurologico riportato dal paziente; non sono state rilevate differenze significative per le altre complicanze <sup>7</sup>. Al contrario, in un'altra revisione sistematica, che ha analizzato le complicanze intra e postoperatoria degli approcci anteriore, laterale e posteriore, e ha considerato solo i RCTs, l'approccio a minor rischio di complicanze è risultato il posteriore, seguito dall'anteriore e dal laterale <sup>8</sup>. Gli studi clinici mancano ancora di risultati a medio-lungo termine in particolare nel confronto con la via anteriore, ma uno studio dell'Università Stanford in California <sup>13</sup> presenta un possibile più alto rischio di fallimento meccanico precoce con la via anteriore per un maggiore associazione di revisioni femorali con questa via in un centro di riferimento.

Ulteriori dati presentati nell'ambito della Hip Society e recentemente pubblicati <sup>14</sup> sono stati utilizzati per confrontare l'accesso anteriore rispetto agli altri in un singolo centro nell'ambito di un triennio. In particolare, su un totale di più di 6000 casi, gli autori si sono concentrati nel riportare il tasso di infezioni, che è risultato 2 volte più alto per l'accesso anteriore. In generale è stato rilevato un aumento statisticamente significativo delle infezioni nei pazienti obesi con BMI > 35 Kg/m<sup>2</sup> e nei pazienti diabetici. Tuttavia, nonostante il gruppo dei pazienti operati con accesso anteriore fosse costituito da meno pazienti con BMI patologico, meno pazienti diabetici, meno fumatori, più interventi con durata inferiore a 2 ore, molti più pazienti dimessi nella stessa giornata dell'intervento, questi ultimi hanno mostrato un più alto tasso di riammissione e reinterventi. Questo confermerebbe dati precedenti riportati

da alcuni autori <sup>15</sup>, mentre altri non hanno trovato differenze con gli altri accessi <sup>16</sup>. Il rischio infettivo dell'accesso anteriore soprattutto negli obesi può essere spiegato dalla contiguità dell'incisione al tessuto adiposo addominale e alla piega inguinale.

Sul tema delle complicanze i dati di registro sono importati poiché gli studi eseguiti in centri ad alto volume chirurgico e di alta specializzazione spesso non sono in grado di rappresentare il quadro del problema nel contesto chirurgico più generale o comunque di realtà medie e piccole. In tale ambito vengono in aiuto i dati di un recente studio sul registro norvegese <sup>9</sup>, nel quale non sono state rilevate differenze significative nel rischio di revisione e nella sopravvivenza degli impianti a 2 e a 5 anni dall'intervento paragonando gli accessi anteriore mini invasivo, laterale e posteriore; vi era un più alto rischio di revisione per infezione legato all'accesso laterale ed un più alto rischio di revisione per lussazione con l'utilizzo dell'accesso posteriore. Quest'ultimo dato riferito alle lussazioni non è confermato da un altro studio di registro che riporta nessuna differenza in questo parametro tra via anteriore e posteriore <sup>17</sup>.

Sul versante clinico L'Harris Hip Score (HHS) precoce è risultato migliorare di più nell'approccio anteriore rispetto al laterale e al posteriore, mentre per la Visual Analogue Scale (VAS) il più efficace è apparso il laterale, seguito dall'anteriore e dal posteriore <sup>8</sup>. In ampie coorti di pazienti tratti da Registri Nazionali la via anteriore e la via postero-laterale hanno dimostrato risultati dei PROMS (Patient Reported Outcome Measures) migliori rispetto alla via laterale diretta e antero-laterale <sup>18 19</sup>. Vale la pena di citare un recente trial clinico randomizzato che ha confrontato il ritorno alle attività quotidiane, i PROMS, i risultati radiografici e le complicanze di pazienti sottoposti a intervento di protesi totale d'anca primaria mediante accesso anteriore o posteriore mini-invasivo <sup>20</sup>. Essendosi svolto in un centro ad alto volume chirurgico e di alta specializzazione (la Mayo Clinic di Rochester), rappresenta certamente dei risultati di un ambiente di nicchia, ma la rigorosa metodologia permette di far chiarezza su diversi interrogativi che si susseguono negli ultimi tempi. Sono state rilevate delle lievi differenze nel recupero funzionale precoce a favore dell'approccio anteriore rispetto al posteriore: abbandono del deambulatore (10 versus 14 giorni), abbandono degli ausili per la deambulazione (17 versus 24 giorni). Non vi erano ulteriori differenze negli obiettivi funzionali precoci (i cosiddetti milestones), sebbene a 2 settimane i pazienti operati mediante accesso anteriore deambulassero di più quotidianamente (in termini di passi/die). È opinabile quanto queste differenze possano pesare per i pazienti e quanto questo sia clinicamente rilevante. Tuttavia, è doveroso precisare che tali pazienti hanno ricevuto uno identico schema fisioterapico e non sono state prescritte pre-

cauzioni specifiche. Ad un anno non vi erano differenze tra i 2 gruppi. Non sono state rilevate differenze nei PROMS, nei parametri radiografici (inclusa l'eterometria, posizionamento delle componenti, offset, subsidenze). Inoltre, non sono state rilevate differenze significative nella percentuale di complicanze tra i due gruppi. Gli autori concludono che entrambi gli approcci permettono un eccellente recupero precoce con un basso rischio di complicanze, che i pazienti operati con accesso anteriore hanno un recupero lievemente più rapido, misurato mediante obiettivi funzionali e quantificato dal monitoraggio delle attività, ma non vi sono differenze sostanziali a 2 mesi e 1 anno dall'intervento.

In conclusione, la via d'accesso da scegliersi in un percorso ERAS dovrebbe essere comunque quella che si conosce meglio, che riduca le perdite ematiche e il dolore post-operatorio rispettando i tessuti molli, in particolare la muscolatura abducentoria, e che limiti al minimo il rischio di complicanze comprese la lussazione e l'infezione anche superficiale della ferita. Nelle mani del chirurgo ortopedico essa deve permettere di affrontare tutte le evenienze possibili e non precludere il trattamento di eventuali complicanze intraoperatorie anche nell'ambito di una chirurgia a "ridotta invasività".

## Bibliografia

- 1 Kwon MS, Kuskowski M, Mulhall KJ et al. *Does surgical approach affect total hip arthroplasty dislocation rates?* Clin Orthop Relat Res 2006;447:34-8.
- 2 Berry DJ, von Knoch M, Schleck CD, Harmsen WS. *Effect of femoral head diameter and operative approach on risk of dislocation after primary total hip arthroplasty.* J Bone Joint Surg Am 2005;87:2456-63.
- 3 Palan J, Beard DJ, Murray DW, et al. *Which approach for total hip arthroplasty: anterolateral or posterior?* Clin Orthop Relat Res 2009;467:473-7.
- 4 Meneghini RM, Pagano MW, Trousdale RT, Hozack WJ. *Muscle damage during MIS total hip arthroplasty: Smith-Peterson versus posterior approach.* Clin Orthop Relat Res 2006;453:293-8.
- 5 Poehling-Monaghan KL, Kamath AF, Taunton MJ, et al. *Direct anterior versus miniposterior THA with the same advanced perioperative protocols: surprising early clinical results.* Clin Orthop Relat Res 2014;473:623-31.
- 6 Meermans G, Konan S, Das R, et al. *The direct anterior approach in total hip arthroplasty: a systematic review of the literature.* Bone Joint J 2017;99-B:732-40.
- 7 Miller LE, Gondusky JS, Kamath AF, et al. *Influence of surgical approach on complication risk in primary total hip arthroplasty.* Acta Orthop 2018;89:289-94.
- 8 Putananon C, Tuchinda H, Arirachakaran A, et al. *Compar-*

- ison of direct anterior, lateral, posterior and posterior-2 approaches in total hip arthroplasty: network meta-analysis. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2018;28:255-67.
- 9 Mjaaland KE, Svenningsen S, Fenstad AM, et al. *Implant survival after minimally invasive anterior or anterolateral vs. conventional posterior or direct lateral approach: an analysis of 21,860 total hip arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register (2008 to 2013)*. *J Bone Joint Surg Am* 2017;99:840-7.
  - 10 Zagra L. *Advances in hip arthroplasty surgery: what is justified?* *EFORT Open Rev* 2017;2:171-8.
  - 11 Cheng TE, Wallis JA, Taylor NF, et al. *A prospective randomized clinical trial in total hip arthroplasty - comparing early results between the 347 direct anterior approach and the posterior approach*. *J Arthroplasty* 2017;32:883-90.
  - 12 Zhao HY, Kang P De, Xia YY, et al. *Comparison of early functional recovery after total hip arthroplasty using a direct anterior or posterolateral approach: a randomized controlled trial*. *J Arthroplasty* 2017;32:3421-8.
  - 13 Eto S, Hwang K, Huddleston JI, et al. *The Direct anterior approach is associated with early revision total hip arthroplasty*. *J Arthroplasty* 2017;32:1001-5.
  - 14 Aggarwal VK, Weintraub S, Klock J, et al. *2019 Frank Stinchfield Award: a comparison of prosthetic joint infection rates between direct anterior and non-anterior approach total hip arthroplasty*. *Bone Joint J* 2019;101-B(6\_Supple\_B):2-8.
  - 15 Watts CD, Houdek MT, Wagner ER, et al. *High risk of wound complications following direct anterior total hip arthroplasty in obese patients*. *J Arthroplasty* 2015;30:2296-8.
  - 16 Antoniadis A, Dimitriou D, Flury A. *Is direct anterior approach a credible option for severely obese patients undergoing total hip arthroplasty? a matched-control, retrospective, clinical study*. *J Arthroplasty* 2018;33:2535-40.
  - 17 Maratt JD, Gagnier JJ, Butler PD, et al. *No difference in dislocation seen in anterior vs posterior approach total hip arthroplasty*. *J Arthroplasty* 2016;31(9 Suppl):127-30.
  - 18 Peters RM, van Beers LWAH, van Steenberg LN, et al. *Similar superior patient-reported outcome measures for anterior and posterolateral approaches after total hip arthroplasty: postoperative patient-reported outcome measure improvement after 3 months in 12,774 primary total hip arthroplasties using the anterior, anterolateral, straight lateral, or posterolateral approach*. *J Arthroplasty* 2018;33:1786-93.
  - 19 Amlie E, Havelin LI, Furnes O, et al. *Worse patient-reported outcome after lateral approach than after anterior and posterolateral approach in primary hip arthroplasty A cross-sectional questionnaire study of 1,476 patients 1-3 years after surgery*. *Acta Orthop* 2014;85:463-9.
  - 20 Taunton MJ, Trousdale RT, Sierra RJ, et al. *John Charnley Award: randomized clinical trial of direct anterior and mini-posterior approach tha: which provides better functional recovery?* *Clin Orthop Relat Res* 2018;476:216-29.



F.M. Lotito<sup>1</sup>  
M. Amato<sup>1</sup>  
M. Gallo<sup>1</sup>  
S. Lupoli<sup>1</sup>  
G.L. Federico<sup>2</sup>  
F. Fazioli<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UOC di Ortopedia Oncologica, Istituto Nazionale Tumori "G. Pascale", Napoli, Italia; <sup>2</sup> UOC di Ortopedia Pediatrica, Ospedale "Santobono Pausilipon", Napoli, Italia

## Ricostruzione della tibia prossimale con innesto osteotendineo in giovani pazienti affetti da tumore osseo maligno: sopravvivenza e risultati funzionali del tendine rotuleo impiantato

*Proximal tibia reconstruction with osteotendinous allograft in young patients affected by bone tumors: implant survival and functional outcomes of replaced patellar tendon*

### Riassunto

Nei pazienti giovani affetti da tumori ossei maligni il salvataggio dell'arto e la ricostruzione articolare sono oggi possibili grazie a tecniche chirurgiche che utilizzano speciali endoprotesi o un'associazione di queste ultime con innesti ossei massivi. La tibia prossimale è tra i siti anatomici che richiedono una complessa ricostruzione e l'utilizzo delle tecniche sopracitate possono ripristinare con eccellenti risultati la funzione articolare del ginocchio. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la funzionalità complessiva articolare del ginocchio e la sopravvivenza dell'impianto composito o del solo innesto osseo massivo in sette giovani pazienti. L'età media al tempo chirurgico era di 13 anni e tutti erano affetti da tumori maligni della tibia prossimale. Particolare attenzione è stata dedicata allo studio ecografico e funzionale dell'innesto osteotendineo costituito da tibia prossimale e terzo distale del tendine rotuleo. Ad un periodo di osservazione medio di 36 mesi, tutti i pazienti erano vivi e senza progressione di malattia. Gli impianti protesici e gli innesti ossei erano in sede ed inoltre abbiamo ottenuto buoni risultati in riferimento ai test somministrati ai pazienti quali MSTs ed il KSS. Eccellente è stata anche la valutazione ecografica eseguita sul tendine appartenente all'innesto massivo. A fronte dei risultati ottenuti, riteniamo che al giorno d'oggi la scelta di una ricostruzione con innesti osteotendinei isolati o associati ad un impianto protesico siano una valida opzione rispetto a procedure invalidanti e meno accettate dal paziente come l'amputazione e l'artrodesi.

**Parole chiave:** tumori ossei maligni, tibia prossimale, ricostruzione articolare del ginocchio, innesto osteotendineo

### Summary

*In young patients, affected by malignant bone tumors, limb salvage with joint reconstruction is made possible by using special prosthesis. The proximal tibia is one of the most challenging anatomic sites for extremity reconstruction. The use of special knee prosthesis together with a donor proximal tibia allograft, where has been preserved the patellar tendon, can improve knee function after surgery. The aim of this study is to evaluate the function of patellar tendon allograft in patients treated with special knee replacement using an osteotendinous allograft. Seven patients, ranging in age from nine to twenty years old (average 13 years) who underwent surgical resection and reconstruction with a osteotendinous allograft and knee prosthesis were retrospectively reviewed at a mean follow-up time of 36 months. Every patient suffered from a high-grade sarcoma. Functional outcomes according to the Musculoskeletal Tumor Society scoring system and Knee Score Society were analyzed at the time of the latest follow-up. All the patients are still alive, with no progression of the disease. We achieved good results in relation to the MSTs score and the KSS score. All implants were in place without complications such as infection, mechanical failures and local disease recurrence except for a patient with a tibia fracture who had second surgery and one affected by paralysis of the external popliteal sciatic nerve with knee stiffness in extension. Despite a few complications, the survival rate of the patellar tendon allograft was 100% at our follow-up. The choice to use a well sized allograft with preserved patellar tendon is a valid option for limb salvage and gives also good results on knee function.*

**Key words:** bone tumors, proximal tibia, knee reconstruction, osteotendinous allograft

### Indirizzo per la corrispondenza:

**Francesco Maria Lotito**  
UOC Ortopedia Oncologica, Istituto Nazionale Tumori "G. Pascale"  
via Mariano Semmola, 53  
80131 Napoli NA  
f.lotito@tin.it

## Introduzione

La chirurgia di salvataggio degli arti è al giorno d'oggi la pratica standard più diffusa per la maggior parte dei tumori ossei maligni o localmente aggressivi. La tibia prossimale è un sito anatomico molto complesso per la sua ricostruzione dopo la resezione del tumore osseo. Le procedure di ricostruzione chirurgica in questa regione anatomica risultano essere associate ad un'alta incidenza di complicanze<sup>1-5</sup>. Le opzioni chirurgiche per i grandi difetti della tibia prossimale includono la ricostruzione biologica con un innesto osteotendineo (con inclusione del terzo distale del tendine rotuleo), la sostituzione protesica e la ricostruzione composita. I benefici e le complicanze sono stati descritti per tutte le diverse procedure citate. La ricostruzione protesica della tibia prossimale ha il vantaggio di garantire un carico articolare completo nelle prime settimane dopo l'intervento, dando così ai pazienti un ripristino funzionale relativamente rapido<sup>6-8</sup>. Oltre a ciò, l'uso della ricostruzione biologica offre la possibilità di ripristinare il patrimonio osseo e preservare l'apparato estensore<sup>9-11</sup>. La combinazione di un innesto osteotendineo con una endoprotesi del ginocchio consente di ottenere teoricamente i vantaggi di entrambe le procedure.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare i risultati funzionali in pazienti trattati con innesto osteotendineo isolato o ricostruzione composita esaminando le cause di fallimento e analizzando nel dettaglio i risultati funzionali e strumentali di tale tecnica chirurgica.

## Materiali e metodi

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo analizzando i dati di due database oncologici relativi a tutti i pazienti con un tumore osseo maligno primario della tibia prossimale trattato con chirurgia di resezione e salvataggio dell'arto. Tra il 2006 e il 2018, i pazienti sono stati trattati nei due centri coinvolti nello studio: divisione di Chirurgia Ortope-

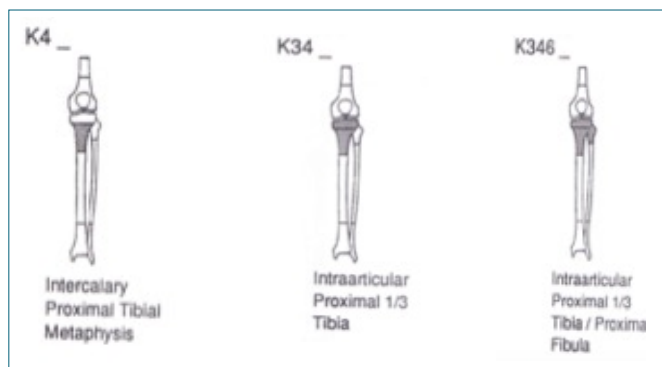
dica Oncologica, Istituto Nazionale Tumori, "Fondazione G. Pascale" di Napoli e divisione di Ortopedia Pediatrica "Ospedale Santobono Pausilipon" di Napoli. Sette pazienti hanno soddisfatto i criteri di inclusione dello studio: età compresa tra nove e 20 anni (età media di 13 anni) al momento della diagnosi; tumore osseo primario maligno della tibia prossimale trattato con chirurgia di salvataggio degli arti e ricostruito con protesi composita (protesi del ginocchio e innesto osteotendineo della tibia prossimale) o solo l'innesto osteotendineo. Dati demografici dei pazienti, sottotipo istologico del tumore, resezione chirurgica, tipo di ricostruzione e follow-up in mesi sono illustrati nella Tabella I.

Tutti i pazienti erano in stadio IIA secondo il sistema classificativo proposto da Enneking<sup>12</sup>. Tre pazienti erano affetti dal sarcoma di Ewing, tre da osteosarcoma convenzionale e uno da osteosarcoma parostale. I risultati funzionali sono stati valutati analizzando i punteggi raccolti dalla somministrazione ai pazienti del questionario Musculoskeletal Tumor rating scale (MSTS) ed il Knee society score (KSS). L'MSTS (Musculoskeletal tumor rating scale) è un sistema clinico che valuta il dolore, la funzione articolare, la forza muscolare, la capacità di deambulare con o senza ausili e l'accettazione emotiva del paziente<sup>13</sup>. Viene somministrato al paziente con la partecipazione del chirurgo ortopedico. Il questionario KSS (Knee society score) è stato sviluppato per la valutazione dei pazienti che si sottopongono a chirurgia del ginocchio. I domini coperti sono il dolore, la valutazione delle deformità assiali, l'ampiezza del movimento nella prima parte del test e la funzione articolare nella seconda parte<sup>14</sup>. Anche questo test viene somministrato al paziente con la partecipazione del chirurgo ortopedico.

Abbiamo inoltre eseguito una valutazione ecografica del tendine rotuleo del donatore confrontandolo con il terzo distale del tendine controlaterale al fin di valutarne l'integrità e la sua morfologia.

**Tabella I.** Dati clinici e anagrafici dei pazienti inclusi nello studio.

Età/Sesso	Diagnosi istologica	Tipo di resezione chirurgica	Tipo di ricostruzione chirurgica	Follow-up (mesi)
16 F	Sarcoma di Ewing	K346	Composita	8
15 F	Osteosarcoma	K34	Composita	114
19 M	Osteosarcoma	K34	Composita	17
19 F	Sarcoma di Ewing	K346	Composita	24
20 F	Osteosarcoma parostale	K346	Composita	60
10 F	Sarcoma di Ewing	K4	Innesto osteotendineo	19
9 F	Osteosarcoma	K4	Innesto osteotendineo	24



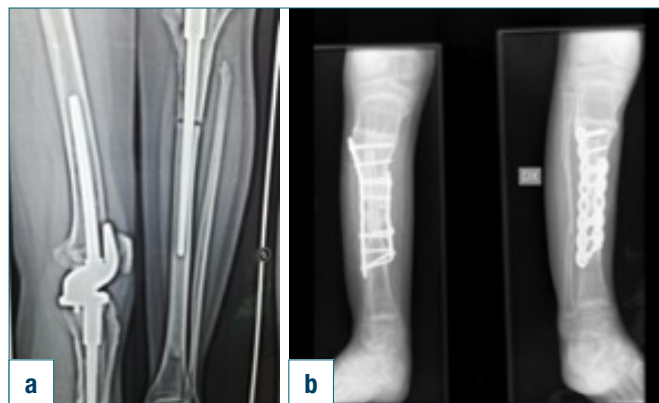
**Figura 1.** Resezioni chirurgiche eseguite su gamba prossimale.

L'innesto osteotendineo ci è stato fornito dalla banca dell'osso dell'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna. Il confezionamento dell'innesto osseo definitivo è stato eseguito in corso di intervento chirurgico tenendo conto del planning preoperatorio eseguito su radiografia e risonanza magnetica. Quest'ultimo era costituito da una parte variabile di tibia prossimale e includeva sempre il terzo distale del tendine rotuleo con la rispettiva apofisi.

In tre pazienti è stata eseguita una resezione chirurgica di tipo K346, in due pazienti di tipo K34 ed in due pazienti una resezione tipo K4 per la gamba prossimale (Fig. 1). In cinque pazienti abbiamo optato per una ricostruzione composita, cioè con innesto osteotendineo e protesi cementata (Fig. 2a) e in due pazienti una ricostruzione con innesto osteotendineo fissato alla tibia dell'ospite con terzo medio del perone ipsilaterale alloggiato nel canale midollare e osteosintesi con placche e viti per fissare il costrutto (Fig. 2b).

## Risultati

Complessivamente abbiamo ottenuto eccellenti risultati dai test MSTs e KSS (Tab. II) per ogni singolo paziente esaminato.

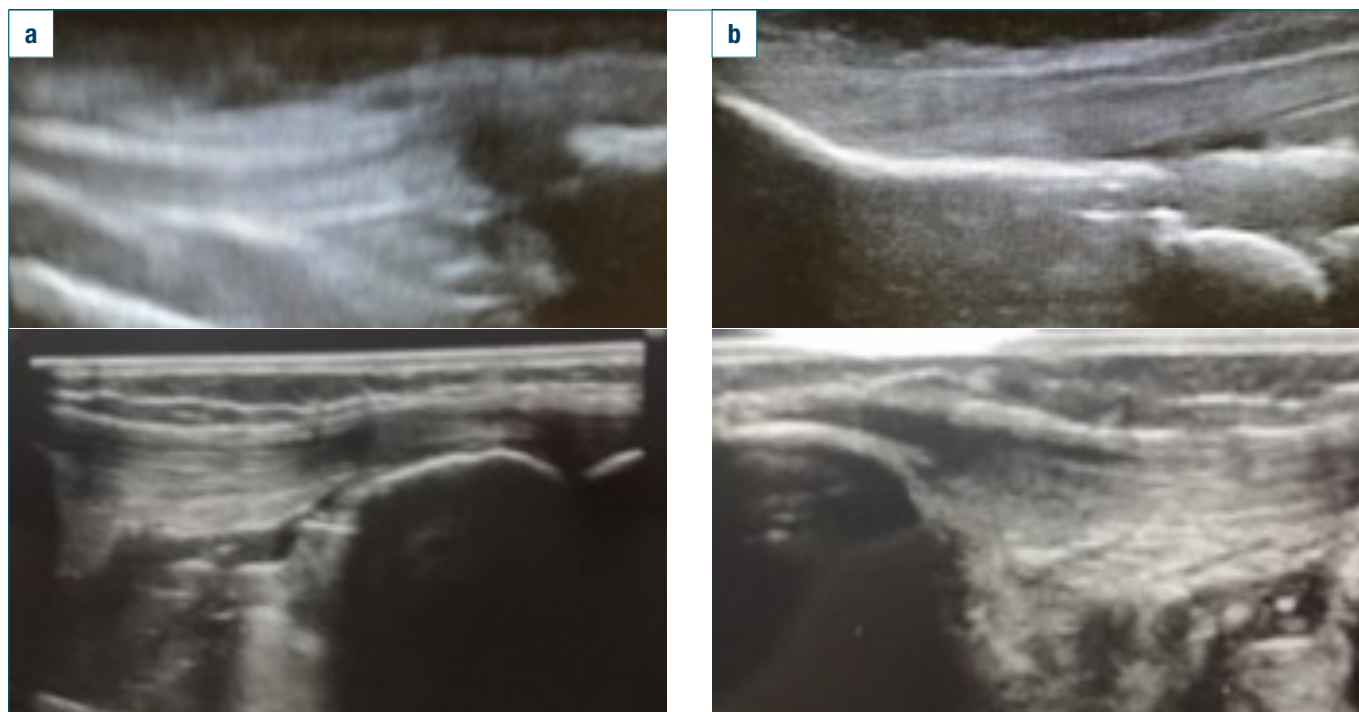


**Figura 2.** A) Ricostruzione composita con innesto osteotendineo e protesi di ginocchio cementata; B) Ricostruzione con innesto osteotendineo fissato con terzo medio del perone ipsilaterale nel canale midollare della tibia ospite e 2 placche con viti.

La valutazione ecografica del tendine rotuleo dell'innesto ha mostrato un normale pattern ecografico con una buona morfologia se confrontata con il fisiologico tendine controlaterale, ma con un incremento dello spessore del tendine in cinque pazienti. In due pazienti, nei quali abbiamo rilevato una ridotta funzionalità del ginocchio, il tendine del donatore ha mostrato un'importante alterazione al pattern ultrasonografico. Analizzando i risultati ottenuti non abbiamo riscontrato differenze cliniche rilevanti tra i cinque pazienti trattati con ricostruzione composita e i due pazienti trattati solo con l'innesto osteotendineo (Fig. 3). Oltre a questi sistemi di valutazione, abbiamo esaminato singolarmente lo stato ambulatoriale di tutti i pazienti. Tutti sono ancora in vita e ad una valutazione strumentale con radiografia e risonanza magnetica nucleare non mostrano recidiva di malattia locale. Un paziente è stato trattato per metastasi polmonare isolata con exeresi chirurgica del secondarismo. Tutti i pazienti dello studio sono in grado di deambulare in maniera autonoma, fatta eccezione per un

**Tabella II.** Risultati clinici ottenuti dallo studio per singolo paziente.

Età/sexo	Tipo di ricostruzione chirurgica	MSTS	KSS (I-II)	Utilizzo di tutore nella deambulazione
16 F	Composita	77%	66-80	No
15 F	Composita	88%	79-80	No
19 M	Composita	69%	48-70	No
19 F	Composita	86%	81-80	No
20 F	Composita	80%	72-80	No
10 F	Innesto osteotendineo	80%	78-80	No
9 F	Innesto osteotendineo	94%	70-80	Gambaletto tipo "Walker"



**Figura 3.** Immagini ecografiche che confronta il tendine controlaterale con il tendine dell'innesto osteotendineo in 2 pazienti. A: Tendine controlaterale sano; B: Innesto osteotendineo che appare più spesso del controlaterale, senza rilevanti differenze morfostrutturali nel tendine del donatore.i.

paziente, trattato con innesto osteotendineo e fissazione con placche e viti, che utilizza un tutore tipo gambaletto "walker" e utilizzo di bastoni canadesi. In un paziente abbiamo registrato una neuroaprassia del nervo peroneo. Non ci sono state infezioni del sito chirurgico né mobilizzazioni asettiche della endoprotesi e dell'innesto osteotendineo. Un solo paziente, trattato con innesto osteotendineo, si è sottoposto ad un'ulteriore intervento chirurgico a causa di una frattura obliqua chiusa della tibia distale, trattata tramite osteosintesi con placche e viti.

## Conclusioni e discussione

La chirurgia di salvataggio degli arti in pazienti giovani affetti da tumori maligni primari della tibia prossimale è una opzione che mette il chirurgo ortopedico davanti a risultati funzionali non sempre brillanti in termini di R.O.M. (Range of motion) articolare del ginocchio, soprattutto per la difficoltà incontrata nella ricostruzione di un valido apparato estensore. La possibilità di utilizzare un innesto osteotendineo prelevato dalla banca dell'osso, in cui viene preservato il terzo distale del tendine rotuleo e la sua inserzione sull'apofisi, dà la possibilità di ripristinare una migliore funzionalità nell'articolazione del ginocchio sostituito. Lo sco-

po del nostro studio era di valutare la qualità del tendine rotuleo donatore mediante uno studio ecografico, che è ancora oggi una valida e poco costosa tecnica di imaging disponibile ma che ha il limite di essere una procedura operatore dipendente. Abbiamo osservato che il tendine rotuleo donatore ha un pattern ultrasonografico morfostrutturale simile rispetto al normale tendine controlaterale nei pazienti con buona funzionalità. Mostra, invece, alterazioni ecostrutturali importanti nei pazienti con un R.O.M. articolare ridotto.

Il limite del nostro studio è dovuto al numero esiguo di pazienti nella nostra coorte e, nel complesso, che la valutazione ecografica è stata effettuata ad un diverso follow-up per ciascun paziente. Ciò rende impossibile capire se l'alterazione ecografica osservata in un tendine rotuleo donatore fosse la causa o l'effetto della scarsa funzione del ginocchio.

Nonostante ciò, siamo convinti del fatto che l'innesto osteotendineo ci dia la possibilità di ripristinare un adeguato apparato estensore nel ginocchio operato con buoni risultati funzionali e resta, secondo la nostra esperienza, la più valida alternativa a soluzioni chirurgiche demolitive quali l'amputazione e a quella meno funzionale dell'artrodesi.

**Bibliografia**

- <sup>1</sup> Eckhardt JJ, Matthews JG, Eilber FR. *Endoprosthetic reconstruction after bone tumor resections of the proximal tibia*. Orthop Clin North Am 1991;22:149-60.
- <sup>2</sup> Myers GJ, Abudu AT, Carter SR, et al. *The long-term results of endoprosthetic replacement of the proximal tibia for bone tumors*. J Bone Joint Surg Br 2007;89:1632-67.
- <sup>3</sup> Racano A, Pazonis T, Farrokhyar F, et al. *High infection rate outcomes in long-bone tumor surgery with endo-prosthetic reconstruction in adults: a systematic review*. Clin Orthop Relat Res 2013;471:2017-27.
- <sup>4</sup> Ramseier LE, Dumont CE, Exner GU. *Rotationplasty (Borggreve/Van Nes and modifications) as an alternative to amputation in failed reconstructions after resection of tumors around the knee joint*. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 2008;42:199-201.
- <sup>5</sup> Robert RS, Ottaviani G, Huh WW, et al. *Psychosocial and functional outcomes in long-term survivors of osteosarcoma: a comparison of limb-salvage surgery and amputation*. Pediatr Blood Cancer 2010;54:990-9.
- <sup>6</sup> Gebhardt MC, Flugstad DI, Springfield S, et al. *The use of bone allografts for limb salvage in high grade extremity osteosarcoma*. Clin Orthop Relat Res 1991;270:181-96.
- <sup>7</sup> Gilbert NF, Yasko AW, Oates SD, et al. *Allograft-prosthetic composite reconstruction of the proximal part of the tibia. An analysis of the early results*. J Bone Joint Surg Am 2009;91:1646-56.
- <sup>8</sup> Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, et al. *Endoprosthetic replacement of the proximal tibia*. J Bone Joint Surg Br 1999;81:488-94.
- <sup>9</sup> Abed YY, Beltrami G, Campanacci DA, et al. *Biological reconstruction after resection of bone tumors around the knee: long-term follow-up*. J Bone Joint Surg Br 2009;91:1366-72.
- <sup>10</sup> Ayerza MA, Aponte-Tinao LA, Abalo E, et al. *Continuity and function of patellar tendon host-donor suture in tibial allograft*. Clin Orthop Relat Res 2006;450:33-8.
- <sup>11</sup> Brien EW, Terek RM, Healey JH, et al. *Allograft reconstruction after proximal tibial resection for bone tumors. An analysis of function and outcome comparing allograft and prosthetic reconstructions*. Clin Orthop Relat Res 1994;303:116-27.
- <sup>12</sup> Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. *A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma*. Clin Orthop Relat Res 1980;153:106-20.
- <sup>13</sup> Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, et al. *A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system*. Clin Orthop Relat Res 1993;286:241-6.
- <sup>14</sup> Insall JN, Dorr LD, Scott RD, et al. *Rationale of the Knee Society clinical rating system*. Clin Orthop Relat Res 1989;24:13-4.

S.A. Altamura  
L. Andriolo  
A. Di Martino  
A. Roffi  
G. Merli  
A. Boffa  
A. Poggi  
G. Filardo

*Clinica Ortopedica e Traumatologica  
II, Applied and Translational Research  
Center, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli,  
Bologna*

## Derivati del sangue: evidenze biologiche e meccanismi d'azione

*Blood derivatives: biological evidence and mechanisms of action*

### Riassunto

I derivati del sangue, più comunemente identificati sotto il termine Platelet Rich Plasma (PRP), rappresentano un'opzione terapeutica semplice, economica e minimamente invasiva per ottenere un concentrato di fattori di crescita e altre molecole bioattive. Il potenziale benefico del PRP risiede nell'alta concentrazione di piastrine, importante riserva di fattori di crescita e altre molecole bioattive contenute negli  $\alpha$ -granuli che, in seguito ad attivazione, rilasciano il proprio contenuto, stimolando la crescita, la migrazione cellulare e modulando il processo infiammatorio. Esistono varie strategie di attivazione, che possono influire sulla cinetica di rilascio di queste molecole e sulla formazione del coagulo, agendo quindi sullo stato fisico; tra i vari attivatori il calcio cloruro è uno dei più utilizzati e sembrerebbe essere efficace nell'ottenere una prolungata cinetica di rilascio, ma sono necessari più studi per capire come scegliere la corretta modalità d'attivazione in relazione all'effetto biologico e di conseguenza al tipo di applicazione clinica desiderata. Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato le proprietà rigenerative, antinfiammatorie, analgesiche, chemiotattiche, anaboliche, angiogeniche, omeostatiche e differenziative in senso osteocondroblastico e miofibroblastico del PRP attraverso i fattori di crescita e le citochine di cui è ricco. Tuttavia, sebbene il razionale di utilizzo e le evidenze biologiche siano chiare, i risultati clinici riportati sono spesso contraddittori. Tale confusione deriva dall'esistenza di varie formulazioni in termini di contenuto di fibrina, di leucociti e di concentrazione piastrinica, vari metodi di preparazione, conservazione, attivazione e applicazione. Per questo motivo diversi tipi di PRP sono stati distinti in categorie in relazione alla concentrazione di leucociti e di fibrina; queste categorie sono caratterizzate da un differente comportamento biologico e meccanico; ciononostante, anche all'interno delle stesse vi sono delle differenze importanti in relazione alla diversa concentrazione piastrinica e di altre componenti cellulari, al metodo di applicazione e al metodo di attivazione. Di conseguenza, data l'esistenza di diverse formulazioni e la presenza di risultati clinici contraddittori, sono necessari ulteriori studi per comprendere meglio le proprietà biologiche e cliniche dei diversi PRP e chiarire le migliori indicazioni per l'applicazione clinica.

**Parole chiave:** Platelet Rich Plasma, PRP, derivati del sangue, medicina rigenerativa, fattori di crescita

### Summary

*Blood derivatives, also known as Platelet Rich Plasma (PRP), represent a simple, minimally invasive and economical therapeutic option to obtain a concentrate of growth factors and other bioactive molecules. The beneficial potential of PRP lies in the high concentration of platelets, an important reserve of growth factors and other bioactive molecules contained in the  $\alpha$ -granules which, following activation, release their own content, stimulating cell migration, cell growth, modulating inflammation and generating anabolic stimuli. Various activation strategies can be used, influencing the release kinetics of these molecules, the clot formation and the physical state; among the various activators, calcium chloride is a commonly used one and seems to be the effective for a sustained release kinetics, although more studies are needed to understand how to choose the activation strategy based on the clinical application and the desired biological effect in the target tissue. In vitro and in vivo studies demonstrated regenerative, anti-inflammatory, analgesic, chemotactic, anabolic, angiogenic, homeostatic and differentiative properties in osteochondroblastic and myofibroblastic sense of PRP, thanks to its high concentration in growth factors and cytokines. Despite a clear rationale for its use and many biological evidences, the clinical results reported for PRP are contradictory. This confusion derives from the existence of various formulations in terms of fibrin content, leukocytes, and platelet concentration, various methods of preparation, storage, activation and application. For this reason, PRP has been classified in categories in relation to the concentration of leukocytes and fibrin; these categories are characterized by a different biological*

Indirizzo per la corrispondenza:  
ortho@filardo.com

*and mechanical behavior, and even within the same category there are important differences in relation to the different platelet concentrations and the presence of other types of cells, the application method and the activation method. Consequently, due to the existence of different formulations and the presence of contradictory clinical results, further studies are still needed to better understand the biological and clinical properties of the different types of PRP and to clarify the best indications for their use in the clinical practice.*

**Key words:** Platelet Rich Plasma, PRP, blood derivatives, regenerative medicine, growth factors

## Introduzione

L'uso della terapia biologica è stato proposto e trova applicazione ormai da diversi anni in ambito ortopedico, ma è ancora oggi in costante evoluzione a causa della mancanza di chiare evidenze sulla sua efficacia e sulle corrette indicazioni. In questo scenario, i derivati del sangue, conosciuti anche sotto il nome di Platelet Rich Plasma (PRP), rappresentano un'opzione terapeutica semplice, economica e minimamente invasiva per ottenere un concentrato di fattori di crescita e altre molecole bioattive. Per questo i preparati a base di PRP sono stati largamente utilizzati in differenti campi della medicina fino ad arrivare all'ortopedia, sia per il trattamento infiltrativo che come augmentation di procedure chirurgiche nell'ambito della patologia cartilaginea, ossea, tendinea e muscolare<sup>1</sup>. Tuttavia, nonostante l'iniziale entusiasmo, i risultati clinici riportati sono stati spesso controversi, anche a causa della mancanza di un protocollo standardizzato per la loro produzione, attivazione e applicazione, che porta inevitabilmente ad avere differenti PRP in termini di concentrazione piastrinica, presenza/assenza di leucociti, concentrazione di fibrina, metodo di attivazione e protocollo di applicazione<sup>2</sup>.

A prescindere dalle differenze delle varie formulazioni, le evidenze biologiche, diversamente da quelle cliniche, sono chiare e confermate da numerosi studi preclinici. Il potenziale benefico dei PRP risiede nell'alta concentrazione di piastrine, che sono una importante riserva di fattori di crescita e di altre molecole bioattive contenute all'interno degli  $\alpha$ -granuli che, in seguito ad attivazione, rilasciano il proprio contenuto, stimolando la migrazione cellulare, la crescita, la morfogenesi, modulando l'infiammazione e generando stimoli anabolici<sup>2-4</sup>.

## Evidenze sulle strategie d'attivazione

Ci sono diverse modalità di attivazione del PRP, che possono influenzare la curva di rilascio dei vari mediatori biologici; attualmente le più utilizzate prevedono l'utilizzo di trombina e di calcio cloruro. In particolare, il calcio cloruro al 5% sembrerebbe essere il più efficace nell'ottenere una miglior cinetica di rilascio dei mediatori biologici<sup>3</sup>. In linea teorica è possibile utilizzare alcuni prodotti anche senza l'uso di un attivatore, grazie all'attivazione spontanea in-

dotta dal contatto con il collagene di tipo I *in situ*, che tuttavia non porta al medesimo rilascio delle molecole rispetto agli altri attivatori: si è dimostrata, infatti, una minore concentrazione di TGF-1 $\beta$ , PDGF e VEGF [3]. Per quanto riguarda le cinetiche di rilascio, la trombina da sola o la combinazione trombina/CaCl<sub>2</sub> e il collagene di tipo I presentano cinetiche simili, seppur con quantità differenti: infatti stimolano un immediato e rapido rilascio dei fattori che rimane stabile fino a 10 giorni. Al contrario, il CaCl<sub>2</sub> offre un graduale rilascio nel tempo, con valori iniziali inferiori, seguiti da un progressivo aumento raggiungendo livelli simili o leggermente superiori agli altri attivatori<sup>3,5</sup>. Da un punto di vista clinico, la scelta della tipologia di attivatore è un concetto ancora poco esplorato ma che potrebbe essere importante, in quanto una variazione della concentrazione dei fattori di crescita potrebbe influire sui processi di guarigione del tessuto<sup>6,7</sup>. Infatti, se da una parte una bassa concentrazione di fattori potrebbe non essere sufficiente ad innescare un processo rigenerativo, al contrario un'elevata quantità potrebbe avere un effetto inibitorio<sup>8</sup>. Inoltre, una rapida attivazione potrebbe essere associata ad una diminuzione della disponibilità dei fattori di crescita nel tempo<sup>9</sup>. I fattori di crescita hanno una breve emivita (da minuti a ore) e se non sono utilizzati entro un tempo limitato dal rilascio, potrebbero essere degradati prima che nuovi recettori diventino disponibili<sup>10</sup>. Un altro importante aspetto legato al tipo di attivatore scelto è la forma fisica in cui si presentano i concentrati piastrinici, che può variare da quella liquida a quella di un gel solido. Differenti attivatori, infatti, influenzano l'aggregazione piastrinica in maniera differente: in particolare, secondo uno studio di Cavallo et al.<sup>3</sup>, l'utilizzo del CaCl<sub>2</sub> induce la formazione del coagulo entro 30 minuti dall'aggiunta, mentre la trombina da sola o in combinazione con CaCl<sub>2</sub> provoca una più rapida formazione del coagulo, che si può notare già a 15 minuti. Al contrario, il collagene di tipo I induce una minore aggregazione, in accordo con quanto riportato da Fufa et al.<sup>3,5</sup>, il quale descrive la formazione di un coagulo meno retratto in seguito ad attivazione con il collagene. Questo conferma l'importanza della modalità di attivazione del PRP e del suo stato fisico determinando una diversa liberazione dei fattori di crescita da un punto di vista qualitativo e quantitativo. Non è solo il livello dei fattori di crescita infatti che determina la risposta del tessuto, ma ci possono essere differenze anche in base alla forma

fisica del derivato del sangue in relazione al tessuto da trattare. Ad esempio, un PRP in forma liquida rappresenta la scelta ottimale nel caso di trattamenti infiltrativi per osteoartrite, mentre nel caso di infiltrazioni intratendinee può causare la dispersione dei fattori al di fuori del sito della lesione. La strategia di attivazione dovrebbe quindi essere scelta sia in base al tipo di applicazione clinica (iniettiva, a cielo aperto o artroscopica), che in accordo con l'effetto biologico desiderato nel tessuto bersaglio.

## Evidenze sull'attività biologica e sui meccanismi d'azione

Indipendentemente dal metodo di attivazione, i mediatori biologici responsabili degli effetti dei PRP contenuti negli  $\alpha$ -granuli piastrinici sono stati ampiamente caratterizzati in letteratura: vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF), platelet-derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), interleukin-10 (IL-10), transforming growth factor  $1\beta$  (TGF- $1\beta$ ), epidermal growth factor (EGF), hepatocyte growth factor (HGF), etc...[2, 11] Diversi studi, sia *in vitro* che *in vivo*, hanno indagato l'attività biologica di queste molecole bioattive, nello specifico <sup>2 11</sup>:

- TGF (Transforming Growth Factor): studi *in vitro* hanno dimostrato che questo fattore di crescita è in grado di aumentare l'espressione del fenotipo condrocitico inducendo la differenziazione in senso osteogenico e condrogenico, favorire la migrazione la migrazione (agendo come fattore chemiotattico) delle cellule stromali di origine midollare a livello della sede della lesione, favorendo il processo dell'homing cellulare fenomeno dell'homing cellulare; stimolare inoltre la deposizione di matrice extracellulare, ridurre l'espressione del collagene di tipo I aumentando quella del collagene di tipo II (principale componente della cartilagine ialina) e degli aggregati, ridurre gli effetti soppressivi dell'Interleukina 1 (IL-1) sulla sintesi di proteoglicani a livello cartilagineo; infine si è visto che favorisce la neoformazione di tessuto osseo *in vivo*;
- VEGF (Vascular endothelial growth factor): induce l'angiogenesi e la proliferazione delle cellule endoteliali;
- PDGF (Platelet-derived growth factor): stimola la proliferazione cellulare e l'angiogenesi, agisce come mitogeno per i fibroblasti;
- EGF (Epidermal growth factor): stimola la proliferazione e la migrazione delle cellule mesenchimali ed epiteliali;
- IGF (insulin-like growth factor): stimola la deposizione di matrice extracellulare, la proliferazione e la differenziazione di mioblasti e fibroblasti, è un importante mediatore della crescita e riparazione del tessuto musco-

lare striato; inoltre recenti evidenze hanno identificato in questo fattore un possibile effettore dell'inibizione dell'apoptosi, regolando l'espressione della proteina PDCD 5;

- FGF (Fibroblast growth factor): stimola la proliferazione di mioblasti e fibroblasti, induce l'angiogenesi;
- HGF (Hepatocyte growth factor): stimola l'angiogenesi e la proliferazione delle cellule endoteliali, stimola la secrezione di citochine anti-infiammatorie e ha inoltre un ruolo anti-fibrotico;
- TNF (Transforming growth factor): stimola la proliferazione e la differenziazione dei fibroblasti;
- IL-10 (Interleukin-10): è una citochina anti-infiammatoria.

Un altro punto importante è rappresentato dalle recenti evidenze pre-cliniche che supportano il ruolo del PRP nel modulare l'infiammazione a livello articolare: dopo un'iniziale azione pro-infiammatoria, con stimolazione dei sinovociti al rilascio di metallo-proteasi e citochine, segue una fase di riduzione della risposta infiammatoria, con diminuzione delle molecole pro-infiammatorie e contrasto della chemiotassi di cellule simil-monociti <sup>12</sup>. Un altro aspetto che emerge dalla letteratura pre-clinica è l'effetto analgesico del PRP, che sarebbe in grado di agire sui recettori cannabinoidi <sup>13</sup>. Sulla base di queste evidenze, è importante sottolineare che il PRP potrebbe non favorire direttamente la rigenerazione della cartilagine, ma piuttosto offrire un beneficio a livello dell'omeostasi articolare, in termini di sollievo dai sintomi e miglioramento funzionale, rallentando il processo degenerativo.

## Quale PRP?

Queste evidenze biologiche sottolineano l'attività biologica dei diversi tipi PRP e la loro applicabilità in via teorica in vari campi della medicina e dell'ortopedia. Tuttavia, le evidenze cliniche non sono così chiare e vi è grossa confusione riguardante la reale efficacia e le indicazioni appropriate; tale confusione deriva dal fatto che esistono varie formulazioni in termini di contenuto di fibrina, di leucociti e di concentrazione piastrinica, vari metodi di preparazione, conservazione, attivazione e applicazione.

Per questo motivo, nel 2009 Dohan Ehrenfest DM et al. <sup>14</sup> hanno proposto una classificazione dei PRP in 4 categorie in relazione alla concentrazione di leucociti e di fibrina: Pure Platelet-Rich Plasma (P-PRP), Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma (L-PRP), Pure Platelet-Rich Fibrin (P-PRF), Leukocyte - and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF). Queste categorie sono caratterizzate da un differente comportamento biologico e meccanico, ma anche all'interno della medesima categoria vi possono essere delle differenze importanti in relazione alla diversa concentrazione piastrinica, al me-



todo di applicazione e al metodo di attivazione. La differenza tra PRF e PRP è stata valutata in diversi studi: il PRF ha migliori proprietà meccaniche in quanto si è visto che rimane allo stato solido per più di 7 giorni e che continua a rilasciare fattori di crescita e mediatori biologici in modo graduale e per un tempo maggiore rispetto al PRP<sup>14 15</sup>; viceversa il PRP ha dimostrato di avere migliori proprietà biologiche rispetto al PRF con un rilascio di grandi quantità di mediatori biologici e fattori di crescita nelle prime ore dalla attivazione<sup>3 14 15</sup>. L'altro parametro chiave della classificazione è la presenza/assenza di leucociti. Diversi autori ritengono che la presenza dei leucociti possa essere un elemento sfavorevole in quanto coinvolti nei processi di stimolazione dell'infiammazione. Tuttavia, va considerato che i leucociti hanno un ruolo chiave nella modulazione dei processi infiammatori e di guarigione, e diverse evidenze sostengono inoltre che incrementino la produzione dei fattori di crescita e di mediatori analgesici<sup>16 17</sup>, oltre ad avere un'attività antimicrobica<sup>18</sup>; non ancora del tutto chiara.

Un altro aspetto importante da considerare è la concentrazione piastrinica. In letteratura è stato dimostrato che una concentrazione di piastrine di circa 1.000.000/ul è associata a risultati biologici positivi nella rigenerazione dell'osso<sup>7</sup>. Inoltre, Chen et al.<sup>19</sup> hanno dimostrato in un modello animale che una concentrazione media di piastrine ( $2,65 \pm 0,2 \times 10^9/\text{ml}$ ) induce la differenziazione osteogenica di cellule staminali mesenchimali derivate da midollo osseo, mentre al contrario un'alta concentrazione di piastrine ( $8,21 \pm 0,4 \times 10^9/\text{ml}$ ) è stata associata ad effetti negativi, con inibizione della differenziazione osteogenica delle cellule staminali mesenchimali e ritardo nella formazione del callo osseo. Per i trattamenti cartilaginei le evidenze cliniche, dei diversi concentrati di PRP dimostrano l'efficacia anche di concentrazioni minori<sup>20</sup>. Ne deriva che il ruolo della concentrazione piastrinica e l'interazione con la componente cellulare del PRP sono aspetti da approfondire per migliorarne l'applicazione clinica.

## Conclusioni

Diversi tipi di PRP sono stati applicati nella pratica clinica, dimostrando risultati promettenti come trattamenti minimamente invasivi per l'artrosi del ginocchio, dove sembrano fornire un beneficio sintomatico a breve termine. Tuttavia, sebbene sia ormai chiaro il razionale biologico per l'uso del PRP e nonostante i risultati clinici promettenti, sono necessari ulteriori studi per comprendere meglio gli effetti biologici e clinici in base alle diverse formulazioni. I futuri studi dovranno quindi chiarire la corretta indicazione ed applicazione del PRP in base alle proprie caratteristiche di formulazione, concentrazione, attivazione ed all'effetto biologico desiderato.

## Bibliografia

- Kon E, Filardo G, Di Matteo B, et al. *PRP for the treatment of cartilage pathology*. Open Orthop J 2013;7:120-8. 10.2174/1874325001307010120.
- Zhu Y, Yuan M, Meng HY, et al. *Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review*. Osteoarthritis Cartilage 2013;21:1627-37. 10.1016/j.joca.2013.07.017.
- Cavallo C, Roffi A, Grigolo B, et al. *Platelet-Rich Plasma: the choice of activation method affects the release of bioactive molecules*. Biomed Res Int 2016;2016:6591717. 10.1155/2016/6591717.
- Wu CC, Chen WH, Zao B, et al. *Regenerative potentials of platelet-rich plasma enhanced by collagen in retrieving pro-inflammatory cytokine-inhibited chondrogenesis*. Biomaterials 2011;32:5847-54. 10.1016/j.biomaterials.2011.05.002.
- Fufa D, Shealy B, Jacobson M, et al. *Activation of platelet-rich plasma using soluble type I collagen*. J Oral Maxillofac Surg 2008;66:684-90. 10.1016/j.joms.2007.06.635.
- Torricelli P, Fini M, Filardo G, et al. *Regenerative medicine for the treatment of musculoskeletal overuse injuries in competition horses*. Int Orthop 2011;35:1569-76. 10.1007/s00264-011-1237-3.
- Weibrich G, Hansen T, Kleis W, et al. *Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration*. Bone 2004;34:665-71. 10.1016/j.bone.2003.12.010.
- Ranly DM, McMillan J, Keller T, et al. *Platelet-derived growth factor inhibits demineralized bone matrix-induced intramuscular cartilage and bone formation. A study of immunocompromised mice*. J Bone Joint Surg Am 2005;87:2052-64. 10.2106/JBJS.D.02752.
- DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. *Platelet-rich plasma: the PAW classification system*. Arthroscopy 2012;28:998-1009. 10.1016/j.arthro.2012.04.148.
- Harrison S, Vavken P, Kevy S, et al. *Platelet activation by collagen provides sustained release of anabolic cytokines*. Am J Sports Med 2011;39:729-34. 10.1177/0363546511401576.
- Fice MP, Miller JC, Christian R, et al. *The role of Platelet-Rich Plasma in cartilage pathology: an updated systematic review of the basic science evidence*. Arthroscopy 2019;35:961-76. 10.1016/j.arthro.2018.10.125.
- Pereira RC, Scaranari M, Benelli R, et al. *Dual effect of platelet lysate on human articular cartilage: a maintenance of chondrogenic potential and a transient proinflammatory activity followed by an inflammation resolution*. Tissue Eng Part A 2013;19:1476-88. 10.1089/ten.TEA.2012.0225.
- Lee HR, Park KM, Joung YK, et al. *Platelet-rich plasma loaded hydrogel scaffold enhances chondrogenic differentiation and maturation with up-regulation of CB1 and CB2*. J Control Release 2012;159:332-7. 10.1016/j.jconrel.2012.02.008.
- Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. *Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma*

- (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). Trends Biotechnol 2009;27:158-67. 10.1016/j.tibtech.2008.11.009.
- <sup>15</sup> Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, et al. *Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF)*. Curr Pharm Biotechnol 2012;13:1145-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740377>.
- <sup>16</sup> Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM, Everts PA, et al. *The role of leukocytes from L-PRP/L-PRF in wound healing and immune defense: new perspectives*. Curr Pharm Biotechnol 2012;13:1153-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21740376>.
- <sup>17</sup> Cavallo C, Filardo G, Mariani E, et al. *Comparison of platelet-rich plasma formulations for cartilage healing: an in vitro study*. J Bone Joint Surg Am 2014;96:423-9. 10.2106/JBJS.M.00726.
- <sup>18</sup> Moojen DJ, Everts PA, Schure RM, et al. *Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against Staphylococcus aureus*. J Orthop Res 2008;26:404-10. 10.1002/jor.20519.
- <sup>19</sup> Chen L, Yang X, Huang G, et al. *Platelet-rich plasma promotes healing of osteoporotic fractures*. Orthopedics 2013;36:e687-94. 10.3928/01477447-20130523-10.
- <sup>20</sup> Di Martino A, Di Matteo B, Papio T, et al. *Platelet-Rich Plasma versus hyaluronic acid injections for the treatment of knee osteoarthritis: results at 5 years of a double-blind, randomized controlled trial*. Am J Sports Med 2019;47:347-54. 10.1177/0363546518814532.

U.G. Longo  
G. Stelitano  
V. Candela  
A. Gambineri  
C. Di Naro  
V. Denaro

*Department of Orthopaedic and Trauma  
Surgery, Campus Bio-Medico University,  
Via Alvaro del Portillo, 200, 00128  
Trigoria, Rome, Italy; Centro Integrato  
di Ricerca (CIR) Campus Bio-Medico  
University, Via Alvaro del Portillo, 21,  
00128, Rome, Italy*

## Ortobiologia nel trattamento delle tendinopatie

### *Orthobiology in management of tendinopathies*

#### Riassunto

Il trattamento delle tendinopatie rappresenta una sfida clinica. La difficoltà della gestione delle tendinopatie deriva dalla mancanza di una conoscenza dettagliata del processo patogenetico alla base delle stesse, necessaria per comprendere i meccanismi responsabili della degenerazione tendinea e, di conseguenza, per elaborare un target di trattamento che garantisca una restitutio ad integrum della struttura, della funzione e delle proprietà biomeccaniche del tendine. Negli ultimi anni sono state proposte innumerevoli ed innovative strategie di trattamento, tra le quali l'ingegneria tissutale, basata sull'utilizzo di cellule staminali, costituisce l'alternativa più promettente. Nonostante numerosi studi in vitro supportino il razionale del trattamento con le cellule staminali, tutt'oggi esistono esclusivamente studi pre-clinici che necessitano di ulteriori approfondimenti per confermarne il ruolo nello sviluppo e nella gestione delle tendinopatie <sup>1</sup>.

**Parole chiave:** tendine, cellule staminali mesenchimali, cellule staminali tendinee, tendinopatia

#### Summary

*Management of tendinopathies is challenging. The lack of evidence-based management of tendinopathy is due to the poor understanding of its pathogenesis. In the last few decades, several emerging strategies including tissue engineering with mesenchymal stem cells have been proposed to enhance tendon healing. They hold the promise to yield more successful outcomes for the management of patients with tendon pathology. Current in vitro studies support the application of these cell-based therapies for the regeneration of tendon tissues. However, these cell-based strategies have been investigated only in pre-clinical studies and the role of stem cells needs to be confirmed.*

**Key words:** tendon, mesenchymal stem cells, tendon stem cells, tendinopathy

## Introduzione

Le tendinopatie rappresentano uno dei problemi più frequenti negli atleti professionisti ed amatoriali e nei soggetti che svolgono attività lavorative ripetitive. Possono interessare qualsiasi tendine, localizzandosi preferenzialmente a livello della giunzione osteo-tendinea, l'area con la più alta concentrazione di stress meccanico. Il termine tendinopatia è utilizzato come descrittore generale di condizioni cliniche che coinvolgono il tendine e le strutture ad esso adiacenti e che si manifestano sotto forma di dolore, gonfiore, compromessa funzionalità, fino alla rottura totale. L'obiettivo del trattamento delle tendinopatie è la rimozione del dolore poiché questo limita notevolmente lo svolgimento dell'attività fisica. Le strategie di trattamento delle tendinopatie sono numerose <sup>2</sup>. Considerando che molti disordini tendinei hanno la tendenza a cronicizzare, la migliore terapia d'attacco rimane la prevenzione. Un allenamento appropriato e l'eliminazione dei fattori di rischio dovrebbero ridurre l'incidenza. In ogni caso, il trattamento di prima scelta rimane quello conservativo. Si preferiscono gli esercizi eccentrici che implicano un allungamento attivo dell'unità muscolo-tendinea. La crioterapia, la laserterapia, gli ultrasuoni, le onde d'urto, in associazione alla riabilitazione fisica, rappresentano un'efficace strategia di trattamento. Anche la terapia farmacologica include numerose opzioni terapeutiche. L'utilizzo dei FANS e dei corticosteroidi è tutt'ora ampiamente dibattuto in

#### Indirizzo per la corrispondenza:

**Umile Giuseppe Longo**

Department of Orthopaedic and Trauma  
Surgery, Campus Bio-Medico University  
via Alvaro del Portillo, 200  
00128 Trigoria, Rome  
[g.longo@unicampus.it](mailto:g.longo@unicampus.it)

accordo con le ultime scoperte nell'ambito dell'eziopatogenesi della degenerazione tendinea. L'infiammazione non riveste più un ruolo centrale e addirittura sembrerebbe che gli antinfiammatori ostacolino i meccanismi di guarigione. Le infiltrazioni di PRP (platelet-rich plasma) sono spesso utilizzate per il loro alto contenuto di fattori di crescita capaci di promuovere la proliferazione cellulare. Altre opzioni di uso recente sono: l'aprotinina, l'ossido nitrico e le iniezioni di sostanze sclerosanti. Un'ampia porzione di disordini tendinei richiede, comunque, il trattamento chirurgico come soluzione definitiva. Esso consiste nella rimozione dei noduli degenerativi e delle aderenze fibrose e nell'esecuzione di incisioni multiple longitudinali al fine di indagare e rimuovere le lesioni tendinee ivi presenti.

Nonostante i notevoli progressi nell'ambito dei trattamenti conservativi e chirurgici dei disordini tendinei, queste strategie di approccio non sempre sono in grado di garantire il fisiologico ripristino della composizione, della struttura molecolare e delle proprietà biomeccaniche del tendine. Le strutture tendinee si caratterizzano, infatti, per una scarsa capacità riparativa intrinseca: il naturale processo di guarigione da solo, non è sufficiente per la riparazione funzionale del tessuto danneggiato, dal momento che, spesso, porta all'apposizione di tessuto fibrotico o di adesioni cicatriziali. Il razionale alla base dell'assenza di un target terapeutico specifico va ricercato nella scarsa conoscenza dei meccanismi patogenetici responsabili dello sviluppo delle tendinopatie. L'eziologia delle tendinopatie rimane, infatti, poco chiara: il danno ipossico, l'ischemia, lo stress ossidativo, l'ipotermia, l'alterato ciclo cellulare, la presenza di mediatori infiammatori, l'utilizzo di farmaci tossici come i fluorochinoloni, lo squilibrio delle metalloproteinasi della matrice extracellulare, ed ancora, il sovraccarico meccanico sono tra i più importanti fattori implicati nell'insorgenza di questi disordini<sup>3</sup>.

Il più recente modello di danno cronico pone al centro dei disordini tendinei un meccanismo di degenerazione continua affiancato da un fallimentare processo di guarigione delle cellule che costituiscono il tendine. I microtraumi reiterati nel tempo non lasciano al tessuto il timing necessario per la completa riparazione, causando una distribuzione non uniforme del carico meccanico con conseguente sofferenza cellulare e alterazione delle componenti del tendine. Questo modello è supportato dal riscontro di specifiche caratteristiche istologiche all'interno dei tessuti tendinei degenerati quali la presenza di tenociti necrotici ed apoptotici, di neovascolarizzazione disorganizzata e di un'alterata distribuzione delle fibre collagene di tipo II (riparative)<sup>4</sup>.

I tenociti sembrano svolgere un ruolo critico nel mantenimento dell'omeostasi, della riparazione e rigenerazione del tessuto tendineo: i tendini invecchiati o affetti da processi

degenerativi presentano, infatti, una componente cellulare quantitativamente e qualitativamente ridotta che rende i tendini più suscettibili al danno e alla degenerazione<sup>5</sup>.

Nell'ambito di questo modello gli studi correnti che indirizzano il superamento delle barriere biologiche e delle sfide tecnologiche attraverso l'utilizzo delle cellule staminali mesenchimali, trovano ampia giustificazione. Il più recente meccanismo di riparazione tendinea attraverso l'uso delle cellule staminali trova una duplice spiegazione: la capacità di differenziazione delle cellule staminali verso linee cellulari differenti garantirebbe la formazione di nuovi tenociti funzionali andando a sopperirne la mancanza; al contempo, l'effetto paracrino delle cellule staminali andrebbe a modulare la risposta immune locale e a stimolare la produzione di fattori di crescita, di citochine e di altri mediatori cellulari favorendo la riparazione tissutale.

## Caratteristiche delle cellule staminali mesenchimali

Le cellule staminali mesenchimali (MSCs) sono le cellule che da sempre hanno suscitato maggiore interesse nel campo della ricerca molecolare grazie alle loro capacità di autorinnovamento, di differenziazione e multipotenzialità. Le MSCs rappresentano un archetipo di cellule capaci di differenziarsi in un'ampia varietà di linee cellulari differenti, inclusi gli osteociti, i condrociti, gli adipociti, i cardiomiociti, i miociti, gli epatociti, le cellule emopoietiche e anche i tenociti. Sebbene siano state originariamente isolate dal midollo osseo, le MSCs risiedono in tutti gli organi e i tessuti del nostro corpo all'interno di un microambiente specializzato composto di matrice extracellulare, cellule e citochine al quale ci si riferisce con l'espressione di "nicchia staminale". Essa è responsabile del mantenimento dell'equilibrio di quiescenza, autorinnovamento e differenziazione cellulare. Nello specifico, la presenza delle MSCs è stata riscontrata nel tessuto adiposo, nel cordone ombelicale, nella placenta, nel sangue periferico, nella sinovia e all'interno dei tessuti connettivi del derma e dell'apparato muscolo scheletrico<sup>6</sup>.

Pur provenendo da tessuti differenti, le cellule staminali mesenchimali si caratterizzano per una comune espressione di markers di superficie, capacità di autorinnovamento e differenziazione.

La Società Italiana per la Terapia Cellulare ha formulato nel 2006 i criteri minimi necessari per definire la staminalità di una cellula. Essi includono: la capacità di aderenza cellulare, l'espressione di markers antigenici specifici quali il CD37, CD90, CD105, l'assenza, invece, di CD11b, CD14, CD19, CD34, CD45, CD79alfa e HLA II, insieme con l'abilità di differenziarsi in vitro<sup>7</sup>.

## Scelta della popolazione cellulare

Le terapie cellulari costituiscono una strategia promettente per la riparazione del danno tendineo e per il trattamento della tendinopatia, sebbene rimangano tutt'oggi inconclusi numerosi aspetti inerenti alla loro applicazione clinica. Tra questi, la selezione della popolazione cellulare maggiormente suscettibile alla riparazione e alla rigenerazione tendinea rimane una delle più importanti sfide cliniche. Le tipologie cellulari principalmente coinvolte nelle opzioni di trattamento delle tendinopatie sono: le cellule staminali derivate dal midollo osseo (BM-MSCs), dal tessuto adiposo (AD-MSCs), le cellule staminali embrionali e le cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs). Negli ultimi anni, inoltre, la scoperta di un pool di cellule staminali direttamente all'interno della struttura tendinea (cellule staminali del tendine o TSCs), ha posto le basi per un'effettiva revisione delle opzioni di trattamento<sup>9</sup>.

Tutte queste cellule sono state ampiamente valutate attraverso studi in vitro e studi pre-clinici in vivo che hanno dimostrato l'utilità terapeutica.

### BM-MSCs

Gli outcomes degli studi preclinici incentrati sulle terapie cellulari con l'utilizzo delle BM-MSCs hanno mostrato un notevole miglioramento delle proprietà istologiche e biomeccaniche dei tendini affetti.

Pacini et al. hanno osservato il recupero della normale attività tendinea in cavalli affetti da tendinopatie dei tendini flessori superficiali delle dita dopo l'inoculazione intralesionale di BM-MSCs.

Lacignola et al. hanno a loro volta dimostrato, attraverso uno studio in vivo, gli effetti benefici del trattamento con le BM-MSCs iniettate all'interno di tendini degenerati attraverso meccanismi esogeni collagenasi-indotti, osservando un'efficace produzione di tessuto tendineo sano.

Tra i più importanti studi clinici effettuati sui tendini umani, va riportato lo studio di Garrido et al. in cui l'utilizzo delle BM-MSCs per il trattamento della tendinopatia rotulea cronica ha portato, dopo un follow-up di 5 anni, ad ottimi risultati a medio termine sia da un punto di vista clinico che da un punto di vista radiologico. Sono stati ottenuti, infatti, la risoluzione della sintomatologia dolorosa, il ripristino dell'attività fisica e la totale restituzione delle caratteristiche ecografiche fisiologiche dei tendini coinvolti.

Il limite più importante del trattamento con le BM-MSCs rimane, comunque, l'occasionale riscontro dello sviluppo di formazioni ossee ectopiche all'interno dei tendini trattati con un conseguente alterato ripristino della forza biomeccanica del tendine.

### AD-MSCs

Anche le cellule staminali di derivazione adiposa sono sta-

te ampiamente studiate, portando a risultati più soddisfacenti in termini di morbilità rispetto alle BM-MSCs.

Del Blue et al. hanno utilizzato le ADSCs di derivazione equina per il trattamento delle tendinopatie rotulee croniche dei cavalli, ottenendo un completo recupero della proprietà dei tendini. La letteratura mostra, comunque, una limitata serie di studi preclinici svolti su modelli animali che giustifichino la loro applicazione terapeutica. Inoltre, rimane aperta la problematica più importante volta ad eliminare la predisposizione delle ADSCs a formare nuovi adipociti piuttosto che cellule funzionali per il ripristino delle capacità meccaniche tendinee<sup>9</sup>.

### iPCS e cellule staminali embrionali

Significativi progressi sono stati raggiunti anche attraverso l'utilizzo delle iPCSc e delle cellule staminali embrionali.

Lo studio preclinico di Xu et al. ha mostrato come le iPCScs umane, di derivazione dalla cresta neurale, siano in grado di promuovere la riparazione tendinea in modelli murini affetti da tendinopatia rotulea cronica.

Chen et al. hanno confermato, attraverso studi in vitro, il potenziale effetto paracrina delle cellule staminali embrionali sul microambiente tendineo, osservando l'apposizione di matrice extracellulare con caratteristiche fetali nei tendini degenerati. Il problema dell'impiego di queste popolazioni cellulari rimane quello riscontrato da Gutierrez et al. riguardante la formazione di teratomi in prossimità della porzione tendinea trattata, con un rischio più elevato delle iPCScs rispetto alle cellule embrionali<sup>10</sup>.

### TPCSs: una nuova frontiera

Negli ultimi anni le ricerche scientifiche incentrate sulle popolazioni di cellule staminali hanno fatto un ulteriore passo in avanti, ponendo al centro delle strategie di trattamento una nuova tipologia di cellule identificate all'interno dell'ambiente tendineo.

Fino a poco tempo fa i tenociti erano considerati l'unica popolazione cellulare presente nel tendine. Attualmente, invece, è stata riscontrata la presenza nei tendini umani, murini, equini e di coniglio, di una piccola popolazione cellulare (5% circa delle cellule tendinee) costituita da cellule staminali proprie del tendine, che potrebbe rivestire un ruolo cruciale nel mantenimento dell'omeostasi tendinea. Sembrerebbe, infatti, che una riduzione del numero e della funzione di queste cellule, esattamente come riscontrato nei processi di invecchiamento o nelle tendinopatie, renda il tendine più suscettibile al danno e, quindi, alla degenerazione.

Nel 2007 Bi et al. sono stati tra i primi ad identificare una popolazione residente di TSPCs nei tendini umani e murini. Queste cellule presentavano le stesse caratteristiche delle MSCs incluse l'espressione degli antigeni di super-

ficie specifici, la capacità di autorinnovamento, la clonogenicità. Al contrario delle cellule staminali isolate in altri tessuti, però, le TSPCs esprimevano in vitro markers propri del tessuto tendineo (la tenomodulina e la sclerassi ad esempio) ed erano in grado, una volta impiantate in vivo, di formare tessuto tendineo sano, dimostrando una capacità di differenziazione tenogenica maggiore rispetto a quella delle altre cellule staminali studiate fino ad allora <sup>11</sup>. Inspirati da queste evidenze, Rui et al. successivamente erano riusciti ad isolare le TSPCs nello strato intermedio del tendine rotuleo di modelli murini, ribadendone l'alto potenziale proliferativo, la clonogenicità, e la capacità di differenziare in differenti lineages cellulari.

Tan et al., inoltre, avevano confermato il ruolo delle TSCs nella rigenerazione del tendine rotuleo dei topi mostrando l'incremento delle stesse e dei markers di proliferazione specifici del tessuto tendineo all'interno di una ferita tendinea aperta.

Le TSCs sarebbero, quindi, cellule dotate di potenzialità di autorinnovamento e differenziazione in tenociti maturi, sebbene, rispetto a questi ultimi, mantengano la capacità di differenziarsi in altre linee cellulari inclusa la linea condrocitaria, adipocitaria e osteocitaria, specie se sottoposti a specifiche condizioni patologiche.

In coltura le TSCs proliferano più velocemente rispetto alle loro controparti mature e appaiono più piccole, con un aspetto acciottolato e nuclei più voluminosi, caratteristiche proprie delle cellule staminali multipotenti. Esse presentano i markers di superficie riscontrati nelle altre cellule multipotenti quali CD44, CD90, CD146 a cui si aggiungono i markers specifici della tenogenesi quali Oct34, SSEA-1/4 (Stage Specific Embryonic Antigen 4), la nucleostemina, la sclerassi, la tenomodulina che mancano, invece nei tenociti maturi (vedi Zhang e Wang: lo studio delle TSCs nel tendine rotuleo e nel tendine d'Achille di conigli).

Un importante contributo nello studio di questa popolazione cellulare è quello svolto da Guo et al., i quali avevano osservato che le TSCs coltivate in vitro, senza una specifica induzione tenogenica, si caratterizzavano per l'incremento dell'espressione di markers tendine-specifici ed una contemporanea riduzione degli antigeni propri della staminalità. Sebbene rimangano poco chiari i trigger chimici e fisici che spingono queste cellule verso la tenogenesi, l'osservazione di cui sopra potrebbe ulteriormente suggerire come queste cellule siano più predisposte rispetto alle altre cellule staminali a virare verso un'efficace tenogenesi. Essendo native del tendine, quindi, potrebbero garantire una migliore regolazione del microambiente tendineo ripristinandone le caratteristiche fisiologiche.

La capacità di riparazione del tessuto tendineo da parte delle TSCs è stata ulteriormente confermata nello studio di Nagura et al. in cui le TSCs umane isolate dai tendini

della cuffia dei rotatori hanno mostrato avere un enorme potenziale di differenziazione verso altre linee cellulari in vitro. Anche all'interno del peritoneo, tessuto connettivo che avvolge il tendine, è stata isolata una popolazione di TSCs esprimenti markers di staminalità delle cellule della cresta neurale quali la neurotrofina 75 (P75). In risposta al danno meccanico di un tendine rotuleo murino, le cellule P75 positive incrementavano il loro potenziale proliferativo e, attraverso la chemiotassi vascolare e la migrazione nello spazio interstiziale, raggiungevano il sito del tendine affetto, contribuendo all'apposizione della matrice cellulare. In un modello di topo affetto da rottura del tendine d'Achille, è stata, infine, osservata la presenza di un ingente quantitativo di cellule Oct34+ in prossimità del sito di rottura, già dopo una sola settimana dal trauma.

Tutti questi studi confermano il ruolo delle TSCs nel processo di guarigione tendinea <sup>12</sup>.

## Applicazione clinica: come e quando utilizzare le MSCs

L'utilizzo delle TSCs come strategia terapeutica delle tendinopatie deve, comunque, fare i conti con una serie di problematiche che ne rendono l'uso sui tendini umani ancora prematuro.

Abbiamo già largamente anticipato come le TSCs presentino una grande capacità di differenziare in vitro e in vivo in non-tenociti. Rui et al. hanno osservato che le TSCs prelevate da un modello di tendine murino sottoposto a stimolazione collagenasica mostravano un incremento dell'espressione dei markers osteogenici e condrogenici in contemporanea alla riduzione dei livelli degli antigeni tendine-specifici, ad un'aumentata senescenza cellulare e ad una minore capacità proliferativa rispetto alle TSCs dei tendini sani. Studi effettuati su topi knockout per la fibromodulina e biglicani (markers tendine-specifici) hanno mostrato, invece, una più alta espressione di markers condrocitari, quali il collagene di tipo II e gli aggregani, comparati alle cellule isolate da topi wild-type, suggerendo che la differenziazione e la funzione delle TSCs erano state alterate. L'erronea differenziazione delle cellule staminali dei tendini potrebbe giocare un ruolo essenziale nel meccanismo di insorgenza della tendinopatia e rappresentare, di conseguenza, un possibile target per la gestione della stessa. Le anomale circostanze che si verificano in seguito al danno meccanico e ai microtraumi ripetuti potrebbero essere responsabili di un alterato processo di differenziazione cellulare che porterebbe alla degenerazione della matrice extracellulare e a processi di ossificazione del tendine. Specifici stimoli tenogenici e adeguati fattori di crescita, inoculati insieme alle TSCs, potrebbero garantire

una corretta differenziazione cellulare verso tenociti maturi sani, ottimizzando il processo riparativo del tendine. L'eliminazione dell'errata differenziazione cellulare in linee diverse da quella tenocitaria potrebbe rappresentare una nuova frontiera di trattamento<sup>13</sup>. Numerosi studi scientifici hanno dimostrato l'esistenza di specifiche citochine, fattori di crescita e adeguati stimoli meccanici verso la differenziazione e maturazione di tenociti sani a partire dalle TSCs. L'aumento del potenziale rigenerativo delle TSCs è stato osservato in modelli animali di coniglio affetti dalla tendinopatia a carico della cuffia dei rotatori che venivano trattati con l'impianto di scaffolds di TSCs insieme con EGR1 (Early growth response-1), rispetto al gruppo di controllo trattato esclusivamente con TSCs.

Allo stesso modo, TSCs trattate con il fattore inducente la tenogenesi BMP-12 hanno dimostrato una maggiore espressione dei livelli di sclerassi, indicando una più favorevole transizione delle stesse verso la forma di tenociti maturi.

In generale, comunque, va precisato che l'importanza dei fattori endogeni stimolanti la differenziazione cellulare era stata già ampiamente dimostrata anche con le altre popolazioni di cellule staminali.

Chai et al. avevano studiato come le BM-MSCs trattate con fattori di crescita appartenenti alla famiglia delle proteine della morfogenesi ossea quali GDF5, GDF6, GDF7, esibivano una più alta espressione di markers tendinei come la tenomodulina e la sclerassi.

È evidente, dunque la necessità dell'impiego di tecnologie biologiche volte a regolarizzare la differenziazione e la re-normalizzazione delle cellule staminali utilizzabili nella gestione dei disordini tendinei. La fase conclusiva di questa ricerca potrebbe addirittura supportare l'impiego esclusivo di fattori endogeni specifici per la tenogenesi senza implicare la necessità di un trapianto di cellule staminali. Altro elemento di debolezza nell'ambito delle applicazioni cliniche della terapia cellulare è rappresentato dalla modalità e dalla tempistica di iniezione delle cellule staminali all'interno del tessuto degenerato. Il punto chiave di questa problematica può essere sintetizzato attraverso lo studio condotto da Ann et al. in cui è stata osservata la differente risposta rigenerativa al danno tendineo in rotture parziali di tendini d'Achille umani trattati con scaffolds di collagene, scaffolds di collagene e MSCs e scaffolds di collagene con MSCs pretrattate con il fattore di crescita BMP-12. Esattamente tre settimane dopo l'impianto la più alta formazione di tessuto tendineo rigenerato è stato osservata nell'ultima categoria di tendini trattati con la combinazione delle tre strategie, in cui non solo era stato riscontrato il ripristino strutturale dell'organizzazione delle fibre collagene del tendine, ma anche un aumento dell'espressione dei markers tendineo-specifici quali la sclero-

modulina e il collagene di tipo I. Inoltre, lo studio aveva dimostrato come questi cambiamenti erano nettamente maggiori nei tendini trattati entro 12 ore dall'insorgenza del danno rispetto a quelli in cui il trattamento era stato ritardato nel tempo<sup>14</sup>.

## Conclusione

Le cellule staminali sono delle promettenti candidate per la gestione delle tendinopatie. La terapia cellulare potrebbe rappresentare un'opportunità unica per il trattamento dei difetti tendinei severi offrendo una modifica sostanziale della gestione clinica del paziente affetto con una risoluzione immediata e definitiva del dolore. Tuttavia, le possibili strategie di attacco che prevedono l'uso delle cellule staminali devono ancora essere ottimizzate. L'uso combinato di scaffolds fibrosi che consentano la resilienza meccanica, di sistemi idrogel che garantiscano la corretta diffusione cellulare, di fattori biologici che guidino il processo differenziale, potrebbe costituire una possibile soluzione integrata per un'appropriata gestione della terapia cellulare. Quest'ultima richiede, inoltre, l'affiancamento di criteri di esclusione e inclusione chiaramente definiti. Ogni paziente affetto da disordini tendinei presenta una patologia, uno stadio di malattia, un background genetico e uno stato di invecchiamento specifici. È improbabile che un trattamento standard funzioni efficacemente per tutti i pazienti, soprattutto in considerazione del processo dinamico della malattia e della guarigione dei tendini. In ogni caso, attraverso l'uso di approcci integrati e sistemici basati sulla conoscenza in rapida espansione delle scienze della vita e della tecnologia, in particolare nei settori della medicina rigenerativa e dell'ingegneria tissutale, nel prossimo futuro potrebbero esserci molti più studi clinici sull'uomo e una conseguente maggiore chiarezza delle potenzialità delle cellule staminali nella gestione delle tendinopatie<sup>15</sup>.

## Bibliografia

- 1 Ruzzini L, Longo UG, Rizzello G, et al. *Stem cells and tendinopathy: state of the art from the basic science to clinic application*. Muscles Ligaments Tendons J 2012;2:235-8.
- 2 Maffulli N, Longo UG, Loppini M, et al. *Current treatment options for tendinopathy*. Expert Opin Pharmacother 2010;11:2177-86.
- 3 Longo UG, Ronga M, Maffulli N. *Achilles Tendinopathy*. Sports Med Arthrosc Rev 2018;26:16-30.
- 4 Longo UG, Franceschi F, Ruzzini L, et al. *Light microscopic histology of supraspinatus tendon ruptures*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2007;15:1390-4.
- 5 Ruzzini L, Abbruzzese F, Rainer A, et al. *Characterization of age-related changes of tendon stem cells from adult*

- human tendons*. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014;22:2856-66.
- <sup>6</sup> Longo UG, Loppini M, Berton A, et al. *Stem cells from umbilical cord and placenta for musculoskeletal tissue engineering*. *Curr Stem Cell Res Ther* 2012;7:272-81.
- <sup>7</sup> Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. *Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement*. *Cytotherapy* 2006;8:315-7.
- <sup>8</sup> Leong DJ, Sun HB. *Mesenchymal stem cells in tendon repair and regeneration: basic understanding and translational challenges*. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1383:88-96.
- <sup>9</sup> Longo UG, Rizzello G, Berton A, et al. *Potential of adipose derived stem cells in orthopaedic surgery*. *Curr Stem Cell Res Ther* 2013;8:418-21.
- <sup>10</sup> Gutierrez-Aranda I, Ramos-Mejia V, Bueno C, et al. *Human induced pluripotent stem cells develop teratoma more efficiently and faster than human embryonic stem cells regardless the site of injection*. *Stem Cells* 2010;28:1568-70.
- <sup>11</sup> Zhang J, Wang JH. *The effects of mechanical loading on tendons--an in vivo and in vitro model study*. *PLoS One* 2013;8:e71740.
- <sup>12</sup> Zhang X, Lin YC, Rui YF, et al. *Therapeutic roles of tendon stem/progenitor cells in tendinopathy*. *Stem Cells Int* 2016;2016:4076578.
- <sup>13</sup> Longo UG, Rizzello G, Berton A, et al. *Biological strategies to enhance rotator cuff healing*. *Curr Stem Cell Res Ther* 2013;8:464-70.
- <sup>14</sup> Longo UG, Lamberti A, Rizzello G, et al. *Synthetic augmentation in massive rotator cuff tears*. *Med Sport Sci* 2012;57:168-77.
- <sup>15</sup> Pas HIMF, Moen MH, Haisma HJ, et al. *No evidence for the use of stem cell therapy for tendon disorders: a systematic review*. *Br J Sports Med* 2017;51:996-1002.



G. Peretti<sup>1,2</sup>  
M. Domenicucci<sup>3</sup>  
M. Agnoletto<sup>2</sup>  
L. Mangiavini<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano;  
<sup>2</sup> IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano;  
<sup>3</sup> Scuola di Specializzazione in Ortopedia e Traumatologia, Università degli Studi di Milano

## Nose to knee

### Riassunto

Le lesioni della cartilagine articolare, particolarmente quando di notevoli dimensioni, sono caratterizzate da assenza di rigenerazione spontanea. Se non adeguatamente trattate, quindi, innescano un circolo vizioso degenerativo-infiammatorio che porta allo sviluppo precoce di artrosi. Le attuali opzioni terapeutiche per questo tipo di lesioni non garantiscono risultati clinico-radiologici ottimali, soprattutto nei casi di lesioni ampie, e il tessuto riparativo finale è spesso di scarsa qualità. L'ingegneria tissutale rappresenta un approccio innovativo attraverso cui un tessuto cartilagineo viene prodotto in laboratorio a partire da cellule autologhe. Numerosi studi hanno dimostrato la superiorità dei condrociti nasali rispetto ai condrociti articolari nella rigenerazione della cartilagine ialina e nella risposta a stimoli meccanici e infiammatori, specialmente in pazienti di età avanzata. Secondo i risultati preliminari di uno studio clinico di fase I, l'utilizzo di cartilagine nasale ingegnerizzata per rigenerare lesioni condrali del ginocchio è sicuro, migliora significativamente gli outcome clinici e porta alla formazione di tessuto cartilagineo di ottima qualità a 24 mesi di follow-up. È in corso uno studio clinico di fase II per comparare l'efficacia tra un innesto ad alto livello di maturazione e un innesto più immaturo, che permetterebbe una riduzione dei tempi e dei costi del trattamento.

**Parole chiave:** cartilagine, ingegneria tissutale, ginocchio, condrociti.

### Summary

*In articular cartilage lesions, especially in large defects, there is no spontaneous tissue regeneration. If not properly treated, they trigger a degenerative-inflammatory vicious cycle that leads to the early development of osteoarthritis. The current treatment options for these lesions do not lead to optimal clinical and radiological results, especially in the case of large defects, and the final repair tissue is often of poor quality. Tissue engineering is an innovative approach, where cartilage is manufactured in the laboratory using autologous cells. Many studies have showed the superiority of nasal chondrocytes with respect to articular chondrocytes in the regeneration of hyaline cartilage and in response to mechanical and inflammatory stimuli, especially in elderly patients. Preliminary results of a phase I clinical study showed that the use of engineered nasal cartilage for the regeneration of articular cartilage in the knee joint is safe, significantly improves clinical outcomes and leads to the formation of excellent quality cartilage tissue at 24 months of follow-up. A phase II clinical trial is in progress to compare the efficacy between a mature graft and a more immature graft, which would allow a reduction in treatment time and costs.*

**Key words:** cartilage, tissue engineering, knee, chondrocytes.

Le lesioni della cartilagine articolare diagnosticate ogni anno in Europa e negli Stati Uniti sono circa due milioni <sup>1</sup>; se non adeguatamente trattate, oltre a provocare dolore e limitazione funzionale, esse favoriscono l'insorgenza e la progressione dell'osteoartrite, portando in molti casi alla necessità di impiantare una protesi articolare. Tuttavia, non esiste ancora un trattamento standard, efficace ed universalmente accettato per la loro cura. La rigenerazione del tessuto cartilagineo articolare rimane un obiettivo difficile da raggiungere tramite le attuali opzioni di trattamento; persino le più avanzate terapie cellulari, oltre a presentare notevoli difficoltà tecniche e ampia variabilità dei risultati, non rappresentano un trattamento pienamente soddisfacente. L'utilizzo di condrociti prelevati dall'ambiente articolare, inoltre, non è particolarmente indicato nei soggetti anziani, a causa delle dimostrate proprietà rigenerative età-dipendenti di tali cellule. I condrociti nasali, invece, hanno dimo-

### Indirizzo per la corrispondenza:

#### Giuseppe Peretti

Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy  
Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano, Italy  
via R. Galeazzi, 4  
20161 Milano  
giuseppe.peretti@iol.it

strato di avere capacità condrogeniche più riproducibili e più stabili in relazione all'età<sup>2</sup>; essi inoltre mantengono queste capacità anche in seguito all'espansione cellulare in coltura, motivo per cui una piccola biopsia è sufficiente per ottenere innesti maturi di dimensioni rilevanti. Numerosi studi di ingegneria tissutale hanno dimostrato che i tessuti generati a partire da condrociti nasali mostrano un maggiore contenuto di glicosaminoglicani e di collagene di tipo II (e conseguentemente migliori proprietà meccaniche) rispetto ai tessuti generati a partire da condrociti articolari<sup>3-6</sup>.

Considerata la diversa funzione nativa dei due tipi di cellule, sono stati condotti alcuni esperimenti in vitro per studiare la compatibilità e il comportamento dei condrociti nasali quando sottoposti a stimoli caratteristici dell'ambiente articolare; si è scoperto che essi sono in grado di rispondere a forze meccaniche up-regolando molecole tipiche della lubrificazione articolare<sup>3</sup> e di reagire a stimoli infiammatori (IL-1 $\beta$ ) anche meglio dei condrociti articolari<sup>7</sup>. Un ampio studio in vivo su animali ha dimostrato la loro efficacia nell'acquisire l'identità molecolare dei condrociti articolari in seguito a impianto ortotopico autologo, contribuendo efficacemente alla rigenerazione cartilaginea nelle lesioni condrali<sup>8</sup>.

L'ingegneria tissutale rappresenta un approccio innovativo attraverso cui un tessuto cartilagineo viene prodotto in laboratorio a partire da cellule autologhe.

Innesti basati su condrociti nasali autologhi sono stati efficacemente utilizzati per ricostruire la cartilagine alare del naso in seguito ad asportazione di neoplasie cutanee in pazienti anziani (76-88 anni), ottenendo ottimi outcome estetici e funzionali<sup>9</sup>.

Un recente articolo<sup>10</sup> ha riportato i risultati preliminari di uno studio clinico di fase I sull'utilizzo di cartilagine nasale ingegnerizzata in pazienti di età compresa tra 18 e 55 anni con lesioni condrali traumatiche di III-IV grado ICRS e dimensioni tra 2 e 6 cm<sup>2</sup> nei condili o nella troclea femorale.

Un piccolo prelievo di cartilagine del setto nasale (circa 6 mm di diametro) veniva eseguito dai chirurghi plastici in anestesia locale; nella stessa giornata, venivano prelevati circa 72 ml di sangue venoso. Poi i condrociti nasali, isolati tramite digestione enzimatica del prelievo, venivano espansi in coltura per due settimane in un composto arricchito di siero autologo al 5% e fattori di crescita (FGF2 e TGF $\beta$ 1); a questo punto, le cellule venivano trasferite su una membrana di collagene (Chondro-Gide, Geistlich Pharma AG) e coltivate per ulteriori due settimane. Si procedeva quindi con il secondo tempo chirurgico, in cui, tramite mini-artrotomia del ginocchio, si cruentavano le lesioni condrali e si posizionava la membrana (ridimensionata in base alla misurazione dell'area lesionata) che veniva assicurata con fili di sutura e colla di fibrina. In seguito

all'impianto chirurgico, il ginocchio veniva immobilizzato in estensione per due settimane, al fine di evitare il rischio di mobilizzazione della membrana. I risultati preliminari a 24 mesi sui primi pazienti hanno mostrato assenza di reazioni avverse significative, miglioramento degli score clinici e soggettivi (KOOS e IKDC), buon riempimento delle aree di lesione e ottima qualità del tessuto cartilagineo neofornato, valutato tramite risonanza magnetica con contrasto (MOCART score).

È attualmente in corso in cinque centri (Basilea, Friburgo, Zagabria, Wurzburg e Milano) uno studio clinico di fase II con lo scopo di comparare l'efficacia tra un innesto ad alto livello di maturazione (con proteine specifiche della cartilagine) e un innesto più immaturo (con poche o nessuna proteina specifica della cartilagine). I criteri di inclusione sono simili allo studio di fase I: lesioni cartilaginee sintomatiche di III-IV grado ICRS con dimensioni tra i 2 e gli 8 cm<sup>2</sup> nei condili o nella troclea femorale, in pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni. In seguito al prelievo di cartilagine nasale e sangue venoso, i condrociti vengono espansi per due settimane in coltura e poi depositati sulla matrice di collagene. A questo punto il trattamento viene differenziato in due gruppi: nel primo le cellule rimangono in coltura sulla membrana per soli due giorni (per permettere l'adesione alla matrice), nel secondo invece restano in coltura per due settimane (portando quindi alla formazione di tessuto cartilagineo). Dopodiché il costrutto viene impiantato nel ginocchio e i pazienti vengono seguiti con follow-up a 6 settimane e a 3, 12 e 24 mesi. I risultati di questo studio clinico di fase II ci permetteranno di capire se anche un innesto immaturo, senza la formazione preimpianto di tessuto cartilagineo, possa portare a risultati clinici e radiologici ottimali, garantendo una velocizzazione del processo e una riduzione dei costi complessivi del trattamento.

## Bibliografia

- 1 Hambly K. *Articular cartilage repair for athletes*. SportEx Medicine. 2009;39:17-21.
- 2 Rotter N, Bonassar LJ, Tobias G, et al. *Age dependence of biochemical and biomechanical properties of tissue-engineered human septal cartilage*. Biomaterials 2002;23:3087-94.
- 3 Candrian C, Vonwil D, Barbero A, et al. *Engineered cartilage generated by nasal chondrocytes is responsive to physical forces resembling joint loading*. Arthritis Rheum 2008;58:197-208.
- 4 Farhadi J, Fulco I, Miot S, et al. *Precultivation of engineered human nasal cartilage enhances the mechanical properties relevant for use in facial reconstructive surgery*. Ann Surg 2006;244:978-85.

- <sup>5</sup> Miot S, Woodfield T, Daniels AU, et al. *Effects of scaffold composition and architecture on human nasal chondrocyte redifferentiation and cartilaginous matrix deposition*. *Biomaterials* 2005;26:2479-89.
- <sup>6</sup> Kafienah W, Jakob M, Démariseau O, et al. *Three-dimensional tissue engineering of hyaline cartilage: comparison of adult nasal and articular chondrocytes*. *Tissue Eng* 2002;8:817-26.
- <sup>7</sup> Scotti C, Osmokrovic A, Wolf F, et al. *Response of human engineered cartilage based on articular or nasal chondrocytes to interleukin-1 $\beta$  and low oxygen*. *Tissue Eng Part A* 2012;18:362-72.
- <sup>8</sup> Pelttari K, Pippenger B, Mumme M, et al. *Adult human neural crest-derived cells for articular cartilage repair*. *Sci Transl Med* 2014 27;6(251):251ra119.
- <sup>9</sup> Fulco I, Miot S, Haug MD, et al. *Engineered autologous cartilage tissue for nasal reconstruction after tumour resection: an observational first-in-human trial*. *Lancet* 2014;384(9940):337-46.
- <sup>10</sup> Mumme M, Barbero A, Miot S, et al. *Nasal chondrocyte-based engineered autologous cartilage tissue for repair of articular cartilage defects: an observational first-in-human trial*. *Lancet*. 2016;388(10055):1985-94.

G. Desando  
C. Cavallo  
I. Bartolotti  
B. Grigolo

Laboratorio RAMSES, Dipartimento  
Research & Innovation Technology, IRCCS  
Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy

## Cellule mesenchimali adipose espanse per applicazioni in campo ortopedico

*Adipose-derived expanded mesenchymal cells for orthopedic application*

### Riassunto

Le cellule mesenchimali staminali (MSC) sono state identificate ed isolate da un ampio numero di tessuti adulti, incluso il midollo osseo, il tessuto adiposo ed il cordone ombelicale. Le MSC hanno generato un considerevole interesse clinico dal momento che sono in grado di differenziare in numerosi tessuti (osso, cartilagine e grasso) ma soprattutto hanno mostrato una importante capacità rigenerativa dovuta principalmente alla secrezione di fattori trofici che esercitano potenti effetti immunomodulatori, pro-angiogenici, anti-fibrotici ed anti-infiammatori. Questi fattori vengono rilasciati come molecole solubili o trasportati da vescicole extracellulari (ECVs) piccole strutture racchiuse in un doppio strato fosfolipidico, che trasportano molti componenti citoplasmatici. Le cellule mesenchimali isolate da tessuto adiposo ed espanse in vitro (ASC) sono una popolazione cellulare molto interessante ed alternativa a quelle ottenute da midollo che con queste ultime condividono molte proprietà. Esse però vengono ottenute più facilmente tramite liposuzione e la loro percentuale è superiore a quella delle MSC. Il potenziale rigenerativo delle cellule ASC ha ottenuto un ampio riconoscimento in numerose patologie dell'apparato muscoloscheletrico compreso l'osteoartrite (OA). Studi preclinici e clinici per il trattamento dell'OA basati sull'utilizzo delle ASC, hanno riportato dati incoraggianti e la dimostrazione che queste ultime sono in grado di modulare i processi degenerativi alla base della patologia con risultati soddisfacenti nei pazienti trattati.

**Parole chiave:** MSC, ASC, OA

### Summary

*Human mesenchymal stem cells (MSC) have been identified in and can be isolated from a large number of adult tissues, including bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood. MSC have generated considerable medical interest since they have the potential to differentiate into numerous tissues (bone, cartilage, and fat). Recent observations have shown that they also have tissue-regenerative properties, mainly via secretion of bioactive trophic factors that exert potent immunomodulatory, proangiogenic, anti-apoptotic, anti-fibrotic, and anti-inflammatory effects. Trophic effectors are released as soluble molecules or carried by extracellular vesicles (ECVs); and begin with small structures enclosed in a phospholipid bilayer, carrying many cytoplasmic components. Expanded adipose-derived stromal cells (ASC) are an interesting alternative source that share many properties with MSC (7,24,25). They can be more easily collected by liposuction, and their proportion is several orders of magnitude higher than that of MSC. The repair potential of ASC obtained a wide translational significance in a range of musculoskeletal diseases including osteoarthritis (OA). Findings from preclinical and clinical studies for OA care, based on the use of ASC, reported encouraging results in modulating degenerative processes underpinning this illness and satisfactory outcomes in treated patients.*

**Key words:** MSC, ASC, OA

### Introduzione

L'ingegneria tissutale è il settore terapeutico interdisciplinare che si pone l'obiettivo di soddisfare le esigenze mediche legate a tessuti e organi ricreandoli, ingegnerizzando o favorendone la riparazione, ristabilendo, ricreando o migliorando, quindi, le loro originarie funzioni biologiche<sup>1,2</sup>. Esso è basato sulla combinazione di cellule, biomateriali e fattori di crescita e la scelta accurata di questi è alla base del suo successo. Le cellule, in particolare, svolgono un ruolo di notevole importanza e l'u-

**Indirizzo per la corrispondenza:**  
Brunella Grigolo  
brunella.grigolo@ior.it

utilizzo di cellule mesenchimali stromali (MSC) sta offrendo la possibilità di trattare contemporaneamente lesioni ossee e cartilaginee. Le MSC sono cellule multipotenti, presenti in diversi tessuti quali midollo osseo, tessuto adiposo, tessuto connettivo, placenta, sangue cordonale, sinovia etc.<sup>3</sup>. La Società Internazionale per la Terapia Cellulare (ISCT) ha stabilito dei criteri per l'identificazione delle MSC: i) adesione alla plastica di colonie di cellule fibroblastoidi (Colony Forming Unit-Fibroblast CFU-F); ii) positività per i marcatori di superficie CD73, CD90, CD105 e negatività per CD14, CD34, CD45 e HLA-DR; iii) capacità di differenziazione *in vitro* verso la linea osteogenica, condrogenica ed adipogenica<sup>4</sup>.

Tuttavia, insieme alla capacità differenziativa un aspetto sicuramente importante è relativo al fatto che la loro efficacia terapeutica sembra essere indipendente dal loro *engraftment* in quanto può essere mediata dal rilascio di fattori trofici e immunomodulatori<sup>5</sup>. Per questo motivo, l'attenzione dei ricercatori si è rivolta verso il ruolo paracrina delle MSC le quali, una volta raggiunto il sito di lesione, sarebbero in grado di rilasciare fattori solubili dotati di azione immunosoppressoria e antinfiammatoria che possono limitare l'entità del danno per migliorare la guarigione dei tessuti<sup>6,7</sup>. L'azione paracrina delle MSC non è limitata tuttavia solamente al rilascio di fattori solubili, ma anche alla capacità di produrre vescicole extracellulari (ECV), piccole particelle racchiuse in un doppio strato fosfolipidico e contenenti proteine, lipidi, DNA, mRNA e micro RNA che possano mediare il cross-talk intercellulare sia in condizioni normali che patologiche<sup>8,9</sup>.

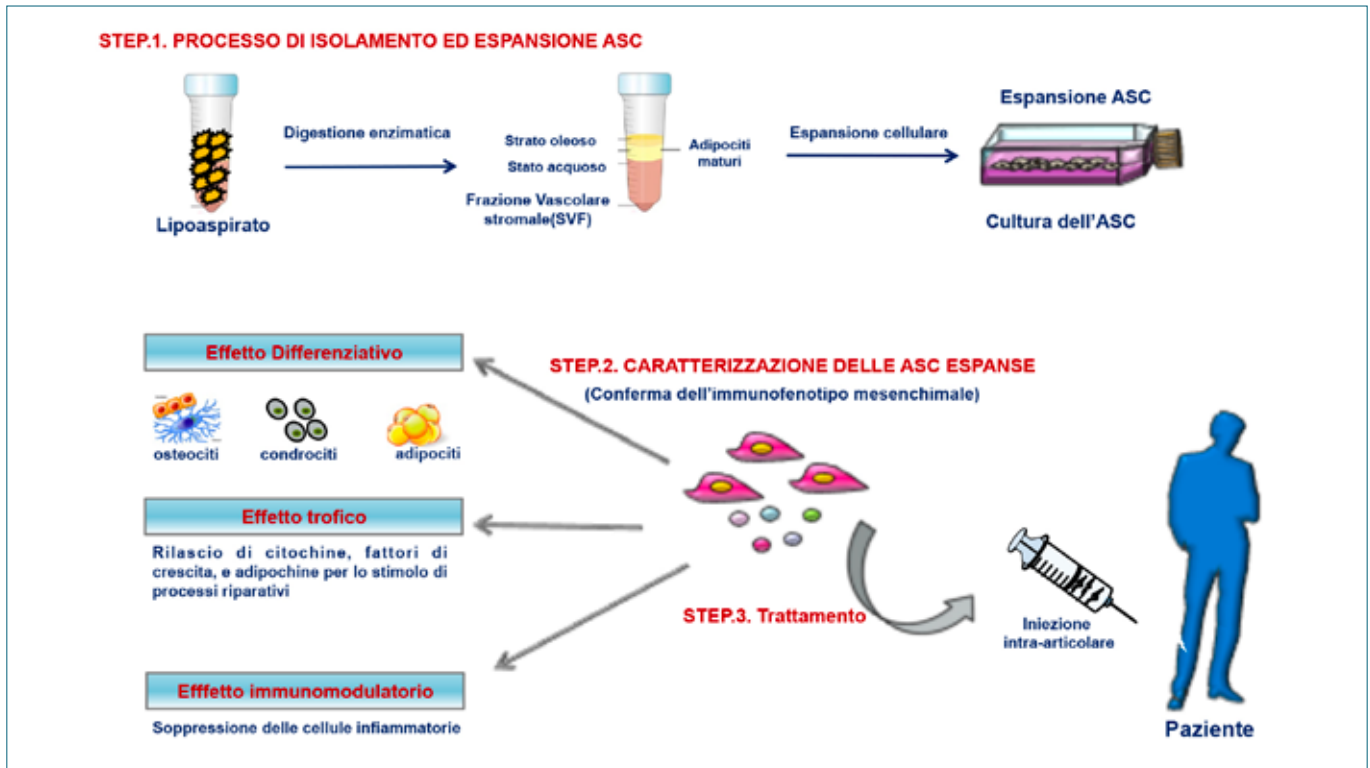
Le MSC del midollo osseo rappresentano ad oggi una delle fonti maggiormente studiate e caratterizzate<sup>10</sup>, tuttavia l'impiego del tessuto adiposo recentemente ha destato molto interesse in quanto presenta una percentuale maggiore di progenitori ed il prelievo è basato su una procedura meno invasiva<sup>11</sup>. Le MSC sono ottenute dal tessuto adiposo o lipoaspirato mediante digestione enzimatica con collagenasi e successiva centrifugazione ottenendo la frazione vascolare stromale (SVF), che rappresenta una miscela eterogenea di cellule endoteliali, monociti, linfociti, cellule mieloidi, periciti, pre-adipociti e MSC. L'espansione in coltura dell'SVF mediante adesione su plastica si traduce in una popolazione più omogenea con caratteristiche analoghe alle MSC e vengono definite come "cellule staminali derivate da tessuto adiposo" (ASC)<sup>12</sup>.

Le ASC sono state identificate nei primi anni 2000<sup>13</sup>. Sono cellule che originano nello strato embrionale mesodermico e presentano proprietà simili alle MSC derivate dal midollo osseo quali la morfologia simil-fibroblastica, l'immunofenotipo, la capacità di formare colonie e di differenziare verso le linee adipogeniche, osteogeniche e condrogeniche in presenza di specifici fattori di crescita (Fig. 1).

Tuttavia, anche le caratteristiche delle ASC ed in generale la capacità proliferativa e differenziativa possono essere influenzate da vari fattori, come l'età, il sesso o l'indice di massa corporea del donatore di tessuto adiposo<sup>14</sup>. È stato inoltre osservato che le ASC del tessuto adiposo sottocutaneo presentano una superiore capacità proliferativa ed adipogenica rispetto alle ASC di origine viscerale<sup>15</sup>. È interessante notare che le ASC derivate da soggetti obesi e diabetici mostrano una ridotta capacità di immunomodulazione, suggerendo che il microambiente locale del tessuto donatore influisce sulle loro funzioni anti-infiammatorie. Oltre ai fattori biologici, la tecnica chirurgica utilizzata come l'addominoplastica, la liposuzione e l'uso di dispositivi specifici, può avere un effetto sulla popolazione cellulare selezionata. Tuttavia, le ASC ottenute mediante i sopra-citati metodi hanno mostrato una vitalità e una capacità di differenziazione equivalenti.

## Utilizzo clinico delle ASC

Grazie alle caratteristiche ed ai dati incoraggianti ottenuti da studi pre-clinici *in vitro* e su modelli animali, l'uso di ASC per diverse applicazioni clinico-terapeutiche è notevolmente cresciuto e molti studi sono attualmente in corso. Una recente review<sup>16</sup> indica un totale di 244 studi clinici registrati nel database <http://www.clinicaltrials.gov> nel settembre 2018 effettuati con lo scopo di valutare il potenziale delle ASC per il trattamento di varie malattie con un incremento negli ultimi 10 anni del 25%. Tuttavia, la maggior parte degli studi clinici registrati sono ancora in fase I e solo cinque sono le terapie a base cellulare che possiedono un'autorizzazione di marketing nell'Unione europea. Una delle più comuni applicazioni di terapia cellulare con le ASC è stato il trattamento di patologie articolari quali l'osteoartrite (OA)<sup>17</sup>. L'attività biologica delle ASC è quella di stimolare le cellule della cartilagine a riparare i difetti attraverso la secrezione di fattori di crescita, anti-infiammatori, immunomodulatori ed anti-apoptotici. Inoltre, le ASC contribuirebbero a prevenire la degradazione della cartilagine articolare durante l'OA mediante l'inibizione della secrezione di fattori catabolici ed infiammatori da parte dei sinoviociti e dei condrociti. Diversi Autori hanno dimostrato come l'ambiente infiammatorio sia un parametro importante da considerare, dal momento che sembrerebbe influenzare il comportamento delle ASC aumentando il potenziale immunosoppressivo. Questo aspetto pone l'attenzione sulle molecole secrete dalle ASC, che hanno importanti implicazioni nel trattamento di patologie a carattere infiammatorio. In virtù di tali considerazioni, alcuni ricercatori hanno dimostrato come un'iniezione intra-articolare di ASC sia in grado di impedire l'insorgenza di OA indotta da collagenasi in un modello murino, con ap-



**Figura 1.** Rappresentazione schematica delle diverse fasi per l'ottenimento delle ASC per il trattamento intra-articolare del paziente. **Step 1.** Ottenimento della frazione vascolare stromale mediante digestione enzimatica del lipoaspirato ed isolamento ed espansione delle ASC in coltura. **Step 2.** Caratterizzazione fenotipica e funzionale delle ASC. **Step 3.** Iniezione intra-articolare di ASC per il trattamento dell'OA.

prezzabile riduzione di sinovite e di formazione di osteofiti e della degenerazione del tessuto cartilagineo<sup>5</sup>. Inoltre in uno studio condotto nel nostro laboratorio abbiamo dimostrato come l'iniezione intra-articolare di 2 o 6 milioni di ASC autologhe abbia avuto effetti condroprotettivi in un modello di OA indotta chirurgicamente mediante resezione del legamento crociato anteriore nel coniglio<sup>18</sup>.

Il nostro Istituto ha partecipato ad un Progetto Europeo per valutare la sicurezza di una terapia intra-articolare di cellule stromali da tessuto adiposo in pazienti con OA del ginocchio con endpoint secondario la valutazione dell'efficacia clinica<sup>19</sup>. Quest'ultima è stata dimostrata in uno studio di fase I, tramite l'osservazione di 18 pazienti con una forma sintomatica e severa di OA, trattati in Francia ed in Germania dall'Aprile 2012 al Dicembre 2013, con una singola iniezione intra-articolare di ASC. Lo studio prevedeva tre coorti consecutive di pazienti (6 pazienti ciascuna) con dosi scalari di cellule: basse dosi ( $2 \times 10^6$  cellule), medie dosi ( $10 \times 10^6$  cellule) ed alte dosi ( $50 \times 10^6$ ).

L'outcome primario è stata la valutazione della sicurezza tramite la registrazione di eventi avversi durante lo studio,

ed i parametri secondari sono stati il dolore e le sottoscale funzionali dell'Arthritis Index delle Università del Western Ontario e McMaster. Dopo 6 mesi di follow-up, la procedura è risultata sicura e non sono stati segnalati eventi avversi gravi. Quattro pazienti hanno avuto dolore al ginocchio transitorio e gonfiore dopo iniezione locale. È interessante notare che i pazienti trattati con ASC a basso dosaggio hanno registrato miglioramenti significativi nei livelli di dolore e funzionalità rispetto al basale. I dati suggeriscono che l'iniezione intra-articolare di ASC possa essere un'alternativa terapeutica per il trattamento di pazienti con OA severa al ginocchio.

Uno studio di fase II b in doppio cieco controllato con placebo è stato recentemente avviato per valutare l'efficacia clinica.

## Conclusioni

L'uso di cellule staminali derivate dal tessuto adiposo ha mostrato risultati promettenti come strategia terapeutica per alcune patologie dell'apparato muscolo scheletrico

quali l'osteoartrite. Tuttavia, molti aspetti quali la sicurezza a lungo termine, la durata del loro effetto, la concentrazione necessaria per ottenere l'effetto clinico e l'assenza di una procedura univoca di isolamento devono essere ancora chiariti.

## Bibliografia

- 1 Mao AS and Mooney DJ. *Regenerative medicine: current therapies and future directions*. PNAS 2015;112:14452-9.
- 2 Gurtner GC, Chapman MA. *Regenerative Medicine: charting a new course in wound healing*. Adv Wound Care 2016;1:314-28.
- 3 Kuçi S, Kuçi Z, Latifi-Pupovci H, et al. *Adult stem cells as an alternative source of multipotential (pluripotential) cells in regenerative medicine*. Curr Stem Cell Res Ther 2009;4:107-17.
- 4 Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. *Multiline-age potential of adult human mesenchymal stem cells*. Science 1999;284:143-7.
- 5 ter Huurne M, Schelbergen R, Blattes R, et al. *Antiinflammatory and chondroprotective effects of intraarticular injection of adipose-derived stem cells in experimental osteoarthritis*. Arthritis Rheum 2012;64:3604-13.
- 6 Ryan A, Murphy M, Barry F. *Mesenchymal stem/stromal cell therapy*. In Atkinson K (ed.). *The biology and therapeutic application of mesenchymal cells*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell 2017, pp. 426-40.
- 7 Aggarwal S, Pittenger MF. *Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses*. Blood 2005;105:1815-22.
- 8 Lai R, Arslan C, Lee F, et al. *Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury*. Stem Cell Res 2010;4:214-22.
- 9 Balaphas A, Meyer J, Sadoul R, et al. *Extracellular vesicles: future diagnostic and therapeutic tools for liver disease and regeneration*. Liver Int 2019. doi: 10.1111/liv.14189.
- 10 Friedenstein AJ, Chailakhjan RK, Lalykina KS. *The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells*. Cell Tissue Kinet 1970;3:393-403.
- 11 Palumbo PF, Lombardi G, Siragusa MG, et al. *Methods of isolation, characterization and expansion of human adipose-derived stem cells (ASC): an overview*. Int J Mol Sci 2018;19(7).
- 12 Zuk PA, Zhu M, Ashjian P, et al. *Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells*. Mol Biol Cell 2002;13:4279-95.
- 13 Murphy J, Fink D, Hunziker E, et al. *Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis*. Arthritis Rheum 2003;48:3464-74.
- 14 Choudhery MS, Badowski M, Muise A, et al. *Donor age negatively impacts adipose tissue-derived mesenchymal stem cell expansion and differentiation*. J Transl Med 2014;12:8.
- 15 Baglioni S, Cantini G, Poli G, et al. *Functional differences in visceral and subcutaneous fat pads originate from differences in the adipose stem cell*. PLoS One 2012;7:e36569.
- 16 Patrikoski M, Mannerström B, Miettinen S. *Perspectives for clinical translation of adipose stromal/stem cells*. Stem Cells Int 2019. doi.org/10.1155/2019/5858247.
- 17 Pers YM, Jorgensen C. *Adipose derived stem cells for regenerative therapy in osteoarticular diseases*. Horm Mol Biol Clin Investig 2016;28:113-20.
- 18 Desando G, Cavallo C, Sartoni F, et al. *Intra-articular delivery of adipose derived stromal cells attenuates osteoarthritis progression in an experimental rabbit model*. Arthritis Res Ther 2013;29:R22.
- 19 Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, et al.; ADIPOA Consortium. *Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase I dose-escalation trial*. Stem Cells Transl Med 2016;5:847-56.

A. Marmotti<sup>1</sup>  
G. Peretti<sup>2,3</sup>  
S. Mattia<sup>1</sup>  
L. Mangiavini<sup>2,3</sup>  
E. Bellato<sup>1</sup>  
L. de Girolamo<sup>2</sup>  
M. Viganò<sup>2</sup>  
G. Agati<sup>1</sup>  
E. Ragni<sup>2</sup>  
P. De Luca<sup>2</sup>  
F. Castoldi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> University of Turin, Department of Orthopaedics and Traumatology, Turin, Italy; <sup>2</sup> IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milan, Italy; <sup>3</sup> Department of Biomedical Sciences for Health, University of Milan, Milan, Italy

**Indirizzo per la corrispondenza:**

**Antonio Marmotti**

Department of Orthopaedics and Traumatology, University of Turin, Turin, Italy; San Luigi Gonzaga Hospital, Regione Gonzole 10, 10043 Orbassano, Turin, Italy

[antonio.marmotti@inwind.it](mailto:antonio.marmotti@inwind.it)

# Secretoma

## Secretome

### Riassunto

Il secretoma è il linguaggio attraverso il quale le cellule staminali mesenchimali interagiscono con l'ambiente circostante e promuovono i processi rigenerativi. È formato da fattori solubili, microvescicole e esosomi contenenti proteine bioattive e miRNA e ha un ruolo antiapoptotico, proliferativo, anti-fibrotico, anti-infiammatorio, trofico nei confronti delle cellule residenti e anti-ipertrofico nei confronti dei condrociti articolari. Studi in vitro e in vivo su modelli preclinici testimoniano la percorribilità di questo orizzonte terapeutico per migliorare la riparazione e la rigenerazione di osso, tendine e cartilagine.

**Parole chiave:** cellule staminali, miRNA, esosomi, microvescicole, osso, cartilagine

### Summary

*Secretome is the language of stem cells. By means of the secretome, mesenchymal stem cells, interact with the surrounding microenvironment and, thus, they are able to promote regenerative and healing processes. Secretome is a collective term for all the secreted proteins and the exosome and microvesicles both containing bioactive proteins and miRNA. It has an anti-apoptotic, proliferative, anti-fibrotic, anti-inflammatory and trophic role towards the resident cells, and it has even an anti-hypertrophic role towards articular chondrocytes. In vitro and in vivo studies continue to show the feasibility of "secretome paracrine therapy" to improve the repair and the regeneration of bone, cartilage and tendons.*

**Key words:** stem cells, miRNA, exosomes, microvesicles, bone, cartilage

Il nostro mondo è fatto di parole. L'evoluzione tecnologica ha trasformato il concetto di "ricchezza" dal possesso della terra e dei beni materiali (epoca pre-industriale e industriale) nell'attuale concetto di "possesso di informazioni" (il 21esimo secolo), come suggerisce il filosofo contemporaneo Yuval Noah Harari<sup>1</sup>. La "parola" quindi, nell'intrinseco concetto di "informazione", è diventata per l'uomo moderno l'elemento determinante. E questo principio rimanda ad uno dei fondamenti del pensiero umano, scritto circa 2000 anni orsono, che inizia svelando che "Ἐν ἀρχῇ ἦν ὁ λόγος"<sup>2</sup>, anticipando perfettamente questa evoluzione e svelando che il principio del nostro mondo è basato sulla "parola". E sulla parola scritta e trasmessa la nostra storia ha ottenuto conquiste incredibili, come le vette della poesia di Montale o Eliot, in cui la parola costruisce un ponte sull'"oltre" che circonda la mera dimensione terrena, o come le profondità delle parole degli scritti di Jung, che hanno dispiegato l'anima e l'ombra dell'uomo permettendo di comprendere la nostra essenza. La parola è in grado di risanarci liberando energie nuove. La parola ci modifica e ci rende diversi, ci "guarisce" penetrando nel nostro interno e, a suo modo ci "differenzia" in altro.

Ma questo non fa parte solo della nostra dimensione. Anche nella dimensione cellulare c'è un riflesso perfetto di questo principio. Gli elementi cellulari deputati alla ricostruzione, le cellule mesenchimali, "guariscono" le lesioni mediante "parole" contenute in un linguaggio che si chiama "secretoma". Questo concetto è alla base della "matrice operativa" sottostante i principali processi di riparazione muscoloscheletrici e i ricercatori lo avevano già intuito da tempo, osservando come le cellule mesenchimali (MSC) iniettate in articolazione in modelli preclinici scomparivano dopo breve tempo, ma lasciavano dietro di sé un terreno diverso, in cui



le lesioni sperimentalmente create dai ricercatori miglioravano in senso anabolico. Il modello di artrosi su capra (mediante sezione del legamento crociato anteriore) ideato dal gruppo di Hunziker<sup>3</sup> aveva svelato proprio questo concetto riparativo: condroprotezione e riparazione meniscali erano state osservate a discapito della presenza a lungo termine di MSC nella cartilagine (era stata osservata solo la presenza di sporadiche MSC residue nel tessuto sinoviale e nel "fat pad"). Qualcosa, oltre la mera presenza delle MSC, conduceva alla riparazione tissutale. Ciò che mediava la riparazione era la secrezione paracrina di fattori (proteine, miRNA) che, come "parole", modificavano gli elementi cellulari presenti in situ. Queste "parole" delle MSC sono contenute in "frasi di lunghezze diverse" chiamate microvescicole (di dimensioni da 100 a 1000 nm) e esosomi (40-100 nm), che sono come "sacchetti" di proteine e miRNA che gemmano dalla membrana delle MSC e si dirigono verso gli elementi cellulari vicini modificandone il comportamento. Il complesso delle vescicole dei fattori proteici secreti dalle MSC formano un "linguaggio" chiamato "secretoma". Così, attraverso questa interazione denominata "cross-talk", le MSC possono cambiare il corso della guarigione dei tessuti muscoloscheletrici, come ha dimostrato il gruppo di Saris<sup>4</sup> recentemente, in un modello in vitro in cui condrociti di pazienti artrosici venivano messi in contatto con vescicole (prevalentemente esosomi) derivate da MSC da midollo osseo di donatore sano. Il risultato era, nei condrociti, l'inibizione del pathway del NFκB (effetto anti-infiammatorio) e lo stimolo alla espressione di SOX9 e alla produzione di collagene tipo 2 e proteoglicani, nonché alla proliferazione dei condrociti stessi. Dietro tutto questo, un ruolo fondamentale risiede nei miRNA (microRNA)<sup>5</sup> contenuti nelle vescicole; i miRNA sono sequenze non codificanti di RNA (18-24 nucleotidi) che interagiscono a livello post-trascrizionale sia con l'estremità 3 (regione non tradotta o UTR "untranslated region") di un mRNA (RNA messaggero) bersaglio scatenandone la degradazione e, di conseguenza, "silenzandolo", sia con regioni del DNA promoters di geni regolando così la trascrizione di geni bersaglio<sup>6-8</sup>. È facile immaginare come elementi molecolari come i miRNA, pur avendo in vivo, liberati dalle microvescicole, un'emivita di 200 ore circa, costituiscano un elemento chiave nella comunicazione intercellulare inserendosi nel livello di regolazione cellulare non-genetica (o post-genetica o epigenetica). Più di 150 miRNA differenti sono contenuti negli esosomi delle MSC e i loro effetti sono i più differenti, dall'azione procondrogenica nei confronti di MSC residenti mediante inibizione della catena di segnale della protein kinase A (PKA) (miR-23b), alla inibizione della espressione di proteinasi della matrice cellulare normalmente iper-esprese nei condrociti artrosici (miR-125b and miR-320)<sup>9</sup>.

Nel suo complesso, il secretoma delle MSC esercita un ruolo multifacettato nei confronti dei processi lesionali muscoloscheletrici: antiapoptotico, proliferativo, anti-fibrotico, anti-infiammatorio, trofico nei confronti delle cellule residenti, anti-ipertrofico nei confronti dei condrociti articolari. Alcuni di questi meccanismi in vitro sono già stati esplorati con precisione. L'effetto proliferativo su condrociti artrosici di ratto è stato osservato in presenza di esosomi di MSC e correlato alla secrezione di una sequenza di RNA chiamata KLF3-AS1 (KLF3 Antisense RNA 1, una sequenza non codificante di RNA che attenua gli effetti del mi-RNA miR-206 e facilitando l'espressione di altre proteine coinvolte nel segnale proliferativo quali la G-protein-coupled receptor kinase interacting protein-1 (GIT1)<sup>10</sup>. Su condrociti osteoartrosici umani (derivati da biopsie cartilaginee durante impianto di protesi d'anca), il secretoma di MSC da tessuto adiposo di donatori sani ha indotto la riduzione del fenotipo ipertrofico ottenuto con stimolazione mediante TNFα (Tumor necrosis factor-alpha)<sup>11</sup>. Esosomi derivati da MSC del fat pad intrarticolare (il corpo di Hoffa), soprattutto per la presenza negli esosomi del mi-RNA miR-100-5p, sono in grado di esercitare un effetto anabolico nei confronti di condrociti di topo attraverso l'aumento dei processi autofagici mediante inibizione della catena di segnali promossa dalla proteina mTOR (mammalian target of rapamycin o FK506-binding protein 12-rapamycin-associated protein 1 o FRAP1)<sup>12</sup>. mTOR è, infatti, una serina/treonina chinasi coinvolta nella catena di eventi che determinano i processi autofagici attraverso i quali le cellule eliminano le molecole e gli organelli "inutili", che altrimenti ostacolerebbero il regolare metabolismo cellulare; l'inibizione della catena di mTOR aumenta nei condrociti i processi autofagici e ne migliora di conseguenza il metabolismo. Tale concetto di aumento dei processi autofagici da parte del secretoma è stato recentemente confermato dal modello preclinico di Chen et al di artrosi sul ratto (mediante sezione del legamento crociato anteriore) trattata mediante l'iniezione intrarticolare diretta di secretoma di MSC<sup>13</sup>. La riduzione di tali processi autofagici è peraltro da tempo correlata con la senescenza cellulare e lo sviluppo dell'artrosi<sup>14</sup>. L'effetto anti-infiammatorio (e immunosoppressivo), che riduce i processi infiammatori sinoviali della artrosi, è stato, invece, associato alla presenza nel secretoma della MSC di prostaglandina-E2 (PGE2)<sup>15</sup>, che riduce la proliferazione dei linfociti T, stimola la secrezione da parte dei macrofagi di IL-10 e induce lo "switch" dei macrofagi sinoviali dal fenotipo pro-infiammatorio M1 al fenotipo antiinfiammatorio M2 coinvolto nel rimodellamento tissutale<sup>16</sup>. La riprogrammazione macrofagica da M1 a M2 (o polarizzazione macrofagica M2 "M2 macrophage polarization"), peraltro, ha un ruolo positivo non trascurabile nei processi riparativi, come recentemente mostrato

da Lu et al riguardo all'integrazione tendine-osso in un modello preclinico di ratto<sup>17</sup>, e potrebbe essere uno degli elementi alla base della azione anabolica delle cellule monocitarie da sangue periferico (Peripheral Blood Mononuclear Cells PBMC) attualmente in studio come alternative di trattamento riparativo delle lesioni cartilaginee.

E se tutto questo può sembrare un "equilibrio" di stretto appannaggio laboratoristico, alcuni recentissimi lavori della letteratura ci mostrano come invece sia già una realtà preclinica. Stella Cosenza e il suo gruppo, nel 2016 al congresso ICRS di Salerno e nel 2017 hanno mostrato l'efficacia delle microvescicole e degli esosomi derivati da MSC di midollo osseo murino in un modello preclinico di artrosi collagenasi indotta nel topo con risultati istologici a 42 gg impressionanti (e assoluta sovrapposibilità dei risultati usando microvescicole o esosomi o le stesse MSC)<sup>18</sup>. Il gruppo di Singapore di Toh ha dimostrato come esosomi da MSC embrionarie ripetutamente iniettati (1 iniezione per 12 settimane) nel ginocchio di ratti adulti sono in grado di indurre la riparazione di lesioni osteocondrali nella troclea, e, in un modello simile sul coniglio, Liu et al hanno osservato la riparazione di lesioni osteocondrali mediante applicazione in situ di uno "scaffold di esosomi" costituito da un idrogel fotoindotto e da esosomi estratti da MSC di derivazione da induced pluripotent stem cells (iPS)<sup>19</sup>. In altri ambiti, e in un "setting" tutto europeo, il gruppo di Salgado in Portogallo sta coinvolgendo il secretoma come promotore nella riparazione della cuffia dei rotatori e anche in questo caso i risultati sono affascinanti. In un ambito così complesso come l'interazione tendine osso e il trofismo dei muscoli extrarotatori, nel loro modello di lesione della cuffia (sezione del tendine sopraspinato e sottospinato) nel ratto, l'iniezione locale (all'interno dei muscoli sopraspinato e sottospinato) di secretoma di MSC umane da midollo osseo ha ridotto significativamente l'atrofia muscolare a 8 settimane<sup>20</sup>. Ma la loro storia non si è fermata qui; in un secondo lavoro hanno mostrato che: i) il secretoma umano da MSC di midollo osseo ha esercitato in vitro un effetto trofico nei confronti dei tenociti umani prelevati da tendine del capo lungo del bicipite; ii) la stessa popolazione tenocitaria, "primarizzata" (precondizionata) da secretoma dopo 21 giorni di coltura e inserita "in vivo" in uno scaffold di keratina all'interno della lesione della cuffia del ratto, ha ottenuto dopo 16 settimane una rigenerazione dell'entese straordinariamente migliore di quella ottenibile con lo scaffold acellulato<sup>21</sup>. Anche dal versante "osso" le notizie sono incoraggianti; sia nei confronti di modelli di osteonecrosi steroide-indotta nel coniglio, sia in modelli di difetti ossei cranici e fratture del femore nel ratto, la somministrazione del secretoma (endovena o locale a seconda del modello preclinico), ha migliorato l'osteogenesi in sede di lesione<sup>22 23</sup>.

Esiste però ancora un orizzonte più grande. Spingendosi ancora più oltre, gruppi diversi di ricerca stanno esplorando le possibilità di "modificare" il secretoma delle MSC per renderlo ancora più efficace nel trattare le lesioni dell'apparato muscoloscheletrico. È il concetto del "boosting" del secretoma, cioè di pre-trattare le MSC in coltura attraverso modalità differenti rendendole capaci di produrre un secretoma ancora più ricco di elementi favorevoli la guarigione delle lesioni ossee e cartilaginee. È il "next level" della terapia paracrina, e pionieri in questa strada sono, tra gli altri, i gruppi di ricerca cinese di Zhang e Kang. Il gruppo di Zhang<sup>24</sup> ha transfettato MSC da tessuto sinoviale umano con miR-140-5p e ha iniettato (4 iniezioni, una alla settimana) il secretoma derivato da queste cellule in ginocchia di ratto dopo sezione del legamento crociato anteriore, ottenendo un effetto condroprotettivo molto migliore rispetto all'iniezione del secretoma non modificato. Kang e il suo team<sup>25</sup> hanno invece modificato il secretoma di MSC da midollo osseo umano transfettate per over-esprimere miR-92a-3p e, in un modello di osteoartrosi collagenasi-indotta nel topo, hanno ottenuto a 28 giorni, dopo 3 iniezioni (una alla settimana), risultati istologici a dir poco affascinanti.

E se questo ultimo orizzonte sembra ai nostri occhi clinici irrealizzabile, basta guardare cosa sta avvenendo in altri ambiti specialistici per rimanere davvero senza parole. In ambito neurologico, sta per iniziare in Iran (presso la famosa Isfahan University of Medical Sciences) un trial in cui il secretoma di MSC allogeneiche che over-esprimono miR-124 viene somministrato endovena (in modo randomizzato versus placebo) in pazienti con eventi ischemici cerebrali acuti un mese dopo l'evento ischemico, nell'ottica di ottenere un miglioramento nel recupero della disabilità<sup>26</sup>. A questo punto, sceglieremo le MSC o il loro secretoma per fare la differenza nelle future terapie ricostruttive muscoloscheletriche?

## Bibliografia

- 1 Yuval Noah Harari. 21 Lessons for the 21<sup>st</sup> Century. Wikipedia 2019.
- 2 Prologo del Vangelo secondo Giovanni. Wikipedia 2019.
- 3 Murphy JM, Fink DJ, Hunziker EB, et al. *Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis*. Arthritis Rheum 2003;48:3464-74. <https://doi.org/10.1002/art.11365>.
- 4 Vonk LA, van Dooremalen SFJ, Liv N, et al. *Mesenchymal stromal/stem cell-derived extracellular vesicles promote human cartilage regeneration in vitro*. Theranostics 2018;8:906-20. <https://doi.org/10.7150/thno.20746>.
- 5 microRNA. Wikipedia 2019.
- 6 Dharap A, Pokrzywa C, Murali S, et al. *MicroRNA miR-324-3p induces promoter-mediated expression of RelA gene*.

- PloS One 2013;8:e79467. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079467>.
- 7 O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, et al. *Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation*. *Front Endocrinol* 2018;9:402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>.
  - 8 Ragni E, De Luca P, Marmotti A, et al. *miR-26a-5p is a stable reference gene for miRNA studies in chondrocytes from developing human cartilage*. *Cells* 2019;8. <https://doi.org/10.3390/cells8060631>.
  - 9 Toh WS, Lai RC, Hui JHP, et al. *MSC exosome as a cell-free MSC therapy for cartilage regeneration: Implications for osteoarthritis treatment*. *Semin Cell Dev Biol* 2017;67:56-64. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.11.008>.
  - 10 Liu Y, Lin L, Zou R, et al. *MSC-derived exosomes promote proliferation and inhibit apoptosis of chondrocytes via lncRNA-KLF3-AS1/miR-206/GIT1 axis in osteoarthritis*. *Cell Cycle Georget Tex* 2018;17:2411-22. <https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1526603>.
  - 11 Niada S, Giannasi C, Gomasasca M, et al. *Adipose-derived stromal cell secretome reduces TNF $\alpha$ -induced hypertrophy and catabolic markers in primary human articular chondrocytes*. *Stem Cell Res* 2019;38:101463. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2019.101463>.
  - 12 Wu J, Kuang L, Chen C, et al. *miR-100-5p-abundant exosomes derived from infrapatellar fat pad MSCs protect articular cartilage and ameliorate gait abnormalities via inhibition of mTOR in osteoarthritis*. *Biomaterials* 2019;206:87-100. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.03.022>.
  - 13 Chen W, Sun Y, Gu X, et al. *Conditioned medium of mesenchymal stem cells delays osteoarthritis progression in a rat model by protecting subchondral bone, maintaining matrix homeostasis, and enhancing autophagy*. *J Tissue Eng Regen Med* 2019;13:1618-28. <https://doi.org/10.1002/term.2916>.
  - 14 Caramés B, Taniguchi N, Otsuki S, et al. *Autophagy is a protective mechanism in normal cartilage, and its aging-related loss is linked with cell death and osteoarthritis*. *Arthritis Rheum* 2010;62:791-801. <https://doi.org/10.1002/art.27305>.
  - 15 Mancuso P, Raman S, Glynn A, et al. *Mesenchymal stem cell therapy for osteoarthritis: the critical role of the cell secretome*. *Front Bioeng Biotechnol* 2019;7:9. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00009>.
  - 16 Manfredini C, Paoletta F, Gabusi E, et al. *Adipose stromal cells mediated switching of the pro-inflammatory profile of M1-like macrophages is facilitated by PGE2: in vitro evaluation*. *Osteoarthritis Cartilage* 2017;25:1161-71. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.01.011>.
  - 17 Lu J, Chamberlain CS, Ji M-L, et al. *Tendon-to-bone healing in a rat extra-articular bone tunnel model: a comparison of fresh autologous bone marrow and bone marrow-derived mesenchymal stem cells*. *Am J Sports Med* 2019;363546519862284. <https://doi.org/10.1177/0363546519862284>.
  - 18 Cosenza S, Ruiz M, Toupet K, et al. *Mesenchymal stem cells derived exosomes and microparticles protect cartilage and bone from degradation in osteoarthritis*. *Sci Rep* 2017;7:16214. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15376-8>.
  - 19 Liu X, Yang Y, Li Y, et al. *Integration of stem cell-derived exosomes with in situ hydrogel glue as a promising tissue patch for articular cartilage regeneration*. *Nanoscale* 2017;9:4430-8. <https://doi.org/10.1039/c7nr00352h>.
  - 20 Sevivas N, Teixeira FG, Portugal R, et al. *Mesenchymal stem cell secretome: a potential tool for the prevention of muscle degenerative changes associated with chronic rotator cuff tears*. *Am J Sports Med* 2017;45:179-88. <https://doi.org/10.1177/0363546516657827>.
  - 21 Sevivas N, Teixeira FG, Portugal R, et al. *Mesenchymal stem cell secretome improves tendon cell viability in vitro and tendon-bone healing in vivo when a tissue engineering strategy is used in a rat model of chronic massive rotator cuff tear*. *Am J Sports Med* 2018;46:449-59. <https://doi.org/10.1177/0363546517735850>.
  - 22 Ferreira E, Porter RM. *Harnessing extracellular vesicles to direct endochondral repair of large bone defects*. *Bone Jt Res* 2018;7:263-73. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.74.BJR-2018-0006>.
  - 23 Liu X, Li Q, Niu X, et al. *Exosomes secreted from human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells prevent osteonecrosis of the femoral head by promoting angiogenesis*. *Int J Biol Sci* 2017;13:232-44. <https://doi.org/10.7150/ijbs.16951>.
  - 24 Tao S-C, Yuan T, Zhang Y-L, et al. *Exosomes derived from miR-140-5p-overexpressing human synovial mesenchymal stem cells enhance cartilage tissue regeneration and prevent osteoarthritis of the knee in a rat model*. *Theranostics* 2017;7:180-95. <https://doi.org/10.7150/thno.17133>.
  - 25 Mao G, Zhang Z, Hu S, et al. *Exosomes derived from miR-92a-3p-overexpressing human mesenchymal stem cells enhance chondrogenesis and suppress cartilage degradation via targeting WNT5A*. *Stem Cell Res Ther* 2018;9:247. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1004-0>.
  - 26 *Allogenic mesenchymal stem cell derived exosome in patients with acute ischemic stroke* - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03384433>. Accessed 28 Jul 2019.

A. Redaelli  
P. Berjano  
C. Lamartina

IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi,  
Gspine4

## Complicanze nella chirurgia della deformità dell'adulto

*Complications in adult spine deformity surgery: a systematic review*

### Riassunto

**Scopo.** Revisione sistematica della letteratura riguardo l'incidenza di complicanze a breve e lungo termine dopo interventi chirurgici di correzione di deformità spinale dell'adulto.

**Metodi.** Review sistematica degli articoli pubblicati in lingua inglese dopo il 2005 con lo scopo di analizzare l'incidenza di complicanze perioperatorie (entro i 3 mesi) o a lungo termine (oltre i 3 mesi) nella chirurgia della deformità spinale dell'adulto. Abbiamo incluso articoli RCT, non-RCT, studi di coorte, caso-controllo e case-series e li abbiamo suddivisi in 3 categorie principali in base al tipo di tecniche chirurgiche utilizzate: interventi tradizionali a cielo aperto (open procedures - OP), interventi mini-invasivi (MIS) e interventi ibridi (hybrid procedures - HP). Abbiamo registrato e suddiviso le diverse complicanze rispetto al tipo di tecnica chirurgica e le abbiamo classificate in base a una scala di incidenza di complicanze (incidence of complications - IOC).

**Risultati.** Sono stati analizzati di 96 articoli che riportavano i dati di 12.168 pazienti. Di questi 96 paper: 68 sono studi con livello di evidenza IV, 24 di livello III e 4 di livello II. Abbiamo osservato un'incidenza di complicanze (IOC) del 26,5% nelle OP, del 24,2% nelle MIS e del 36,4% nelle HP. Le complicanze tardive sono state del 11,1 5 nelle OP, del 14,0% nelle MIS e del 15,4% nelle HP.

**Conclusioni.** Le complicanze riportate a seguito di chirurgia per la correzione di deformità dell'adulto sono frequenti. Il tasso di complicanze è simile per quanto riguarda MIS e OP, mentre è decisamente più alto nelle procedure ibride (HP), probabilmente per la combinazione di complicanze tipiche della chirurgia tradizionale e mini-invasiva. L'eterogeneità nella registrazione delle complicanze e il numero limitato di studi inclusi nello studio possono aver contribuito ad alterare i risultati. Questi limiti potranno essere superati grazie all'impiego di registri su larga scala.

**Parole chiave:** deformità dell'adulto, scoliosi, complicanze, chirurgia mini-invasiva, osteotomie

### Summary

**Purpose.** To review the incidence of perioperative and late complications of surgery for spinal deformity (ASD).

**Methods.** Review of the literature. We reviewed recent literature in English to investigate the incidence of complications in ASD surgery in the perioperative ( $\leq 3$  months post-operative) and late ( $> 3$  months post-operative) periods. Randomized- controlled trials, non-randomized trials, cohort studies, case-control studies, and case series published in 2005 or later were included. We divided articles according to surgical technique: open procedures (OP), minimally invasive surgery (MIS), and hybrid procedures (HP). Complications were recorded, grouped by surgical technique, and then classed according to a proposed Grading of Incidence of Complications (IOC).

**Results.** Ninety-six publications reporting on 12,168 patients were included; 68 were level IV of evidence studies, 24 were level III, and 4 level II. Perioperative IOC was 26.5% in OP, 36.4% in HP, and 24.2% in MIS. Late IOC was 11.1% in OP, 15.4% in HP, and 14.0% in MIS. IOC was significantly higher for hybrid procedures compared to both open and MIS procedures.

**Conclusions.** Reported complications of surgery for ASD in the recent literature are frequent (24-36% perioperative plus 11-15% late). Open procedures were the most extensively reported in the literature. Complication rates are similar for OP and MIS. HP presented higher IOC likely due to the combination of OP and MIS respective complications. Small number of studies and heterogeneity in reporting could result in risk of bias in these results. Large-scale registry-based studies can fill this gap in the future.

**Key words:** Adult deformities, scoliosis, complications, minimally invasive surgery (MIS), spinal osteotomies

Indirizzo per la corrispondenza:  
Andrea Redaelli  
dr.andrea.redaelli@gmail.com

## Introduzione

La chirurgia della deformità dell'adulto può essere affrontata con diversi approcci: interventi tradizionali open (open procedures - OP), interventi mini-invasivi (MIS) e tecniche ibride (hybrid procedures - HP) <sup>1-3</sup>. In letteratura le complicanze correlate alla chirurgia della deformità dell'adulto sono state ampiamente descritte e classificate. Sansur et al. <sup>4</sup>, analizzando retrospettivamente il database della Scoliosis Research Society ha riscontrato un tasso di complicanze totale del 13,4% per la chirurgia tradizionale. Sciubba et al. <sup>5</sup> invece ha pubblicato una revisione sistematica della letteratura, basata principalmente su lavori retrospettivi, riportando un tasso di complicanze globale del 55% per la chirurgia open e le tecniche ibride. In particolare, è stato riportato un tasso medio di complicanze perioperatorie maggiori del 18,5%, del 15,7% per quanto riguarda le complicanze perioperatorie minori e del 20,5% per le complicanze tardive. Inoltre, in un recente lavoro prospettico e multicentrico, Smith et al. <sup>6</sup> hanno riscontrato complicanze perioperatorie e tardive rispettivamente nel 52,2% e nel 42,6% di pazienti sottoposti a chirurgia open per deformità dell'adulto. Negli ultimi anni la chirurgia mini-invasiva (MIS) ha avuto un notevole sviluppo nel campo della chirurgia spinale con lo scopo di ridurre la morbilità correlata all'intervento chirurgico e, di conseguenza, le complicanze perioperatorie <sup>7-8</sup>. Bach et al. <sup>9</sup> hanno osservato un tasso di complicanze estremamente variabile che varia dal 14,3 al 87,5% in pazienti sottoposti a intervento con tecniche mini-invasive. Uribe et al. <sup>10</sup> hanno confrontato le complicanze post-operatorie per interventi di deformità spinale dell'adulto per interventi open, mini-invasivi e tecniche ibride e hanno osservato un tasso minore di complicanze nelle tecniche mini-invasive.

Lo scopo principale del nostro studio è quello di effettuare una revisione sistematica della letteratura e di riportare l'incidenza di complicanze peri-operatorie (< 3 mesi) e tardive (> 3 mesi) della chirurgia di correzione della deformità spinale dell'adulto. Il secondo obiettivo di questo paper è di analizzare il rischio correlato a diversi tipi di tecniche disponibili per la chirurgia della deformità (OP, MIS e HP) e di confrontare la diversa incidenza di complicanze (IOC) tra osteotomie tricolonnari e osteotomie della colonna posteriore.

## Metodi

Abbiamo effettuato una revisione sistematica della letteratura recente per approfondire l'incidenza di complicanze nella chirurgia della deformità spinale dell'adulto.

La stringa di ricerca è stata la seguente: ("surgery" [Subheading] OR "surgery" [All Fields] OR "surgical procedures,

operative" [MeSH Terms] OR ("surgical" [All Fields] AND "procedures" [All Fields] AND "operative" [All Fields]) OR "operative surgical procedures" [All Fields] OR "surgery" [All Fields] OR "general surgery" [MeSH Terms] OR ("general" [All Fields] AND "surgery" [All Fields]) OR "general surgery" [All Fields] AND ("complications" [Subheading] OR "complications" [All Fields]) AND (((("adult" [MeSH Terms] OR "adult" [All Fields]) AND spinal [All Fields] AND ("congenital abnormalities" [MeSH Terms] OR ("congenital" [All Fields] AND "abnormalities" [All Fields]) OR "congenital abnormalities" [All Fields] OR "deformity" [All Fields]) AND ("surgery" [Subheading] OR "surgery" [All Fields] OR "surgical procedures, operative" [MeSH Terms] OR ("surgical" [All Fields] AND "procedures" [All Fields] AND "operative" [All Fields]) OR "operative surgical procedures" [All Fields] OR "surgery" [All Fields] OR "general surgery" [MeSH Terms] OR ("general" [All Fields] AND "surgery" [All Fields]) OR "general surgery" [All Fields])) OR (((pedicle [All Fields] AND subtraction [All Fields] AND ("osteotomy" [MeSH Terms] OR "osteotomy" [All Fields])) OR ("spine" [MeSH Terms] OR "spine" [All Fields] OR ("vertebral" [All Fields] AND "column" [All Fields]) OR "vertebral column" [All Fields]) AND resection [All Fields])) AND ("adult" [MeSH Terms] OR "adult" [All Fields])))) AND ("2004/12/31" [PDAT]: "2016/10/30" [PDAT]).

Successivamente abbiamo applicato un filtro per gli studi pubblicati dopo il 2005 e per la lingua inglese. Sono stati esclusi le review, i duplicati, i commenti degli esperti e gli abstract di congressi. Gli articoli selezionati sono stati individualmente valutati da due revisori e, in caso di analisi discordante, da un terzo autore senior.

## Criteri di inclusione

- articoli in inglese pubblicati a partire dal 2005 in poi;
- articoli con dati relativi a complicanze perioperatorie (< 3 mesi) e tardive (> 3 mesi) di chirurgia della deformità spinale dell'adulto con tecnica tradizionale open (OP), mini-invasiva (MIS) e ibrida (HP);
- studi retrospettivi o prospettivi inclusi RCT, non-RCT, studi di coorte, caso-controllo e case-series;
- un follow-up minimo di 24 mesi per studi retrospettivi riguardanti chirurgia open;
- un follow-up minimo di 18 mesi per studi retrospettivi riguardanti tecniche ibride e MIS (vista la paucità degli articoli disponibili).

## Criteri di esclusione

- articoli che non fornivano chiaramente dati quantitativi circa le complicanze in esame;
- articoli con pazienti minorenni;

- articoli sulla deformità conseguente a malattie oncologiche.

## Tecniche chirurgiche e tipi di osteotomia

Gli articoli selezionati per l'analisi sono stati suddivisi in base alla tecnica chirurgica. Le tecniche tradizionali open (OP) includono approcci anteriori, posteriori o combinati con fusione intersomatica, posteriore o postero-laterale, decompressione degli elementi nervosi, osteotomie vertebrali e osteosintesi vertebrale. Le tecniche mini-invasive (MIS) includono fusione intersomatica lombare per via laterale (LLIF) con o senza reallineamento della colonna anteriore (ACR), fusione intersomatica transforaminale mini-open (MIS-TLIF), artrodesi intersomatica per via anteriore mini-open (MIS-ALIF), fusione L5-S1 percutanea (AxiaLIF), decompressione con risparmio della muscolatura e osteosintesi percutanea <sup>11</sup>. Per tecniche ibride si intende ogni tipo di combinazione di tecniche open e MIS.

In base alla review di Sciubba et al. <sup>5</sup> le osteotomie sono state classificate in tricolonnari (3CO) e non tricolonnari. Le osteotomie 3CO includono: osteotomia di sottrazione peduncolare (PSO), vertebral column resection (VCR) e osteotomia corner. Le osteotomie di Ponte, di Smith-Petersen (SPO) sono state classificate come non-3CO.

## Variabili analizzate

Dagli articoli selezionati abbiamo estratto i seguenti dati:

- numero di pazienti;
- percentuale di chirurgia di revisione;
- tipo di tecnica chirurgica impiegata (OP, MIS, HP);
- eziologia della deformità;
- età media dei pazienti;
- durata del follow-up;
- quantità di perdite ematiche (estimated blood loss - EBL);
- estensione della fusione vertebrale;
- durata dell'intervento chirurgico;
- tipologia di complicanze;
- tasso globale di complicanze.

## Analisi dei dati

Abbiamo assegnato un livello di evidenza (LOE) a ciascun articolo in base al punteggio adottato dalla North American Spine Society (NASS) <sup>12</sup>.

Le complicanze sono state suddivise in maggiori e minori in base alla classificazione di Glassman et al. <sup>13</sup>. L'incidenza di complicanze (IOC) è stato calcolato come il rapporto tra numero di pazienti con una specifica complicanza e

**Tabella I.** classificazione dell'incidenza delle complicanze (IOC).

Incidenza di complicanze (IOC)	Classificazione
IOC > 5%	Comuni
2% ≤ IOC ≤ 5%	Poco frequenti
0,5% ≤ IOC < 2%	Rare
IOC < 0,5%	Estremamente rare

il numero totale di pazienti assegnato alla medesima categoria in base alla tecnica chirurgica, espresso in percentuale. Le complicanze sono state successivamente classificate come comuni, poco frequenti, rare ed estremamente rare (Tab. I).

## Risultati

In base ai criteri di ricerca, abbiamo inizialmente ottenuto 2874 articoli e ulteriori 83 paper sono stati identificati tramite altre fonti. Dopo screening e valutazione di titoli e abstract abbiamo selezionato 96 articoli. 81 paper trattano di OP, 5 di MIS, 7 di HP, 1 di HP e MIS, 1 di OP e HP e infine 1 di OP, HP e MIS. Da questi 96 paper sono stati estratti i dati di 12168 pazienti con un follow-up medio di 3,34 ± 1,43 anni per determinare l'incidenza delle diverse complicanze precoci e tardive. L'età media dei pazienti è stata di 54,08 ± 12,94 anni, le perdite ematiche sono state in media di 1828,11 ± 956,59 ml, il numero di segmenti vertebrali fusi di 7,82 ± 2,66 e il tempo chirurgico medio di 370,99 ± 161,67 minuti. L'incidenza totale di complicanze è stata di 37,14% (CI 95% 36,28-38,01).

Le complicanze sono state suddivise nel modo seguente:

- perioperatorie: IOC 26,91% (CI 95% 26,13-27,71), ulteriormente suddivise in maggiori 11,03% (CI 95% 10,48-11,60) e minori 15,88% (CI 95% 15,24-16,58);
- tardive: IOC 11,05% (CI 95% 9,70-10,79).

## Confronti fra diverse tecniche

Considerando la tecnica chirurgica, il tasso di complicanze è stato del 37,54% (CI 95% 36,65-38,44) nelle tecniche tradizionali OP, del 38,20% (CI 95% 32,91-43,77) ( $p > 0,05$ , non statisticamente significativo) per quanto riguarda le tecniche mini-invasive MIS e del 51,81% (CI 95% 47,66-55,94) nelle tecniche ibride HP ( $p < 0,05$  rispetto a MIS e OP). Il tasso di complicanze post-operatorie maggiori è stato del 10,90 (CI 95% 10,33-11,49) nelle OP, del 9,01% (CI 95% 6,22-12,82) nelle MIS e del 14,68% (CI 95% 11,95-17,89) nelle HP (tutti i confronti non statisticamente significativi,  $p > 0,05$ ). Per quanto riguarda le complicanze post-operatorie minori, abbiamo

osservato un tasso di complicanze del 15,59% (CI 95% 14,93-16,28) nelle OP, del 15,22% (CI 95% 11,57-19,72) nelle MIS ( $p > 0,05$ , non significativo statisticamente) e del 21,76% (CI 95% 18,51-25,39) nelle HP ( $p < 0,05$  rispetto a MIS e OP). Il tasso di complicanze tardive è stato del 11,05% (CI 95% 10,48-11,65) per quanto riguarda le OP, del 15,37% (CI 95% 12,58-18,36) nelle MIS ( $p > 0,05$  non statisticamente significativo) e del 15,37 (CI 95% 12,58-18,63) nelle HP ( $p > 0,05$ , non statisticamente significativo rispetto a MIS;  $p < 0,05$  rispetto a OP). È stata osservata un'incidenza di complicanze del 40,00% nelle osteotomie tricolonnari (CI 95% 36,57-41,77) che confrontata con il dato analogo del 41,00% per le osteotomie non tricolonnari (CI 95% 38,59-43,48) non ha permesso di evidenziare differenze statisticamente significative.

## Discussione

I dati presenti in letteratura supportano l'efficacia del trattamento chirurgico delle deformità spinali dell'adulto e confermano i fattori di rischio già noti: età, presenza di comorbidità, BMI, fumo, ASA elevato (American Society of Anesthesiologists score), entità della correzione sagittale e coronale, durata dei sintomi, approcci combinati, estensione della fusione vertebrale, chirurgia di revisione, osteotomie correttive, perdite ematiche e tempo chirurgico<sup>6, 14-18</sup>. I pazienti anziani hanno un rischio significativamente maggiore di sviluppare almeno una complicanza maggiore nel follow-up<sup>6</sup>.

Le tecniche open sono quelle maggiormente trattate in letteratura e quelli per cui si hanno maggior dati a disposizione in termini di complicanze. In questo tipo di tecnica le complicanze più frequenti sono: deficit neurologici (permanenti 2,26% vs transitorie 2,20%), infezione (trattata con bonifica chirurgica 2% vs terapia medica 1,26%) e lesione durale (3,30%). Il tasso di complicanza infettiva perioperatoria è stato del 4,23% includendo infezione della ferita, polmonite, sepsi, infezione delle vie urinarie e altre infezioni non specificate. Nel lungo periodo le complicanze più frequenti osservate sono state la pseudoartrosi (3,31%), fallimento dell'impianto (2,78%) e patologia del segmento adiacente (1,69%).

Uno degli obiettivi della chirurgia mini-invasiva è quello di ridurre la morbilità associata al gesto chirurgico e, di conseguenza, le complicanze perioperatorie. Tuttavia i risultati di questo studio non confermano questo auspicio. Infatti, nella nostra analisi, con i limiti derivanti da studi di scarsa qualità e con popolazione statistica ridotta, abbiamo osservato che la MIS è associata a tempo chirurgico minore e perdite ematiche minori, ma il suo tasso di complicanze è simile a quello delle tecniche open (37,54 vs 38,20%). L'incidenza di complicanze perioperatorie maggiori è stata

simile nelle MIS e nelle OP (9,01 vs 10,90%) e lo stesso vale per le complicanze perioperatorie minori (15,22 vs 15,59%). Le complicanze più rilevanti per quanto riguarda le MIS sono quelle di tipo neurologico con un tasso del 2,48% di deficit permanente e del 9,32% di deficit transitorio. Mentre il tasso di complicanze permanenti è simile tra OP e MIS, quelle delle complicanze neurologiche transitorie è significativamente maggiore nelle MIS e questo dato potrebbe dipendere dal tipo di approccio in prossimità del plesso lombare. Sfortunatamente i dati in nostro possesso non ci permettono di approfondire ulteriormente questo tema differenziando in base ai diversi approcci laterali e le loro varianti (presenza o meno di neuromonitoraggio, tempo di retrazione, etc). Risultati analoghi ai nostri sono stati pubblicati in una revisione sistematica di Bach et al.<sup>8</sup>: 115 complicanze in 258 pazienti (44,7%) con un rischio di complicanze neurologiche del 14,3%. Il nostro studio inoltre evidenzia come nel lungo periodo la pseudoartrosi (5,595) e la cifosi giunzionale prossimale (4,97%) sono le complicanze tardive più frequenti per quanto riguarda le MIS.

Per quanto riguarda le tecniche ibride, nella nostra review abbiamo osservato un tasso di complicanze globale del 51,8%, pur in presenza di dati estremamente variabili tra i vari studi. Questo risultato è nettamente più alto per le tecniche ibride rispetto alle MIS e alle OP e potrebbe essere spiegato come una combinazione di tecniche mini-invasive e tecniche tradizionali che concorrono a determinare una somma delle complicanze specifiche di ogni singola tecnica. Lo studio retrospettivo di Park et al. ha dimostrato risultati sostanzialmente analoghi ai nostri con un'incidenza di complicanze del 33% per le tecniche mini-invasive e del 66% nelle tecniche ibride. Nel nostro studio, considerando esclusivamente le HP, l'incidenza di deficit neurologici perioperatori è stata del 2,42% per deficit permanenti e del 5,18% per quelli transitori. Nel lungo periodo l'incidenza di proximal junctional kyphosis (8,12%) ha oltrepassato la soglia per essere considerata una complicanza comune, mentre la pseudoartrosi (3,11%) può essere considerata come poco frequente.

Un altro obiettivo del nostro lavoro è stato quello di confrontare osteotomie tricolonnari (3CO) e non tricolonnari (non 3CO). Nella nostra serie abbiamo osservato un'incidenza di complicanze del 40% per le 3CO e del 41% per le osteotomie non tricolonnari. Tuttavia le complicanze potenzialmente più rilevanti hanno un IOC maggiori nel gruppo delle 3CO: deficit neurologico permanente (2,66 vs 1,45%), sanguinamento (0,43 vs 0,00%), deficit neurologico transitorio (4,68 vs 2,83%) e lesioni durali (5,32 vs 3,02%). Il sanguinamento eccessivo potrebbe essere sottostimato, specialmente nel gruppo delle osteotomie tricolonnari e nella nostra analisi abbiamo osservato un'in-

cidenza dello 0,43% (0,17-0,99) nelle 3CO e dello 0,00% per le osteotomie non tricolonnari, anche se le perdite ematiche medie sono state stimate in  $2232 \pm 1022,4$  ml nelle osteotomie 3CO e in  $1824,97 \pm 631,68$  nelle osteotomie non 3CO. Una possibile spiegazione di questo fatto potrebbe risiedere in una mancata segnalazione di sanguinamento eccessivo da parte degli autori considerando delle perdite ematiche di circa 2000 ml come "previste".

Questa revisione sistematica ha l'obiettivo di riassumere le diverse complicanze e la loro incidenza dalla letteratura disponibile, ma gli articoli selezionati sono differenti tra loro per disegno e qualità nonostante siano stati esclusi articoli con popolazione limitata, follow-up breve o focalizzati su un tipo specifico di complicanza. Solamente 13 paper inclusi nella nostra review sono prospettici e, come osservato da Sciubba et al in un recente articolo<sup>5</sup>, c'è una notevole disparità nel tasso di complicanze tra studi retrospettivi e prospettici (53,0 vs 74,0%). Altri risultati che sembrano essere sottostimati sono il tasso di infezioni (1,80%) e di cifosi giunzionale prossimale (5,30%). La mancanza di standardizzazione delle complicanze determina dati estremamente eterogenei difficili da analizzare. Abbiamo utilizzato i criteri di Sciubba e Galssman per conformare i nostri dati alla letteratura presente; tuttavia la definizione di complicanze perioperatorie e tardive, piuttosto che la differenza tra complicazioni maggiori e minori varia da studio a studio e questo potrebbe essere stata una fonte di bias nella nostra review.

In futuro dati più solidi e coerenti potranno essere forniti da studi basati su registri prospettici, specialmente se includono informazioni su misure di esito riportate dal paziente (PROM - patient reported outcomes measures). Tuttavia fino ad ora questo studio, basato su 12,168 casi, fornisce i dati più aggiornati e completi sul rischio di sviluppare complicanze nella chirurgia della deformità spinale dell'adulto.

## Conclusioni

Questo studio raccoglie le complicanze riportate nella recente letteratura sulla chirurgia della deformità vertebrale dell'adulto. Il tasso di complicanze globale è stato del 37,14% (26,91% nel perioperatorio di cui 11,03% maggiori e 15,88% minori e 11,05% nel lungo periodo). Il tasso di complicanze è notevolmente maggiori nelle tecniche ibride rispetto alle tecniche tradizionali e mini-invasive, mentre nessuna differenza in termini di tasso di complicazioni è emersa confrontando tecniche open e mini-invasive. Inoltre l'esiguità degli studi riguardanti intervento con tecniche mini-invasive e ibride ha impedito di trarre solide conclusioni riguardo la differenza tra queste due tipologie di interventi. Le categorie più rilevanti in termini di compli-

canze sono quelle dei deficit neurologici (sia permanenti che transitori), delle infezioni e dei fallimenti meccanici, anche se potrebbero essere comunque sottostimate.

Questa revisione sistematica fornisce ai chirurghi vertebrali e ai pazienti un riferimento per valutare i rischi e i benefici della chirurgia della deformità spinale dell'adulto, quantificando le singole complicanze per le tecniche e le tipologie di interventi ad oggi disponibili.

## Bibliografia

- 1 Berjano P, Cecchinato R, Sinigaglia A, et al. *Anterior column realignment from a lateral approach for the treatment of severe sagittal imbalance: a retrospective radiographic study*. Eur Spine J 2015;24(Suppl 3):433-8.
- 2 Berjano P, Damilano M, Langella F, et al. *Minimally invasive surgery for adult spinal deformity*. J Neurosurg Sci 2014;58:81-6.
- 3 Diebo BG, Henry J, Lafage V, et al. *Sagittal deformities of the spine: factors influencing the outcomes and complications*. Eur Spine J 2015;24(Suppl 1):S3-S15.
- 4 Sansur CA, Reames DL, Smith JS, et al. *Morbidity and mortality in the surgical treatment of 10,242 adults with spondylolisthesis*. J Neurosurg Spine 2010;13:589-93.
- 5 Sciubba DM, Yurter A, Smith JS, et al. *A comprehensive review of complication rates after surgery for adult deformity: a reference for informed consent*. Spine Deform 2015;3:575-94.
- 6 Smith JS, Klineberg E, Lafage V, et al. *Prospective multicenter assessment of perioperative and minimum 2-year postoperative complication rates associated with adult spinal deformity surgery*. J Neurosurg Spine 2016;25:1-14.
- 7 Yen CP, Mosley YI, Uribe JS *Role of minimally invasive surgery for adult spinal deformity in preventing complications*. Curr Rev Musculoskelet Med 2016;9:309-15.
- 8 Berjano P, Aebi M *Pedicle subtraction osteotomies (PSO) in the lumbar spine for sagittal deformities*. Eur Spine J 2015;24(Suppl 1):S49-S57.
- 9 Bach K, Ahmadian A, Deukmedjian A, et al. *Minimally invasive surgical techniques in adult degenerative spinal deformity: a systematic review*. Clin Orthop Relat Res 2014;472:1749-61.
- 10 Uribe JS, Deukmedjian AR, Mummaneni PV, et al. *Complications in adult spinal deformity surgery: an analysis of minimally invasive, hybrid, and open surgical techniques*. Neurosurg Focus 2014;36:E15.
- 11 Kanter AS, Tempel ZJ, Ozpinar A, et al. *A review of minimally invasive procedures for the treatment of adult spinal deformity*. Spine (Phila Pa 1976) 2016;41(Suppl 8):S59-S65.
- 12 Society NAS. *Level of evidence for Primary Research Question*. In:<http://www.spine.Org/Documents/LevelofEvidence-Final.pdf>. Accessed 30 Oct 2016.



- <sup>13</sup> Glassman SD, Hamill CL, Bridwell KH, et al. The impact of perioperative complications on clinical outcome in adult deformity surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32:2764-70.
- <sup>14</sup> Passias PG, Soroceanu A, Yang S, et al. *Predictors of revision surgical procedure excluding wound complications in adult spinal deformity and impact on patient-reported outcomes and satisfaction: a 2-year follow-up.* *J Bone Jt Surg Am* 2016;98:536-43.
- <sup>15</sup> Acosta FL Jr, McClendon J Jr, O'Shaughnessy BA, et al. *Morbidity and mortality after spinal deformity surgery in patients 75 years and older: complications and predictive factors.* *J Neurosurg Spine* 2011;15:667-74.
- <sup>16</sup> Bhagat S, Vozar V, Lutchman L, et al. *Morbidity and mortality in adult spinal deformity surgery: Norwich Spinal Unit experience.* *Eur Spine J* 2013;22(Suppl 1):S42-6.
- <sup>17</sup> Charosky S, Guigui P, Blamoutier A, et al.; Study Group on S. *Complications and risk factors of primary adult scoliosis surgery: a multicenter study of 306 patients.* *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37:693-700.
- <sup>18</sup> Cho SK, Bridwell KH, et al. *Comparative analysis of clinical outcome and complications in primary versus revision adult scoliosis surgery.* *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37:393-401.
- <sup>19</sup> Yadla S, Maltenfort MG, Ratli JK, et al. *Adult scoliosis surgery outcomes: a systematic review.* *Neurosurg Focus* 2010;28:E3.

T. Greggi  
K. Martikos

Chirurgia delle Deformità del Rachide,  
Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

## Scoliosi nella gray zone tra (35°-55°): quale trattamento. A che età operare?

*Scoliosis's grey zone (from 35 to 55 degrees): what is the best treatment? At what age should we operate?*

### Riassunto

Il trattamento per curve dai 35-55 gradi in età pre-adolescenziale è il trattamento ortesico, il trattamento chirurgico con strumentari allungabili "growth guidance" non trova una chiara indicazione, mentre sembra promettente la proposta chirurgica del tethering basato sul concetto di "growth modulation". Le curve scoliotiche della stessa entità in età adolescenziale, possono essere trattate chirurgicamente mediante artrodesi posteriore strumentata soprattutto se lombari o se vi è un marcato sbilanciamento della colonna. Il parametro più importante nel scegliere il trattamento corretto è il ritmo di crescita che può essere valutata in maniera affidabile dalla classificazione ossea di Sanders.

**Parole chiave:** scoliosi, barre allungabili, tethering vertebrale, busto, classificazione di Sanders

### Summary

*Scoliosis between 35 and 55 degrees in pre-adolescent age is commonly treated with braces, surgical treatment with growth guidance instrumentations is usually not indicated while growth modulation treatment by vertebral body tethering seems promising. Scoliotic curves of the same magnitude in adolescent age may be treated by posterior fusion, especially in case of lumbar curve or severe imbalance of the spine. The most significant factor in deciding the type of treatment is the period of maximum growth potential, adequately defined by the Sander's classification.*

**Key words:** scoliosis, growing rods, vertebral body tethering, brace, Sander's classification

## Introduzione

L'indicazione chirurgica nel trattamento della scoliosi è definita in base all'entità della curva, il suo potenziale evolutivo, le limitazioni funzionali presenti o future e l'età del paziente. In letteratura vi è ampia evidenza scientifica a favore del trattamento chirurgico per scoliosi superiori ai 50 gradi in quanto destinate ad evolvere anche dopo la maturità scheletrica (Weinstein et al., Ascani et al.). È stato altrettanto dimostrato che più è severa la deformità, più aumenta la complessità dell'intervento chirurgico. Sarebbe pertanto importante essere in grado di definire quali forme di scoliosi saranno destinate a raggiungere entità francamente chirurgiche già in fase precoce.

## Metodi di valutazione

Per quanto riguarda la scoliosi idiopatica, i principali indicatori di un quadro potenzialmente evolutivo sono l'entità della curva e il potenziale di crescita. Lonstein e Carlson, dimostrano che curve tra i 20 e 29 gradi e Risser 0-1 alla diagnosi iniziale hanno 60% di probabilità di progressione, mentre soggetti più maturi (Risser 4-5) con curve di simile entità hanno un rischio di progressione inferiore (circa 23%). Soggetti scheletricamente immaturi (Risser 0-1) con curve di entità tra i 5 e i 19 gradi hanno un rischio di progressione del 22% mentre soggetti più maturi (Risser 4-5) con curve di simile entità hanno un rischio di progressione molto basso di circa 1,6%.

Indirizzo per la corrispondenza:  
Tiziana Greggi  
tiziana.greggi@ior.it

Consapevoli del fatto che il momento di massima evoluzione corrisponde al picco di velocità di accrescimento, è molto importante essere in grado di individuare questo esatto periodo. È stato dimostrato che l'indice di Risser non è sempre in grado di fornire con esattezza questa informazione in quanto nella maggior parte dei casi, il momento di massima velocità di crescita è collocato nell'ambito di Risser 0. Per questo motivo sono stati introdotti indici alternativi come l'indice di Turner (basato sulla comparsa dei caratteri sessuali secondari) e più recentemente l'indice di Sanders (basato sull'ossificazione delle cartilagini metacarpali ed interfalangee). La possibilità che una scoliosi superi i 50 gradi è elevata per curve superiori ai 20° in stadio Sanders 2 e curve superiori a 30° in stadio Sanders 3.

Nell'ambito della scoliosi giovanile (età inferiore ai 9-10 anni oppure ragionando in termini scheletrici: Sanders 1/ cartilagini triradiate aperte), l'evidenza scientifica non è a favore dell'indicazione chirurgica con strumentari allungabili per curve tra i 35-55 gradi. Per deformità di quest'entità in età pediatrica, è consigliabile applicare busti ortopedici nel tentativo di controllarne l'evoluzione, permettendo di raggiungere il periodo peri-adolescenziale per decidere sull'eventuale indicazione chirurgica mediante artrodesi definitiva.

Recentemente, è stata introdotta la tecnica chirurgica del "tethering" mediante stabilizzazione anteriore sulla con-

vessità della curva (concettualmente affine all'epifisiodesi mediante "stapling") arrestando che sfrutta il potenziale di crescita dell'individuo per permettere la crescita vertebrale sul lato concavo della curva ed arrestare la crescita vertebrale del lato convesso. L'indicazione proposta al momento è per curve dai 35 ai 60 gradi, stadio Risser 0-1 oppure Sanders 2-3. Data la recente introduzione della tecnica, mancano i risultati a lungo termine (la maggior parte degli studi riporta risultati a 1 o 2 anni).

## Conclusioni

La decisione chirurgica nelle scoliosi dai 35 ai 50 gradi deve essere basata su precisi criteri di evolutività e accurata comunicazione con il paziente e la sua famiglia. In relazione alle tecniche correttive, l'artrodesi strumentata definitiva rappresenta l'unico tipo di intervento potenzialmente proposto per curve dai 35 ai 50 gradi con chiaro potenziale evolutivo. Per curve di quest'entità in età giovanile, gli strumentari allungabili non trovano una chiara indicazione, essendo il trattamento ortesico il trattamento da prediligere. Tecniche chirurgiche di modulazione della crescita (tethering) attualmente appaiono promettenti per curve tra i 35 e 60 gradi, con la premessa che ci sia un ampio potenziale di crescita (almeno 2-3 anni) e con la consapevolezza che al momento non disponiamo di dati a lungo termine.

R. Pelucchi

IGZ-GSD Monza

## Tecnica percutanea De Prado

### *De Prado surgical procedure*

#### **Riassunto**

la tecnica chirurgica percutanea per la correzione dell'alluce valgo ha avuto in questi ultimi 10 anni una notevole diffusione. In questa presentazione si spiegano le corrette indicazioni, la tecnica operatoria e i dati di letteratura a supporto della tecnica De Prado, ritenendola sicura ed efficace.

**Parole chiave** : alluce valgo, osteotomia, chirurgia percutanea

#### **Summary**

*Percutaneous surgical procedure in hallux valgus correction has had a great spread in these latest 10 years. In this work we give the correct indications of the technique, surgical technique is explained and literature data about De Prado technique that confirm it is safe and effective.*

**Key words:** hallux valgus, osteotomy, percutaneous surgery

La tecnica mininvasiva per l'alluce valgo include l'artroscopia, la tecnica percutanea e osteotomia con incisioni minime <sup>1</sup>.

In particolare possiamo dire che la chirurgia percutanea dell'avampiede utilizza le minime incisioni possibili di lavoro senza diretta visualizzazione delle strutture sottostanti, la chirurgia mininvasiva dell'avampiede si svolge invece attraverso le minime incisioni necessarie per eseguire una specifica tecnica <sup>2,3</sup>, eseguibile anche in chirurgia "open".

Le osteotomie distali del primo metatarso sono indicate per la correzione dell'alluce valgo da lieve a moderato <sup>4</sup>, con angolo intermetatarsale IMA fino a 20° e per la correzione del DMMA <sup>5</sup>.

La singola osteotomia di REVERDIN-ISHAM è riservata all'alluce valgo isolato (senza ripercussioni sui raggi laterali) con deformità lieve, DMMA aumentato e articolazione 1 MTT-F congruente <sup>6,7</sup>.

La tecnica De Prado è quindi un'osteotomia distale intrarticolare di Isham-Reverdin in associazione all'Akin e lateral release.

Bisogna valutare la patologia dell'alluce valgo considerando i seguenti parametri:

- 1 clinici-sintomatologici;
- 2 conformazione del piede e dei tratti sovrasegmentari;
- 3 bio-meccanica deambulatoria;
- 4 parametri specifici radiografici;
  - quali alluce abdotto valgo (HAA), proximal articular set angle (PASA), distal articular set angle (DASA), primo angolo intermetatarsale (IMA), posizione dei sesamoidi, angolo di adduzione metatarsale (MAA), angolo di valgismo interfalangeo (HIA) e forma della testa del 1° metatarso.
- 5 l'angolo intermetatarsale (ima) deve essere relazionato con la conformazione avampiede (retto/addotto/abdotto);
- 6 congruenza articolare;
- 7 condizioni della cuneo-MT;
- 8 "elasticità clinica" della metatarso-falangea 1<sup>^</sup> (MT-F 1<sup>^</sup>).

È una chirurgia ortopedica maggiore, pertanto serve:

- preparazione Paziente-Sala Operatoria;

**Indirizzo per la corrispondenza:**

**Roberto Pelucchi r**

**robertopelucchi@libero.it**

- decubito supino;
  - no laccio emostatico;
  - campo sterile con possibilità di movimento dell'arto;
  - amplificatore di brillantezza "vestito" maneggiabile sterilmente;
  - motore > bassi giri ( max 10.000 ) > max potenza;
- device e strumentario dedicato.

**Necessita di:****Tempi chirurgici insostituibili in rigorosa sequenza**

(Deprado Ripoll-Golano *Minimally invasive foot surgery*, Barcelona AIH publisher 2009 p 3-123).

**Bunionectomia distale mediale di M1**

Senza ischemia, si pratica accesso puntiforme con lama beaver in zona mediale alla testa dell'alluce in corrispondenza del sesamoide mediale in zona anatomicamente sicura da traumatismi neuro-vascolari; si scolla la capsula aiutandosi con apposito scollatore. Previa ampia liberazione delle parti molli, si introduce fresa cilindrica o troncoconica 3.1 procedendo a esostosectomia con una velocità media intorno ai 6000 giri/min e asportazione dei detriti. Si effettua controllo scopico e, se l'asportazione della bunion risulta adeguata si procede al passaggio successivo.

**Osteotomia sec. Reverdin-Isham di M1**

Sotto controllo scopico si posiziona medialmente sulla testa di M1 una fresa retta 2.0 con direzione di taglio di circa 45° in direzione disto-dorsale verso prossimo-plantare, appena posteriore alla superficie articolare dorsale si pratica l'osteotomia, evitando il fascio vascolare. mantenendo parzialmente integra la corticale laterale di M1, con una troncoconica si forma un cuneo a base mediale in sede di osteotomia. Si pratica una osteoclasia della corticale esterna chiudendo il cuneo medialmente e riorientando il PASA.

**Tenotomia capo falangeo abduktore alluce e legamento sesamoide-falangeo laterale**

Attraverso un ulteriore accesso a livello dorso-laterale in corrispondenza della rima articolare della 1° metatarsofalangea, si introduce la lama del bisturi e si procede alla tenotomia del capo falangeo dell'abduktore dell'alluce e a capsulotomia plantare con sezione del capo sesamoideo-falangeo, ricentrando così la prima falange sulla testa di M1. La lama all'interno dell'articolazione rimane diretta verso l'angolo infero laterale della base della falange e l'alluce viene traziato in varo per mettere sotto tensione la capsula laterale e i legamenti lasciando che queste strutture si recidono gradualmente. La lama dovrebbe essere mantenuta nella parte plantare dell'articolazione per evitare il taglio del legamento collaterale laterale della prima metatarso falange <sup>7</sup>.

**Osteotomia di Akin di F1**

Si introduce una fresa retta a livello della base di P1 o con accesso dorso-mediale o con accesso mediale, evitando danni neurologici. Sotto controllo scopico si esegue osteotomia della P1 creando un cuneo mediale e si pratica una osteoclasia chiudendo la zona di osteotomia con movimento di varizzazione dell'alluce. Questa procedura non solo corregge il valgismo falangeo in media circa 10°, ma anche deruota e accorcia l'osso (circa 4 mm) <sup>7</sup>.

**Bendaggio**

Fa parte dell'intervento il tempo del bendaggio. Rappresenta infatti l'unico mezzo di stabilizzazione delle correzioni chirurgiche svolte utilizzando con questa tecnica. L'intervento effettuato correttamente dovrebbe portare a una sua stabilità intrinseca, tant'è che a fine trattamento chirurgico il piede dovrebbe avere una morfologia che corrisponderà poi a quella finale; il bendaggio serve a mantenere il risultato raggiunto in attesa della consolidazione ossea. Si confeziona fissando l'alluce alla fasciatura trasversale dell'avampiede, posizionandolo in lieve ipercorrezione sul piano orizzontale e moderata plantarizzazione per ovviare al fisiologico successivo riassorbimento osseo.

Dopo controllo scopico intraoperatorio, verrà rinnovato a 7-10 giorni, dopo che il paziente avrà camminato con carico libero e scarpa a suola rigida. Seguirà ulteriore controllo rxgrafico così da apportare eventuali correzioni al bendaggio in caso di eventuali spostamenti secondari alla posizione iniziale. La rimozione di bendaggio e scarpa rigida avverrà a circa 30 giorni dall'intervento con ulteriore controllo rxgrafico.

**Indicazioni** sono limitate (HV 20°-40°; IMA ≤ 15°; DMMA elevato e non facile da valutare; articolazione congruente) <sup>6,8</sup>.

**Complicanze più comuni della tecnica <sup>9</sup>**

- rigidità;
- frattura della corticale laterale;
- ipo-iper-correzioni (DMMA, HV, IMA);
- CRPS;
- metatarsalgia da trasferimento;
- possibili osteonecrosi, peraltro non riscontrate in letteratura <sup>10</sup>;
- osteotomie inadeguate <sup>9</sup>.

**Discussione**

In letteratura molti studi si sono preoccupati della validazione di tecniche di chirurgia mininvasiva-percutanea in

temi di efficacia e sicurezza, ma nella maggioranza dei casi si sottolinea che pur selezionando questi studi, la prevalenza di questi sono "case series" di livello IV<sup>11-13</sup> e estremamente ridotti di livello III e uno solo di livello II<sup>13-14</sup>. Gli studi differiscono in termini di procedura, tecniche, selezione dei pazienti, strumentari, protocolli riabilitativi, usi di fluoroscopia e valutazione degli "outcome"<sup>14</sup>. Tenuto conto di ciò, per quanto riguarda la tecnica da noi presentata, citiamo i dati riferiti in letteratura a supporto della tecnica stessa.

Roukis nel 2009 con un lavoro di livello I su 160 pazienti riporta complicanze sovrapponibili alla chirurgia "open" e mantenimento della correzione a 12 mesi e alto grado di soddisfazione dei pazienti<sup>11</sup>.

Bia prendendo in esame 18 lavori con un totale di 1534 casi (77,8% livello IV, 11,1% livello III, 11,1% livello II) di cui 590 piedi trattati con tecnica di Isham-Reverdin e dove il 33% degli studi era svolto sulla tecnica Isham-Reverdin con un lavoro di livello II e 5 di livello IV-V, evidenza che le principali complicazioni della tecnica sono la recidiva e le fratture delle falangi (P1). In generale si osserva una buona correzione della deformità, con miglioramento di HAA, IMA, DMMA e del punteggio globale scala AOFAS senza maggiori complicanze rispetto altre tecniche, includendo recidive, rigidità, malunion, infezioni, CRPS, osteonecrosi, metatarsalgia da trasferimento, fratture, con rari casi di iper correzione del DMMA<sup>15</sup> e sottolineando come vi siano accorciamenti medi di 2-7 mm, senza che nessuno degli autori presi in esame riferisse un peggioramento del risultato clinico.

Ancora, De Prado<sup>10</sup> sottolineando la necessità di giuste indicazioni, conoscenza anatomica, strumentario adeguato e uso indispensabile della scopia riferisce che la complicità e l'accuratezza della tecnica sono equivalenti a quella tradizionale aperta.

Biz con uno studio prospettico monocentrico su 80 paziente a 48 mesi con valutazione AOFAS, HAA, IMA, DMMA e posizione dei sesamoidi conclude sostenendo che la tecnica quattro step Reverdin-Isham è sicura efficace e affidabile con basso numero di complicanze<sup>16</sup>.

Infine Bauer che nel suo lavoro di livello IV su 104 pazienti a due anni di follow-up sostiene come la Reverdin-Isham sia una tecnica affidabile per la correzione dell'alluce valgo isolato di grado medio- moderato senza significativo varismo metatarsale (IMA  $\leq 15^\circ$ ), alluce valgo di circa  $30^\circ$  con elevato DMMA e articolazione congruente.

I risultati ottenuti riferiscono di un AOFAS Score 87.5 con 89% di pazienti soddisfatti-molto soddisfatti con il raggiungimento di un angolo medio 1 MT-F post operatorio di  $15^\circ$ , comparabile ad altre tecniche percutanee o aperte o SCARF. Il DMMA risulta ridotto del 50% passando da  $15^\circ$  a  $7^\circ$  anche se si sottolinea la mancanza di precisione e

riproducibilità di valutazione di questo parametro, dovute sia alle proiezioni radiografiche che alla rotazione del primo metatarso proporzionale al suo grado di varismo; variazioni in ipo o iper correzioni sono imputabili alla mancanza di stabilità dell'osteotomia, errori tecnici o alla qualità dell'osso (osteoporosi). Rare le complicazioni quali infezioni, ritardi di consolidazione, CRPS, fratture corticali, recidive e perdita di congruenza articolare, peraltro sovrapponibili alle altre tecniche di osteotomie distali; la rigidità articolare è comunque la più temuta complicanza con perdita media di circa  $15^\circ$  di motilità peraltro sovrapponibile altre tecniche<sup>8</sup>.

Risultati sovrapponibili sono riportati da Mouton con su uno studio prospettico di 80 interventi a 33 mesi di follow-up con IMA  $< 16^\circ$  HVA  $< 30^\circ$  e congruenza articolare. Anche qui la complicanza più frequente è la rigidità oltre che a iniziali ustioni nell'immediato post operatorio e la metatarsalgia da trasferimento che rappresenta il 40% delle complicazioni<sup>17</sup>.

## Conclusioni

Le tecniche percutanee dovrebbero essere utilizzati solo da chirurghi esperti che regolarmente esercitano attività chirurgica sul piede e che sono perciò in grado di selezionare la migliore opzione di trattamento caso per caso, in base ai disturbi, al paziente e alla loro tecnica abituali. La chirurgia percutanea non deve essere intesa come alternativa alla chirurgia tradizionale e sostituirla, ma al contrario dovrebbe integrarla dentro una serie di opzioni chirurgiche<sup>7-10</sup>.

Possiamo ritenere, associando la nostra esperienza a quanto riportato in letteratura, come la Reverdin-Isham in quattro step possa essere considerata una tecnica efficace e sicura laddove venga eseguita da mani esperte, dopo adeguata e lunga curva di apprendimento, rispettando le corrette indicazioni e l'anatomia, usando strumentari e apparecchiature dedicate.

## Bibliografia

- 1 Maffulli N, Longo UG, Marinozzi A, et al. *Hallux valgus: effectiveness and safety of minimally invasive surgery. A systematic review*. Br Med Bull. 2011;9:149-67.
- 2 Van Enoo RE, Cane EM. *Minimal incision surgery: a plastic technique or a cover-up?* Clin Podiatr Med Surg 3 1986:321-35.
- 3 Hymes L. *Introduction: brief history of the use of minimum incision surgery (MIS)*. In: *Forefoot minimum incision in podiatric medicine a handbook on primary corrective procedures on the human foot using minimum incisions with minimum trauma*. New York: Futura Publishing Co 1977.

- 4 Bali N, Fenton P, Prem H. *Disorders of the first ray*. Orthop Trauma 2014;28:1-12.
- 5 Oh IS, Kim MK, Lim KY, et al. *Modified technique of distal metatarsal osteotomy for hallux valgus*. Foot Ankle Int 2007;28:527-8.
- 6 Bauer T, de Lavigne C, et al. *Percutaneous hallux valgus surgery: a multicenter study of a 189 cases*. Orthop Clin N Am 2009;40:505-14.
- 7 Bauer T. *Percutaneous forefoot surgery*. Orthop Traumatol Surg Res 2014;100:S191- S204.
- 8 Bauer T, Biau D, Lortat-Jacob A, Hardy P. *Percutaneous hallux valgus correction using the Reverdin-Isham osteotomy*. Orthop Traumatol Surg Res 2010;96:407-16.
- 9 O Laffenêtre, P Golanó, GRECMIP (Groupe de Recherche et d'Étude en Chirurgie Mini Invasive du Pied). *Évolution de la chirurgie percutanée du premier rayon en 2013. Percutaneous Hallux Valgus Surgery in 2013: Current Concept*. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2014;13(3):042-049.
- 10 De Prado M. *Complications in minimally invasive foot surgery*. Fuß & Sprung gelenk 2013;11:83-94
- 11 Roukis TS. *Percutaneous and minimum incision metatarsal osteotomies: a systematic review*. J Foot Ankle Surg 2009;380:380-7.
- 12 Mathavan G, Gaskell L, Pillai A, et al. *Minimal invasive hallux valgus surgery: myth or magic. A systematic review*. Orthop Rheumatol Open Access 2015;1:1-8.
- 13 Bia A, Guerra-Pinto F, Pereira BS, et al. *Percutaneous osteotomies in hallux valgus: a systematic review*. Foot Ankle Surg 2018;57:123-130.
- 14 Mathavan G, Gaskell L, Pillai A, et al. *Minimal invasive hallux valgus surgery: myth or magic. A systematic review*. Orthop Rheumatol Open Access 2015;1:1-8.
- 15 Cervi S, Fioruzzi A, Bisogno L, et al. *Percutaneous surgery of hallux valgus: risks and limitation in our experience*. Acta Biomed 2014;85:107-12.
- 16 Biz C, Fosser M, Dalmau-Pastor M, et al. *Functional and radiographic outcomes of hallux valgus correction by mini-invasive surgery with Reverdin-Isham and Akin percutaneous osteotomies: a longitudinal prospective study with a 48-month follow-up*. J Orthop Surg Res 2016;11:157.
- 17 Mouton A, Villet L, Chauveaux D, et al. *Chirurgie percutanée de l'hallux valgus : résultat d'une étude prospective continue de 80 interventions*. In : *Monographie AFCP N°5*. Montpellier: Sauramps Medical 2009 pp. 219-227.

A. Petullà

SICP

## Austin Percutanea Con Guida P.G.A

### Riassunto

L'osteotomia percutanea di Austin prevede un I tempo (tessuti molli) e un II tempo (tempo scheletrico) e necessita per la sua esecuzione di guida percutanea P.G.A..

**Parole chiave:** Osteotomia di Austin percutanea

**Key words:** Guida P.G.A

### Introduzione

Il trattamento dell'alluce valgo prevede numerose tecniche chirurgiche, alcune delle quali si prefiggono di correggere la deformità intervenendo solo sulle parti molli, altre intervenendo solo sullo scheletro, altre ancora intervenendo sia sulle parti molli che sullo scheletro. Tra le tecniche che prevedono tempi scheletrici alcune sono nate come "osteotomie pure" avendo l'obiettivo di correggere la deformità mediante la sola variazione dei rapporti tra i segmenti osteotomizzati, (ad esempio l'osteotomia distale del 1° metatarsale sec. Austin)<sup>1 2</sup>.

### Tecnica Chirurgica

L'intervento viene eseguito in anestesia loco-regionale, mediante blocco tronculare del nervo tibiale anteriore in sede dorsale paramediana e del nervo tibiale posteriore in sede retromalleolare mediale 6. non viene utilizzato il tourniquet, il paziente viene posizionato supino tenendo cura che il piede possa essere facilmente raggiunto dal fluroscopio

#### **I° tempo. Tessuti molli**

Si procede a tenotomia percutanea del tendine abduuttore breve alluce con lama beever, si esegue Incisione di 2 mm a livello margine plantare mediale base testa I metatarso si procede a scollare la borsa metatarsale e con apposito osteotomo si procede alla riduzione dei sesamoidi

#### **II tempo scheletrico**

Eeguire osteotomia percutanea di Akin della base della F1 dell'alluce. Si esegue esostosectomia I con fresa cilindrica tramite accesso mediale plantare dell'esostosi del I metatarso. Si esegue Incisione cutanea v rovesciata di 2 mm il cui apice è il centro di rotazione della testa del I metatarso. Posizionare la fresa cilindrica Shannon Burr diametro 2 mm lunghezza 20 mm esattamente nel centro di rotazione della testa del I metatarso parallela al piano di appoggio (se necessario inclinandola plantarmente o dorsalmente per plantarizzare o dorsalizzare la testa del I metatarso) ora è possibile posizionare la guida P.G.A con angolazione desiderata (60°) e la si stabilizza temporaneamente con almeno 3 pin metallici.

Si rimuove dalla testa del I metatarso la fresa e tramite lo stesso accesso cutaneo ora è possibile procedere all'osteotomia di Austin seguendo le feritoie della guida con movimenti avanti e indietro dal basso verso l'alto e dall'alto verso il basso tenendo cura a non esercitare eccessiva pressione sulla fresa. Una volta completata la osteotomia si rimuovono i pin e la guida. Procedere alla traslazione manuale della testa del I metatarso, e controllare la correzione con fluoroscopia, qualora la manovra risultasse difficoltosa consiglio di utilizzare osteotomo come leva. Una volta

Indirizzo per la corrispondenza:  
Andrea Petullà  
andrapetulla@libero.it



ottenuta la correzione desiderata procedere alla sutura delle brecce cutanee. Si esegue medicazione correttiva che viene mantenuta per due settimane. Il paziente deve utilizzare una scarpa tipo podalux per almeno 4 settimane il carico viene concesso completo. Rinnovo del bendaggio alla 2 settimana e viene mantenuto fino alla 3 settimana

Le peculiarità della tecnica percutanea si riassumono nella mininvasività, intesa come riduzione dell'esposizione e del tempo chirurgico, nell'effettuabilità in anestesia troncolare e infine nella possibilità di concedere un carico estremamente precoce. Essa trova la sua corretta utilizzazione nel trattamento dell'alluce valgo doloroso di grado lieve o medio 11, con un angolo intermetatarsale

M1-M2 12 compreso tra 10° e 18°. Presso la nostra Unità di Ortopedia e Traumatologia abbiamo iniziato a utilizzare tale tecnica nel Dicembre 2016. Scopo di questo lavoro è quello di analizzare i risultati ottenuti su una serie di pazienti sottoposti alla sola correzione dell'alluce valgo, mediante osteotomia distale del 1° metatarsale con tecnica percutanea, con follow-up superiore a 1 anno.

## Materiali e metodi

Nel periodo compreso tra Dicembre 2016 e Giugno 2019 ho eseguito 180 osteotomie distali percutanee su 150 pazienti. Dalla revisione clinico-radiografica eseguita nel maggio 2019 ho pertanto rivalutato 25 pazienti, 20 femmine, 5 maschi; 11 pazienti sono stati operati all'alluce sinistro, 14 all'alluce destro per un totale di 25 piedi. L'età media dei pazienti al momento dell'intervento era di 57 aa. - (max 76aa, min 25 aa.).

La valutazione clinica è stata eseguita utilizzando la scheda a punti proposta dall'*American Orthopaedic Foot and Ankle Society* (A.O.F.A.S.), che assegna un punteggio da 0 a 100 punti e prende in considerazione elementi soggettivi e obiettivi come il **DOLORE** (max 40 punti), **la capacità funzionale** (max 45 punti), **l'allineamento dell'alluce** (max 15 punti); vengono inoltre considerati l'eventuale limitazione delle attività quotidiane e dell'attività sportiva, il tipo di calzature che il paziente riesce a indossare, la stabilità della 1° M/F e I/F, la presenza di callosità; viene infine valutato il grado di soddisfazione del paziente.

La valutazione radiografica è stata eseguita su radiogrammi del piede sotto carico in proiezione A.P. e L.L. eseguita pre-operatoriamente, dopo 3 mesi per verificare la consolidazione del focolaio di osteotomia e a 12 mesi. Sui radiogrammi sono stati misurati l'angolo di valgismo dell'alluce, l'angolo intermetatarsale M1-M2 e l'angolo distale articolare metatarsale. La posizione dei sesamoidi è stata valutata assegnando un valore compreso da 0 a 4.

## Risultati

Il follow-up medio dei pazienti valutati è stato di 12 mesi. Il punteggio medio complessivo ottenuto con la scheda di valutazione clinica proposta dall'A.O.F.A.S. è stato di 95.32 (min. 0, max 100 punti). I punteggi medi ottenuti nelle singole componenti della scheda sono riassunti nella Tabella I; 25 pazienti (100%) si dichiaravano soddisfatti del risultato ottenuto. La valutazione radiografica eseguita alla revisione ha fornito i seguenti valori medi: angolo di valgismo 13.19°; angolo intermetatarsale 11.7; P.A.S.A. 5.44°  
*La Scheda di valutazione clinica dell'A.O.F.A.S.*

## Valutazione clinica

### Dolore (max 40 punti)

- Non dolore 40 p;
- Dolore lieve occasionale 30 p;
- Dolore quotidiano moderato 20 p;
- Dolore severo quasi sempre presente 0 p.

### Funzione (max 45 punti)

#### Limitazioni delle attività

- Non limitazioni 10 p;
- Limitazione alle attività ricreative 7 p;
- Limitazione alle attività quotidiane e ricreative 4 p;
- Severa limitazione delle attività quotidiane e ricreative 0 p.

#### Scarpe utilizzate

- Scarpe normali 10 p;
- Scarpe comode 5 p;
- Calzature modificate 0 p;

#### Articolarità 1° MF (dorsiflessione-plantarflessione)

- Normale > 75° 10 p;
- Lieve limitazione 30-74° 5 p;
- Grave limitazione < 30° 0 p;

#### Articolarità della 1° IF (Plantarflessione)

- Non limitazioni 5 p;
- Severa limitazione 0 p;

#### Stabilità della MF e IF (in tutte le direzioni);

- Stabile 5 p;
- Non stabili 0 p;

#### Callosità connesse con l'alluce valgo

- Assenza di callosità o callosità asintomatica 5 p;
- Callosità sintomatica 0 p;

### Allineamento dell'alluce (Max 15 punti)

- Buono, alluce ben allineato 15 p;
- Discreto, lieve malallineamento asintomatico 8 p;
- Cattivo, malallineamento sintomatico 0 p;

### Punteggio totale (0-100 punti) ...

Giudizio del paziente:  soddisfatto  non soddisfatto

**Tab. I.** Punteggi medi e deviazione standard ottenuti nei singoli settori della scheda A.O.F.A.S. e complessivamente.

Tabella I. 25 Casi clinici.

Caso	Sesso	Dati generali			Angolo metatarso falangeo			V. norm <15°	Angolo intermetarale			V. norm <9°	Pisa			V. norm 0-8°	Scala dolore		Capacità funz.:		Allream. alluce	
		età	lateralità		Preop	Postop	Correzione		Preop	Postop	Correzione		Preop	Postop	Correzione		pre	post	pre	post	pre	post
caso 1	F	25	SX	30,0	5,0	25,0		18,0	10,0	8,0		18,0	8,0	10,0		0,0	40,0	0,0	45,0	0,0	15,0	
caso 2	M	57	DX	50,0	14,0	36,0		15,0	9,4	5,6		10,0	6,0	4,0		0,0	40,0	22,0	45,0	0,0	15,0	
caso 3	F	57	SX	39,0	14,2	25,7		21,9	18,4	3,5		19,0	0,0	19,0		0,0	40,0	20,0	45,0	0,0	15,0	
caso 4	F	63	SX	34,7	7,4	27,3		11,6	11,0	0,1		16,3	7,0	5,3		0,0	40,0	32,0	45,0	8,0	15,0	
caso 5	F	47	DX	31,0	30,7	0,3		18,0	11,0	7,0		7,0	7,0	6,0		20,0	40,0	19,0	45,0	0,0	15,0	
caso 6	F	58	SX	43,6	28,0	15,6		19,2	15,4	3,8		17,0	4,0	13,0		0,0	40,0	9,0	45,0	0,0	15,0	
caso 7	F	56	DX	26,8	8,3	18,5		19,7	16,0	3,7		11,0	6,0	5,0		20,0	40,0	0,0	45,0	0,0	15,0	
caso 8	M	69	SX	48,3	14,8	33,5		14,4	14,5	0,0		15,0	8,0	7,0		0,0	40,0	17,0	45,0	0,0	15,0	
caso 9	F	51	DX	34,8	15,6	19,2		14,4	12,0	2,4		13,0	6,0	7,0		20,0	40,0	22,0	45,0	0,0	15,0	
caso 10	F	58	SX	13,7	7,8	5,9		15,0	14,7	0,3		4,0	2,0	2,0		20,0	40,0	14,0	45,0	0,0	15,0	
caso 11	F	71	DX	34,8	4,6	30,2		15,3	12,5	2,8		3,0	7,0	2,0		0,0	40,0	21,0	45,0	0,0	15,0	
caso 12	F	63	DX	18,0	11,9	6,1		10,0	8,1	1,9		10,0	2,0	8,0		0,0	40,0	27,0	45,0	0,0	15,0	
caso 13	F	41	DX	19,4	11,5	7,9		16,2	16,0	0,2		3,0	0,0	3,0		0,0	40,0	0,0	40,0	0,0	8,0	
caso 14	F	74	SX	30,0	28,0	11,9		10,7	10,7	0,0		11,9	8,0	7,9		20,0	40,0	14,0	45,0	0,0	15,0	
caso 15	F	48	DX	29,9	9,0	20,9		10,0	8,0	2,0		11,0	6,0	6,0		0,0	40,0	17,0	45,0	0,0	15,0	
caso 16	F	76	DX	30,0	9,0	21,0		14,0	10,0	4,0		3,3	6,0	1,3		0,0	40,0	17,0	45,0	0,0	15,0	
caso 17	F	54	Sx	27,0	8,0	19,0		11,0	8,0	3,0		3,0	6,0	3,0		20,0	40,0	14,0	45,0	0,0	15,0	
caso 18	F	50	DX	30,0	14,0	16,0		14,0	8,0	6,0		8,0	6,0	2,0		20,0	40,0	19,0	45,0	0,0	15,0	
caso 19	F	64	SX	30,0	4,0	26,0		12,0	8,0	4,0		5,0	6,0	3,0		20,0	40,0	19,0	45,0	0,0	15,0	
caso 20	F	50	SX	30,0	10,0	20,0		16,0	10,0	6,0		12,0	6,0	6,0		20,0	40,0	15,0	45,0	0,0	15,0	
caso 21	F	68	DX	35,0	8,0	27,0		20,0	12,0	8,0		4,0	0,0	4,0		0,0	40,0	15,0	45,0	0,0	15,0	
caso 22	M	75	SX	10,0	8,0	2,0		22,0	12,0	10,0		13,0	8,0	7,0		0,0	40,0	14,0	40,0	0,0	15,0	
caso 23	F	36	DX	28,0	20,0	8,0		18,0	12,0	6,0		17,0	8,0	4,0		20,0	40,0	24,0	45,0	0,0	15,0	
caso 24	M	64	DX	41,0	26,0	15,0		18,0	14,0	4,0		15,0	8,0	7,0		20,0	40,0	27,0	45,0	0,0	15,0	
caso 25	M	57	DX	37,0	12,0	25,0		21,0	12,0	9,0		12,0	5,0	7,0		30,0	40,0	27,0	45,0	0,0	15,0	
Valori medi		57		31,71	13,19	18,52		15,82	11,77	4,05		11,62	5,44	6,18		12,00	38,40	15,68	42,80	1,60	14,12	

### Parametro valutato Media dei punteggi ottenuti al follow-up

Dolore (0-40 punti) 38.40 punti

Capacità funzionale (0-45 punti) 42.8 punti

Allineamento Alluce (0-15 punti) 14.12 punti

Punteggio totale (0-100 punti) 95.32 punti

### Complicanze

Nella nostra serie non abbiamo avuto casi di necrosi avascolare della testa del 1° metatarsale, né di pseudoartrosi, in tutti i casi abbiamo ottenuto la consolidazione del focolaio osteotomico divenuta radiograficamente evidente entro 6 mesi dall'intervento.

### Discussione

In accordo con gli altri dati della letteratura il nostro studio evidenzia che l'osteotomia distale percutanea di Austin Chevron con Guida P.G.A consente una buona correzione dell'alluce valgo di grado lieve o moderato.

I risultati clinici, la variazione dei parametri radiografici, il tempo di consolidazione, l'entità della correzione angolare ottenuta, sono del tutto comparabili a quelli ottenuti utilizzando tecniche standard *open*.

### Bibliografia

- 1 Austin DW, Leventen EO. *A new osteotomy for hallux valgus*. Clin Orthop 1981;157:25-30
- 2 de Prado M, Ripoli PL, Golanò P. *Minimally invasive foot surgery*. Barcelona: AYH Publishers, 2009.

S. Ferranti<sup>1</sup>  
F.M. Liuni<sup>2</sup>  
L. Berni<sup>2</sup>  
R. Cepparulo<sup>2</sup>  
A. Guardoli<sup>2</sup>  
A. Bianchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ortopedia e Traumatologia, gruppo PBS; <sup>2</sup> Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Ospedale S. Maria, Borgotaro (PR);

## Tecnica percutanea PBS nel trattamento dell'alluce valgo

### *PBS percutaneous technique in hallux valgus correction*

#### Riassunto

Le tecniche percutanee stanno emergendo negli ultimi anni grazie alla ridotta invasività, ai ridotti tempi chirurgici e ad un recupero postoperatorio più rapido e spesso con meno dolore. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di andare a valutare i risultati clinici e radiografici a medio termine dell'osteotomia PBS (Percutaneous Bianchi System) nel trattamento dell'alluce valgo.

Abbiamo trattato 58 pazienti con alluce valgo di grado lieve/moderato/severo con la tecnica PBS. I pazienti sono stati valutati nel preoperatorio ed ai follow-up ambulatoriali con rx sotto carico, score AOFAS (American Orthopedic Foot and Ankle Score), scala VAS per il dolore. Il follow-up medio era di 25 mesi (range 12-48 mesi).

Dal preoperatorio all'ultimo follow-up abbiamo riscontrato un aumento significativo dello score AOFAS, una netta riduzione del dolore, ed un miglioramento dei parametri radiografici (angolo di valgismo metatarso-falangeo, angolo intermetatarsale, e angolo articolare metatarsale distale).

La tecnica PBS ha dimostrato nel medio termine ottimi risultati in termini clinici e radiografici, nonché di soddisfazione dei pazienti, nel trattamento dell'alluce valgo da lieve a severo.

**Parole chiave:** alluce valgo, PBS, percutanea, osteotomia

#### Summary

*Percutaneous techniques are emerging in recent years thanks to reduced invasiveness, reduced surgical time and faster postoperative recovery, often with less pain. The objective of our study was to evaluate the mid-term clinical and radiographic results of the PBS (Percutaneous Bianchi System) osteotomy in the treatment of hallux valgus.*

*We treated 58 patients with mild/moderate/severe hallux valgus with the PBS technique. Patients were evaluated preoperatively and at last follow-up with weight bearing radiographs, AOFAS (American Orthopedic Foot and Ankle Score) score, VAS scale for pain. The average follow-up was 25 months (range 12-48 months).*

*From the preoperative to the last follow-up we found a significant increase in the AOFAS score, a clear reduction in pain, and an improvement in the radiographic parameters (hallux valgus angle, intermetatarsal angle, and distal metatarsal articular angle).*

*The PBS technique has demonstrated excellent results in clinical and radiographic terms, as well as patient satisfaction, in the treatment of mild to severe hallux valgus.*

**Key words:** hallux valgus, PBS, percutaneous, osteotomy

## Introduzione

L'alluce valgo è una deformità molto comune e la correzione chirurgica è indicata nei casi sintomatici associati a difficoltà nell'utilizzo delle comuni calzature. Nel corso degli anni sono state descritte numerose procedure chirurgiche ed osteotomie per la correzione di tale affezione<sup>1-3</sup>. In particolare di recente è aumentato notevolmente l'interesse su tecniche mininvasive che mirano a ridurre l'invasività del gesto chirurgico, i tempi di recupero e il dolore nel postoperatorio. Le limitazioni che sono state poste a tali tecniche percutanee riguardano i risultati ed il mantenimento della correzione nel medio-lungo termine. La tecnica PBS (Percutaneous Bianchi System) prevede un'osteotomia distale, extra-articolare e multiplanare del metatarso<sup>4</sup>. Queste caratteristiche mirano a garantire una maggiore stabilità intrin-

**Indirizzo per la corrispondenza:**  
Federico Maria Liuni  
fm.liuni@gmail.com

seca dell'osteotomia, consentendo di non utilizzare alcun mezzo di fissazione interno. L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia di tale tecnica nella correzione dell'alluce valgo di grado da lieve a severo.

## Metodi

Abbiamo selezionato 58 casi, sottoposti a correzione chirurgica per alluce valgo sintomatico di grado lieve/moderato/severo. I criteri di inclusione prevedevano: alluce valgo sintomatico con angolo di valgismo metatarso-falangeo > 15° e angolo intermetatarsale > 8°.

I criteri di esclusione prevedevano: recidive di alluce valgo, artrosi metatarso-falangea, diabete di tipo II con neuropatia periferica, artrite reumatoide o patologie reumatiche articolari, patologie vascolari periferiche.

Il 94.8% dei pazienti erano di sesso femminile. L'età media era di 64 anni (range 28-82). Il follow-up medio era di 25 mesi (range 12-48).

I pazienti sono stati sottoposti a radiografie in carico nel preoperatorio, a due mesi ed all'ultimo follow-up. Sono stati misurati l'angolo di valgismo metatarso-falangeo (MF), l'angolo intermetatarsale (IM), e l'angolo articolare metatarsale distale (DMAA).

Tutti i pazienti sono stati valutati nel preoperatorio ed all'ultimo follow-up con score dell'*American Orthopedic Foot and Ankle Society* (AOFAS) e scala VAS (*Visual Analogue Scale*) per il dolore. All'ultimo follow-up è stato inoltre valutato il grado di soddisfazione del paziente (completamente soddisfatto, moderatamente soddisfatto, insoddisfatto).

La procedura chirurgica prevedeva l'utilizzo di una tecnica mininvasiva denominata PBS. Tale tecnica prevede: una capsulotomia parziale laterale associata a tenotomia dell'adduttore dell'alluce; esostosectomia con wedge burr da 4.1 mm e successiva osteotomia metatarsale dal medesimo accesso mediale, centrato alla base della testa del I metatarso. Nello specifico si tratta di un'osteotomia extrarticolare, a partenza dorsale e distale per terminare plantare e prossimale, utilizzando una fresa shannon 2x12 mm. Il primo passaggio dell'osteotomia è incompleto, non intaccando la corticale laterale, ed ha una lieve obliquità rispetto all'asse longitudinale. L'orientamento consente un lieve accorciamento e una plantarizzazione della testa del metatarso. Il secondo passaggio va a completare l'osteotomia sul versante laterale, con un orientamento leggermente più obliquo rispetto al primo passaggio. Questo accorgimento aumenta la stabilità intrinseca dell'osteotomia ed il mantenimento della correzione ottenuta. (Fig. 1) Dopo la procedura viene confezionato un bendaggio funzionale semirigido, atto a mantenere la correzione e mantenuto in tutto per 4 settimane, con sostituzione a 15 giorni. (Fig. 2) Il carico com-



**Figura 1.** Orientamento schematico dell'osteotomia PBS (Percutaneous Bianchi System) del primo metatarso in Rx postoperatorie.



**Figura 2.** Bendaggio postoperatorio.



**Figura 3.** Rx preoperatoria e postoperatoria dopo tecnica PBS (Percutaneous Bianchi System).

pleto è concesso già nell'immediato postoperatorio, con appropriata scarpa a suola piana.

La principale difficoltà della tecnica sta nel riprodurre la triplanarità dell'osteotomia e il gradino corticale laterale che aiuta a mantenere la correzione. Altro passaggio imprescindibile è un corretto confezionamento del bendaggio postoperatorio.

## Risultati

Gli score AOFAS hanno registrato un miglioramento significativo da una media di 28.6 nel preoperatorio a 91.7 all'ultimo follow-up ( $p < 0,001$ ).

Gli score VAS hanno mostrato una riduzione dal 6,7 del preoperatorio a 0,59 dell'ultimo follow-up ( $p < 0,001$ ).

55 casi (95%) erano completamente soddisfatti della procedura, 3 casi erano moderatamente soddisfatti.



**Figura 4.** Rx di controllo a 24 mesi dopo tecnica PBS (Percutaneous Bianchi System).

I risultati radiologici sono riassunti nella Tabella I e nelle figure 3-4. Gli angoli MF, IM e PASA hanno evidenziato un miglioramento significativo dal preoperatorio all'ultimo follow-up.

Nella nostra casistica abbiamo riscontrato 9 complicazioni minori: 5 metatarsalgie (9%), 3 casi di severa rigidità articolare (5%) e un caso con parestesie persistenti all'alluce.

**Tabella I.** Risultati radiologici. Angolo MF, IM, PASA nel preoperatorio, a due mesi e all'ultimo follow-up. DS: Deviazione Standard.

	Preoperatorio	2 mesi	Ultimo follow-up	Differenze preop. - ultimo follow-up	P value
Angolo MF (DS)	34,0 (± 9)	9,3 (± 5)	10,6 (± 6)	-23,4	< 0,001
Angolo IM (DS)	13,5 (± 3)	8,0 (± 2)	8,5 (± 3)	-5,0	< 0,001
Angolo PASA (DS)	14,6 (± 6)	4,2 (± 3)	6,5 (± 5)	-8,1	< 0,001

## Discussione

Di recente è notevolmente aumentato l'interesse per la chirurgia percutanea nel trattamento dell'alluce valgo, e sono ormai numerosi gli studi che dimostrano la sicurezza e l'efficacia di tali tecniche<sup>5-8</sup>.

Il nostro è il primo studio a valutare efficacia e risultati a medio termine nell'utilizzo della tecnica PBS nella correzione dell'alluce valgo. Tale tecnica si distingue per le caratteristiche dell'osteotomia: completa, extrarticolare, con orientamento triplanare. La nostra tecnica inoltre non prevede l'utilizzo di alcun mezzo di fissazione, ma la correzione viene mantenuta esclusivamente grazie all'inclinazione dell'osteotomia ed al bendaggio postoperatorio.

Il nostro studio evidenzia inoltre la capacità di tale tecnica di correggere anche forme di valgismo moderato o severo, con significativi miglioramenti in termini di score AO-FAS, VAS e di soddisfazione riferita dai pazienti.

L'osteotomia PBS consente inoltre un'ottima correzione degli angoli radiografici MF, IM e PASA. Gli ottimi risultati riscontrati all'ultimo follow-up radiologico confermano l'efficacia di tale tecnica anche nel mantenere la correzione nel tempo e nel ridurre il rischio di recidive.

Nella nostra casistica abbiamo inoltre riscontrato un ridotto numero di complicanze minori.

La limitazione principale del nostro studio è stata l'assenza di un gruppo di controllo, che sarebbe stato utile nel confrontare i nostri risultati con quelli delle tecniche open comunemente utilizzate. Il follow-up è inoltre relativamente breve, soprattutto per valutare l'incidenza di recidive.

## Conclusioni

In conclusione il nostro studio dimostra come la tecnica PBS sia efficace e sicura nella correzione dell'alluce val-

go sintomatico anche nel medio termine. I punti cardine di questa procedura sono la mini-invasività, l'assenza di mezzi di fissazione, il carico completo e immediato e la scarsa incidenza di complicanze. In ottica futura ci proponiamo di realizzare uno studio con una casistica più ampia ed un follow-up più lungo, così da poter confermare tali risultati nel lungo termine.

## Bibliografia

- 1 Bösch P, Wanke S, Legenstein R. *Hallux valgus correction by the method of Bösch: a new technique with a seven-to-ten-year follow-up*. Foot Ankle Clin 2000;5:485-98.
- 2 Cain TD, Boberg J, Ruch JA, et al. *Distal metaphyseal osteotomies in hallux abducto valgus surgery*. In: *Comprehensive textbook of foot surgery*. Williams and Wilkins 1992.
- 3 Johnson KA, Cofield RH, Morrey BF. *Chevron osteotomy for hallux valgus*. Clin Orthop 1979;142:44-7.
- 4 Liuni FM, Berni L, Fontanarosa A, et al. *Hallux valgus correction with a new percutaneous distal osteotomy: Surgical technique and medium term outcomes*. Foot Ankle Surg 2018; S1268-7731.
- 5 Bauer T, De Lavigne C, Biau D, et al. *Percutaneous hallux valgus surgery: a prospective multicenter study of 189 cases*. Orthop Clin North Am 2009;40:505-14.
- 6 Faour-Martin O, Martin-Ferrero MA, Valverde Garcia JA, et al. *Long-term results of the retrocapital metatarsal percutaneous osteotomy for hallux valgus*. Int Orthop 2013;37:1799-803.
- 7 Radwan YA, Mansour AM. *Percutaneous distal metatarsal osteotomy versus distal chevron osteotomy for correction of mild-to-moderate hallux valgus deformity*. Arch Orthop Trauma Surg 2012;132:1539-46.
- 8 Vernois J, Redfern DJ. *Percutaneous surgery for severe hallux valgus*. Foot Ankle Clin N Am 2016;21:479-93.

D. Mandatori  
P. Di Tomo  
L. Pelusi  
A. Pandolfi

Università "G. d'Annunzio" Chieti-  
Pescara, Dipartimento di Scienze  
Mediche, Orali e Biotecnologiche,  
Centro di Scienze dell'Invecchiamento  
e Medicina Traslazionale (Ce.S.I.-MeT/  
COST), StemTeCh Group, Chieti, Italy

## News dalla scienza di base

### News from basic science

#### Riassunto

Le cellule staminali rappresentano ad oggi un promettente strumento terapeutico a supporto della medicina rigenerativa. In particolare, le cellule staminali mesenchimali hanno aperto molte strade utili alla terapia cellulare in quanto dal punto di vista differenziativo esse si possono definire multipotenti e mostrano, inoltre, spiccate proprietà immuno-modulatorie ed anti-infiammatorie. Nell'ultimo decennio, peculiare rilevanza hanno assunto i modelli cellulari ottenuti dai tessuti perinatali (fluido/membrana amniotica, placenta e cordone ombelicale) in quanto, oltre a presentare le caratteristiche generali delle mesenchimali, mostrano ottime capacità proliferative, senescenza cellulare rallentata e, essendo isolate da tessuti di scarto, non presentano problemi di natura etica. Tali caratteristiche hanno suscitato un grande interesse tra i ricercatori del settore e, tra i vari modelli studiati, le cellule staminali mesenchimali derivanti dal fluido amniotico rappresentano sicuramente cellule perinatali molto studiate nella ricerca pre-clinica ma scarsamente nella ricerca clinica. Le principali criticità che ad oggi limitano l'accesso di tali cellule alla sperimentazione clinica possono essere considerate: la modalità di reclutamento dei donatori, la raccolta e la conservazione del tessuto prima dell'utilizzo, nonché le tecniche di isolamento, coltura e crioconservazione delle mesenchimali derivanti dal fluido amniotico. Affrontare e risolvere le problematiche sopra citate contribuirà ad accrescere il potenziale traslazionale delle cellule staminali mesenchimali derivanti dal fluido amniotico ed il loro potenziale uso terapeutico nell'ambito della medicina rigenerativa.

**Parole chiave:** cellule staminali perinatali, fluido amniotico, rigenerazione osteo-cartilaginea

#### Summary

*Today, stem cells represent a promising therapeutic tool for regenerative medicine needs. In particular, mesenchymal stem cells have opened many possibilities for cell therapy since they can be defined multipotent and also show marked immuno-modulatory and anti-inflammatory properties. In the last decade, several cellular models obtained from perinatal tissues (amniotic fluid / membrane, placenta and umbilical cord) have assumed particular relevance because, in addition to presenting the general characteristics of mesenchymal cells, they show excellent proliferative capacities, reduced cell senescence and, being isolated from waste fabrics, they do not present ethical problems. These characteristics have produced great interest among researchers and, among the various models studied, although mesenchymal stem cells deriving from amniotic fluid certainly represent perinatal cells that have been extensively studied in pre-clinical research, they are scarcely employed in clinical research. The main critical issues that currently limit the access of these cells to clinical trials can be considered: the method of recruiting donors, collecting and preserving the tissue before use, as well as the techniques of isolation, culture and cryopreservation of mesenchymal cells obtained from amniotic fluid. Addressing and solving the above mentioned problems, will contribute to increasing the translational potential of mesenchymal stem cells deriving from the amniotic fluid and their potential therapeutic use in the field of regenerative medicine.*

**Key words:** shock perinatal stem cells, amniotic fluid, osteo-cartilaginous regeneration

## Introduzione

Le patologie a carico dell'apparato scheletrico, come ad esempio le fratture, l'osteoporosi, l'osteopenia e l'osteoartrite rappresentano uno dei principali problemi di salute a livello mondiale e una sfida importante per la chirurgia in ambito ortopedico. Tali patologie, infatti, richiedono un importante processo di rigenerazione osteo-cartilaginea caratterizzato dalla migrazione e dalla proliferazione di cellule specializzate nell'area di guarigione.

**Indirizzo per la corrispondenza:**  
Assunta Pandolfi  
assunta.pandolfi@unich.it

Sebbene a oggi gli esatti meccanismi molecolari che regolano il *turnover* osseo non sono stati ancora del tutto compresi, diversi approcci terapeutici, quali auto-, allo- e xeno-trapianti, sono stati proposti al fine di ottenere una potenziale rigenerazione di tali tessuti. Tali approcci, però, risultano essere invasivi e caratterizzati da una incompleta integrazione strutturale del tessuto trapiantato <sup>1</sup>.

Pertanto, recentemente è stato rivolto un grande interesse allo sviluppo e all'applicazione di terapie alternative per il trattamento dei difetti osteo-cartilaginei traumatici e/o degenerativi. Tra questi, è importante menzionare l'utilizzo delle cellule staminali mesenchimali per la terapia cellulare nell'ambito della medicina rigenerativa e dell'ingegneria tissutale.

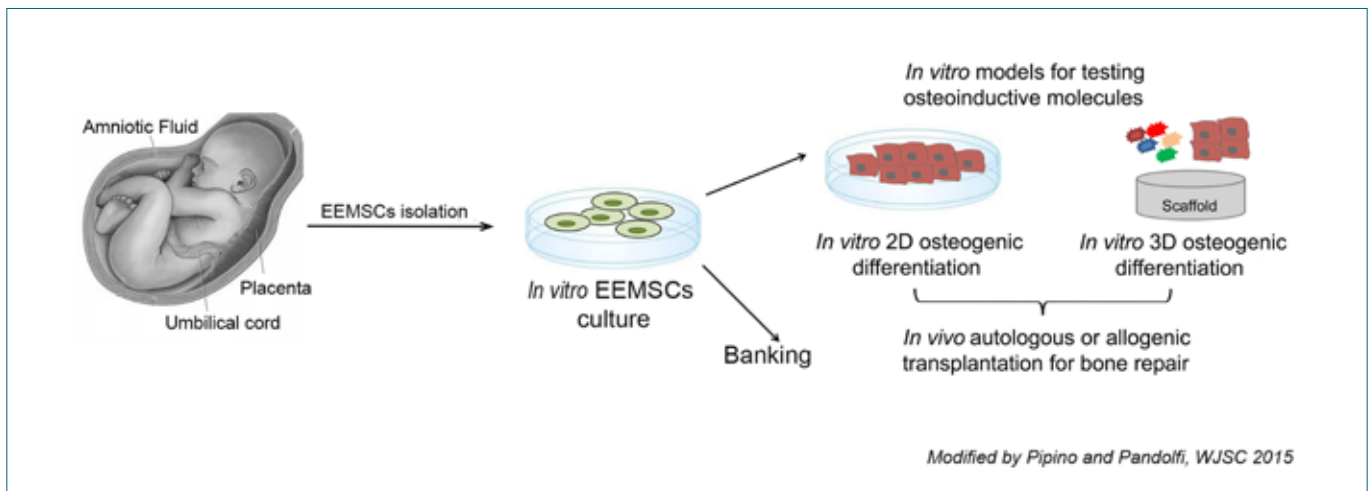
È noto che le cellule staminali sono cellule indifferenziate (non *committed*) in grado di proliferare, di auto-rinnovarsi e di differenziare in diverse tipologie cellulari. In particolare, sulla base del loro potenziale differenziativo, sono classificate in pluri-, multi- e uni-potenti, mentre sulla base della fonte di isolamento sono ulteriormente identificate come cellule staminali embrionali, adulte e fetali. Inoltre, negli ultimi anni sempre più rilevanza ha assunto nel campo della medicina rigenerativa il modello cellulare noto con il nome di cellule staminali pluripotenti indotte (iPS). Queste sono cellule staminali ottenute *in vitro* mediante l'introduzione in cellule somatiche adulte di quattro geni specifici codificanti che permettono la riprogrammazione da una cellula matura in staminale pluripotente.

Le cellule staminali adulte, localizzate a livello tissutale sotto forma di cellule staminali mesenchimali (stromali) (MSC),

sono cellule multipotenti, in grado di differenziare *in vitro* in osteoblasti, adipociti e condrociti. Rappresentando una fonte cellulare in grado di produrre nuovo tessuto osseo e cartilagineo la loro funzione principale è quella di mantenere l'omeostasi tissutale e, pertanto, sono cellule di grande interesse nel settore della medicina rigenerativa osteo-articolare. Considerando il loro ruolo fisiologico come cellule progenitrici mesenchimali per il differenziamento in osteoblasti a livello del tessuto osseo, le MSC isolate dal midollo osseo (*bone marrow* MSC, BM-MS) sono considerate la fonte cellulare più adatta per il trattamento dei difetti osteo-cartilaginei. Tuttavia, il loro utilizzo presenta alcune importanti limitazioni quali: una pratica di prelievo difficile, invasiva e dolorosa; una limitata quantità di MSC isolate (tra 0,01% - 0,001% del totale delle cellule); un potenziale differenziativo osteo-condrogenico che può essere influenzato dall'età del donatore. Inoltre, non permettono un utilizzo allogenico a causa dell'elevata reattività immunologica.

Pertanto, diversi studi negli ultimi anni hanno evidenziato la possibilità di utilizzare fonti alternative, non invasive e più facilmente ottenibili di cellule staminali, come i tessuti extra-embryonali quali il liquido amniotico, il cordone ombelicale e la placenta/corion. Le cellule isolate da tali tessuti, infatti, presentano il vantaggio di essere isolate da tessuti normalmente scartati dopo la nascita e non implicano, perciò, problemi di natura etica <sup>1</sup>.

Pertanto, verrà posta particolare attenzione alle proprietà biologiche delle MSC perinatali con particolare riguardo



**Figura 1.** Applicazione *in vitro* e *in vivo* di cellule staminali mesenchimali (MSC) perinatali.

Le MSC perinatali isolate durante la gravidanza da liquido amniotico o dai tessuti normalmente scartati dopo la nascita possono essere utilizzate 1) per test genetici o 2) per la sperimentazione *in vitro*. Per quest'ultima applicazione, tali cellule possono essere differenziate *in vitro* in condizioni di coltura 2D o 3D, rappresentando un modello cellulare ideale per valutare *in vitro* il ruolo di molecole osteoinduttive e per il potenziale trapianto autologo o allogenico *in vivo*.



al loro potenziale differenziativo in senso osteo-condrogenico in vista di una loro possibile applicazione nella medicina rigenerativa in ambito ortopedico (Fig. 1). È importante sottolineare che queste cellule, infatti, possiedono una buona capacità proliferativa, una scarsa reattività immunologica e un minor rischio di *graft versus-host disease* rispetto alle BM-MSC<sup>1</sup>. Inoltre, data la loro stessa origine ontogenetica, le cellule staminali isolate da fluido amniotico (AF-MSC), cordone ombelicale (UC-MSC) e placenta/corion (C-MSC) possiedono proprietà fenotipiche e funzionali simili. In particolare, tutte hanno mostrato elevate capacità di differenziamento osteo- e condrogenico sia *in vitro* che *in vivo*. Inoltre, è stato anche dimostrato che, benché rispetto alle BM-MSC le cellule staminali perinatali mostrino livelli basali inferiori di geni correlati all'osteogenesi, esse sono in grado comunque di differenziare efficacemente in tal senso grazie alla loro maggiore potenzialità proliferativa e a una ridotta senescenza cellulare. Tali caratteristiche, in aggiunta ai vantaggi sopra elencati, rendono le cellule staminali perinatali delle candidate promettenti per la terapia cellulare nell'ambito della medicina rigenerativa e dell'ingegneria tissutale osteo-cartilaginea<sup>2</sup>.

## Modello AF-MSC

Tra i modelli di cellule staminali isolate dai tessuti extra-embryonali nel presente paragrafo verrà preso in esame il modello delle AF-MSC, che risulta di particolare interesse per il potenziale differenziativo osteo-condrogenico osservato sia *in vitro* e *in vivo*.

Il fluido amniotico (AF) è un tessuto extra-embryonale la cui funzione principale è quella di proteggere il feto e di fungere da veicolo con la madre. Esso è caratterizzato da una popolazione eterogenea di cellule di natura *fibroblast-* ed *epithelial-like*<sup>1</sup> la cui prevalenza risulta essere influenzata dall'età gestazionale. In maniera interessante, è stata dimostrata inoltre la presenza nel fluido amniotico di una popolazione cellulare staminale (circa l'1%) che esprime l'antigene di superficie *c-kit* (CD117+; recettore del fattore di cellule staminali) e la presenza di una sub-popolazione di cellule staminali stromali mesenchimali (AF-MSC) con caratteristiche di multipotenza. Tali cellule presentano una elevata capacità proliferativa, un normale cariotipo dopo lunghi periodi di coltura *in vitro*, una senescenza cellulare ritardata<sup>3</sup>, una ridotta reattività immunologica e un minor rischio di *graft versus-host disease* rispetto alle BM-MSC. Inoltre, non esprimono marcatori di natura ematopoietica mentre sono caratterizzate dalla presenza dei tipici marcatori di staminalità intra- ed extra- cellulari. In aggiunta, è importante sottolineare che una delle caratteristiche

più importanti di tali cellule è il loro fenotipo intermedio tra le cellule staminali embrionali pluripotenti e le MSC adulte multipotenti. Infatti, rispetto alle MSC adulte, le AF-MSC presentano un maggiore potenziale differenziativo. Mentre, rispetto alle cellule staminali embrionali pluripotenti, non danno origine né alla formazione di teratomi né a rigetto quando trapiantate *in vivo*. Infine, come detto precedentemente, per la loro origine fetale ma non embrionale, l'isolamento e l'utilizzo di tali cellule non implica alcun problema di natura etica<sup>1</sup>.

## Osteogenesi *in vitro*

Numerosi studi hanno documentato il potenziale osteogenico *in vitro* delle AF-MSC. In particolare, è stato dimostrato come, sia la popolazione selezionata per il recettore *c-kit* che quella non selezionata, siano in grado di differenziare correttamente in senso osteogenico.

Per quanto concerne i meccanismi molecolari che regolano il *commitment* osteogenico a oggi, nonostante numerose evidenze suggeriscano un coinvolgimento della via di segnale regolata dal fattore di trascrizione di Wnt, non sono stati ancora del tutto chiariti<sup>1</sup>.

Infine, è importante menzionare gli studi che hanno evidenziato come l'utilizzo di molecole osteoinduttive, di origine sia farmacologica che naturale, sia in grado di aumentare il potenziale differenziativo delle AF-MSC in senso osteogenico. In particolare, il nostro gruppo di lavoro ha dimostrato come il trattamento con il calciomimetico R-568 (molecola farmacologica) o la Vitamina K2 (naturale) aumenti il loro differenziamento osteogenico<sup>1,4</sup>.

## Condrogenesi *in vitro*

La rigenerazione del tessuto cartilagineo rappresenta ancora un problema importante nell'ambito della medicina rigenerativa in quanto la cartilagine articolare, essendo caratterizzata da una limitata capacità rigenerativa, in seguito ad un trauma tende a degenerare e supportare progressivamente lo sviluppo dell'osteoartrite. A tal proposito, le AF-MSC sono considerate potenzialmente utili per la terapia cellulare nell'ingegneria tissutale cartilaginea. Infatti, analogamente al differenziamento osteogenico, le AF-MSC, se stimolate da specifici fattori di condrogenesi quali ad esempio il TGF- $\beta$ 3, sono in grado di differenziare adeguatamente *in vitro* in condrociti. Inoltre, è stato anche dimostrato che il trattamento con molecole quali la rapamicina e la sesamina nonché l'utilizzo di sistemi di coltura tridimensionali, sono in grado di aumentare la capacità differenziativa di tali cellule in senso condrogenico suggerendo un loro possibile utilizzo in approcci terapeutici utili a trattare difetti a livello della cartilagine articolare<sup>5</sup>.

## Osteogenesi *in vivo*

Sulla base delle numerose evidenze ottenute *in vitro* circa la potenzialità osteogenica delle AF-MSC, sono stati sviluppati diversi studi su modelli animali che hanno dimostrato l'efficacia terapeutica di tali cellule nella rigenerazione ossea *in vivo*. Tra questi, uno studio condotto da Berardinelli e colleghi ha dimostrato come l'utilizzo di AF-MSC ovine in associazione con uno *scaffold* (supporto tridimensionale) a base di idrossiapatite e collagene sia in grado di aumentare la deposizione di nuova matrice ossea e la rigenerazione di nuovo tessuto in un modello ovino del rialzo del seno mascellare. Inoltre, è stato anche dimostrato come, in un modello di difetto osteo-cranico di ratto, la bio-ingegnerizzazione di uno *scaffold* di collagene con AF-MSC sia in grado di aumentare non solo il processo di rigenerazione ossea ma anche quello di neo-vascularizzazione rispetto all'utilizzo del solo *scaffold* privo di cellule <sup>1</sup>.

## Condrogenesi *in vivo*

Analogamente all'osteogenesi, anche per quanto riguarda il differenziamento condrogenico sono stati condotti diversi studi su modelli animali per valutare l'efficacia terapeutica delle AF-MSC nella rigenerazione cartilaginea *in vivo*. Tra questi, uno studio condotto da Park e colleghi ha evidenziato come AF-MSC inglobate in un gel a base di fibrina e arricchito del fattore condrogenico TGF- $\beta$ 3 siano in grado di indurre la formazione di nuovo tessuto cartilagineo una volta trapiantate *in vivo* in un modello murino transgenico. Inoltre, è stato anche dimostrato come AF-MSC differenziate in senso condrogenico siano in grado di indurre una riparazione di difetti parziali o totali a livello della trachea in un modello ovino <sup>5</sup>.

## AF-MSC e *trial* clinici

Per quanto riguarda l'applicazione clinica delle cellule staminali perinatali nell'ambito della rigenerazione ossea e cartilaginea, l'attuale letteratura scientifica risulta essere molto vasta ma estremamente eterogenea. Ciò riflette il fatto che tale approccio terapeutico sia relativamente nuovo, che le conoscenze biomolecolari sui modelli cellulari siano talvolta carenti e come, pertanto, risulti difficile standardizzare i risultati e, quindi, sviluppare applicazioni cliniche ben focalizzate. In particolare, ad oggi sono registrati sul sito web *NIH Clinical Trials* (<https://clinicaltrials.gov>) circa 100 studi clinici che hanno valutato l'uso delle cellule placentari o della membrana amniotica in diversi ambiti. Tra questi, nonostante vi siano numerosi *trial* in corso che prevedono l'utilizzo delle cellule staminali perinatali e/o dei loro derivati, soltanto due studi clinici hanno lo scopo di valutare il po-

tenziale ruolo terapeutico del liquido amniotico sui difetti di natura osteo-condrale.

In particolare, uno dei due studi in corso ha lo scopo di dimostrare come l'utilizzo del liquido amniotico, caratterizzato da note proprietà anti-infiammatorie, possa rivelarsi una terapia non steroidea ideale e potenzialmente rigenerativa per il trattamento clinico di patologie muscolo-scheletriche come, ad esempio, l'artrite degenerativa a livello delle articolazioni della colonna vertebrale e delle estremità (ginocchia, anca, dolore alla spalla ecc.). Spesso, infatti, nei pazienti con problematiche osteo-articolari la fonte di dolore è frequentemente riconducibile a un processo di natura infiammatoria.

In particolare, l'attività antinfiammatoria del liquido amniotico è mediata dalla secrezione di citochine come, ad esempio, l'interleuchina-10, l'inibina, l'activina, l'antagonista del recettore dell'interleuchina-1 nonché inibitori di specifiche proteasi.

Oltre ad avere note qualità antinfiammatorie, tale fluido può modulare l'immunità acquisita sopprimendo le risposte allo-reattive e diminuendo la produzione di citochine Th1 e Th2. Infine, essendo una ricca fonte di fattori di crescita, inclusi composti organici e nutrienti, acidi ialuronici, aminoacidi, antiossidanti e cellule staminali, il liquido amniotico è potenzialmente in grado di produrre un effetto rigenerativo e/o ridurre ulteriormente la degenerazione a livello del tessuto cartilagineo.

Analogamente, il secondo *trial* ha l'obiettivo di valutare se l'utilizzo del liquido amniotico allogenico possa rappresentare un approccio terapeutico utile per il trattamento dell'osteoartrosi del ginocchio. In particolare, lo scopo di questo studio è quello di acquisire maggiori informazioni sull'impatto degli allotrapianti di tessuto amniotico sui marcatori di natura infiammatoria e sui fattori di crescita a livello dell'articolazione del ginocchio. Nel dettaglio, i responsabili del presente studio propongono di quantificare la concentrazione di acido ialuronico e di fattori anabolizzanti/degradativi nel liquido sinoviale aspirato pre- e post-trattamento con liquido amniotico allogenico. Essi infatti ipotizzano che quest'ultimo possa indurre la produzione di acido ialuronico endogeno, aumentare il rilascio di fattori anabolici e di diminuire fattori degenerativi nell'articolazione da parte delle cellule sinoviali.

In conclusione, gli studi pre-clinici e clinici descritti identificano le AF-MSC come un modello cellulare promettente e potenzialmente utile per la terapia cellulare nell'ambito della medicina rigenerativa osteo-cartilaginea.

Tuttavia, ulteriori studi sono necessari al fine di comprendere al meglio la natura e i meccanismi molecolari alla base del differenziamento delle cellule staminali perinatali e di identificare ulteriori possibili applicazioni cliniche nella patologia osteo-condrale.

**Bibliografia**

- <sup>1</sup> Pipino C, Pandolfi A. *Osteogenic differentiation of amniotic fluid mesenchymal stromal cells and their bone regeneration potential.* World J Stem Cells 2015;7:681-90.
- <sup>2</sup> Si JW, Wang XD, Shen SG. *Perinatal stem cells: a promising cell resource for tissue engineering of craniofacial bone.* World J Stem Cells 2015;7:149-59.
- <sup>3</sup> Alessio N, Pipino C, Mandatori D, et al., *Mesenchymal stromal cells from amniotic fluid are less prone to senescence compared to those obtained from bone marrow: an in vitro study.* J Cell Physiol 2018;233:8996-9006.
- <sup>4</sup> Mandatori D, Penolazzi L, Pipino C, et al. *Menaquinone-4 enhances osteogenic potential of human amniotic fluid mesenchymal stem cells cultured in 2D and 3D dynamic culture systems.* J Tissue Eng Regen Med 2018;12:447-59.
- <sup>5</sup> Preitschopf A, Zwickl H, Li K, et al. *Chondrogenic differentiation of amniotic fluid stem cells and their potential for regenerative therapy.* Stem Cell Rev 2012;8:1267-74.

A. Boffa<sup>1</sup>  
L. Andriolo<sup>1</sup>  
A. Di Martino<sup>1,2</sup>  
G. Merli<sup>2</sup>  
S.A. Altamura<sup>1</sup>  
A. Poggi<sup>1</sup>  
S. Zaffagnini<sup>1</sup>  
G. Filardo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinica Ortopedica e Traumatologica II, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy; <sup>2</sup> Applied and Translational Research Center, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy

## Terapia infiltrativa: ci sono le basi scientifiche nella caviglia?

*Injective therapies: any evidence in the ankle?*

### Riassunto

La caviglia è una delle articolazioni maggiormente soggette a traumatismi e sovraccarichi e, per tale motivo, viene interessata di frequente da patologie che coinvolgono la cartilagine articolare quali le lesioni osteocondrali e la degenerazione articolare artrosica. Tra le varie opzioni di trattamento per queste patologie ci sono le terapie infiltrative, le quali prevedono l'applicazione di una sostanza terapeutica direttamente nell'ambiente articolare, con un approccio mini-invasivo. Il maggiore vantaggio è legato al fatto che l'iniezione della sostanza terapeutica avviene direttamente nell'articolazione, con conseguente maggiore biodisponibilità e ridotti effetti collaterali sistemici, il che è importante soprattutto nei pazienti anziani, spesso affetti da altre patologie. Le terapie infiltrative prevedono l'utilizzo di cortisonici, acido ialuronico, PRP (Platelet Rich-Plasma) e MSCs (Mesenchymal stem cells). Purtroppo però nella letteratura scientifica ci sono ancora scarse evidenze sull'utilizzo della terapia infiltrativa per le patologie della caviglia, sia per quanto concerne i trattamenti più tradizionali, come i cortisonici e la viscosupplementazione, sia quelli più innovativi, dai concentrati piastrinici alle MSCs. Attualmente le evidenze sull'utilità di tali trattamenti derivano prevalentemente dai risultati promettenti documentati nella terapia infiltrativa dell'artrosi del ginocchio, che devono però essere confermati da studi specifici di alto livello nella caviglia.

**Parole chiave:** caviglia, infiltrazioni, PRP, acido ialuronico, MSC

### Abstract

*The ankle is one of the joints most subject to trauma and overload and, for this reason, it is frequently affected by pathologies involving the articular cartilage such as osteochondral lesions and osteoarthritic joint degeneration. For these diseases there are different treatment options, including injective therapies, which imply the application of a therapeutic substance directly in the joint environment, with a minimally invasive approach. The greatest advantage depends on the injection of the therapeutic substance directly in the joint, with consequent greater bioavailability and reduced systemic side effects, which is especially important in elderly patients, often suffering from other pathologies. The injective therapies involve the use of steroids, hyaluronic acid, PRP (Platelet Rich-Plasma) and MSCs (Mesenchymal stem cells). Unfortunately, in the literature there is still poor evidence on the use of injective therapies for ankle pathologies, both regarding the more traditional treatments, such as steroids and viscosupplementation, and the more innovative treatments, such as platelet concentrates and MSCs. Currently, the evidence on the usefulness of these treatments derives mainly from the promising results documented in the injective therapy of knee osteoarthritis; however, this evidence must be confirmed by specific high-level studies on the ankle.*

**Key words:** ankle, injections, PRP, hyaluronic acid, MSC

## Introduzione

La caviglia è una delle articolazioni maggiormente soggette a traumatismi e sovraccarichi e, per tale motivo, viene interessata di frequente da patologie che coinvolgono la cartilagine articolare quali le lesioni osteocondrali e la degenerazione articolare artrosica. Tali patologie possono presentarsi con un quadro clinico caratterizzato da dolore, tumefazione e limitazione nei movimenti, a tal punto da limitare nei casi più gravi non solo le attività sportive, ma anche lo svolgimento delle normali attività di vita quotidiana e persino la deambulazione.

Le terapie conservative per il trattamento dell'artrosi e delle lesioni osteocondra-

**Indirizzo per la corrispondenza:**  
Angelo Boffa  
angeloboffa@libero.it

li croniche di caviglia sono molteplici e prevedono, tra le altre, gli analgesici, i FANS (Farmaci Anti-infiammatori Non Steroidei), i plantari e la terapia fisica. Queste terapie, però, possono non sempre essere efficaci, possono perdere di efficacia nel corso del tempo, o possono avere effetti collaterali. In questi casi è necessario trovare un'ulteriore opzione di trattamento che possa essere in grado di ridurre la sintomatologia dolorosa e ritardare o evitare un intervento chirurgico.

Tra le varie opzioni di trattamento per queste patologie ci sono le terapie infiltrative, le quali prevedono l'applicazione di una sostanza terapeutica direttamente nell'ambiente articolare, con un approccio mini-invasivo. Il maggiore vantaggio è legato al fatto che l'iniezione della sostanza terapeutica avviene direttamente nell'articolazione, con conseguente maggiore biodisponibilità e ridotti effetti collaterali sistemici, il che è importante soprattutto nei pazienti anziani, spesso affetti da altre patologie. Le terapie infiltrative prevedono l'utilizzo di cortisonici, acido ialuronico, PRP (Platelet Rich-Plasma) e MSCs (Mesenchymal stem cells).

## Corticosteroidi

Le infiltrazioni di corticosteroidi sono utilizzate come trattamento conservativo di patologie articolari che riconoscono una componente infiammatoria, quali l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica, l'artrite gottosa, l'acutizzazione di processi artrosici e le sinoviti. L'efficacia del trattamento infiltrativo con corticosteroidi risiede nel loro potente effetto anti-infiammatorio ed immunosoppressivo, che contribuisce a dare sollievo da dolore e versamenti articolari nella fase acuta della patologia. La letteratura però ha dimostrato che i corticosteroidi forniscono importanti miglioramenti del dolore solo a breve termine, e che hanno peraltro effetti negativi sulla cartilagine articolare, compromettendone il metabolismo e favorendone la degenerazione<sup>1</sup>. L'utilizzo intra-articolare limita di molto gli effetti collaterali delle terapie cortisoniche, anche se il loro utilizzo rimane comunque controindicato in pazienti con diabete, ipertensione, immunosoppressione, osteoporosi severa, glaucoma, infezioni in atto e terapie anti-coagulanti in atto. Per quanto concerne la letteratura scientifica sull'uso dei corticosteroidi per il trattamento infiltrativo della caviglia, ci sono poche evidenze: 3 case series di cui 2 studi sono relativi all'artrite reumatoide ed uno solo relativo all'artrosi di caviglia. In quest'ultimo, 100 pazienti sono stati trattati con infiltrazione di betametasona, e di questi solo il 35% ha dimostrato un miglioramento nei loro sintomi, sottolineando la necessità di più studi per capire la reale efficacia di questo tipo di infiltrazioni per la caviglia<sup>2</sup>.

## Acido ialuronico

L'acido ialuronico è un componente fondamentale del liquido sinoviale e della superficie articolare. Esso contribuisce a lubrificare l'articolazione, attenuare gli stress meccanici e proteggere la cartilagine dalla penetrazione di cellule infiammatorie e di enzimi litici. Nei pazienti con artrosi l'applicazione intra-articolare di acido ialuronico ha documentato la possibilità di agire sull'attenuazione del dolore ed il miglioramento della mobilità articolare attraverso un effetto anti-infiammatorio, condroprotettivo e di viscosupplementazione. Le informazioni sull'efficacia e la sicurezza di questo prodotto derivano però principalmente da studi eseguiti sul ginocchio<sup>3</sup>.

Per quanto riguarda l'uso dell'acido ialuronico nella caviglia, invece, pochi studi sono presenti in letteratura, di cui appena 6 studi randomizzati controllati. Tre di questi studi hanno messo in relazione l'acido ialuronico con la salina (utilizzata come gruppo controllo placebo) per il trattamento infiltrativo dell'artrosi di caviglia<sup>4-6</sup>: tali studi hanno evidenziato come l'acido ialuronico possa determinare miglioramenti significativi nei pazienti con artrosi di caviglia, con risultati superiori rispetto alla salina a 6 mesi. Tuttavia, nessuno dei 3 studi presentava un numero elevato di pazienti, una randomizzazione adeguata o ben chiara, e non era presente il doppio cieco, ovvero l'esaminatore era a conoscenza del trattamento eseguito al paziente, con conseguente aumentato rischio di bias. Pertanto nuovi studi con adeguata randomizzazione, controllati e in doppio cieco, sono necessari prima di trarre conclusioni sulla reale efficacia di queste infiltrazioni.

Un altro studio randomizzato ha paragonato l'effetto dell'infiltrazione di acido ialuronico con quello dell'esercizio fisico in pazienti con artrosi di caviglia<sup>7</sup>. A 12 mesi sia i pazienti trattati con acido ialuronico che quelli che hanno ricevuto terapia fisica hanno avuto miglioramenti funzionali, senza osservare differenze statisticamente significative tra i 2 gruppi e sottolineando quindi l'importanza di un primo approccio di tipo conservativo. Un ulteriore studio randomizzato ha messo in relazione l'acido ialuronico ad un nuovo trattamento infiltrativo che prevede l'utilizzo di un tipo di tossina botulinica in pazienti con artrosi sintomatica di caviglia<sup>8</sup>. Gli autori hanno dimostrato pari efficacia dei due trattamenti a 6 mesi di follow-up senza differenze nell'efficacia di trattamento dei 2 gruppi. Infine, un altro studio randomizzato controllato ha valutato la migliore formula di somministrazione dell'acido ialuronico nei pazienti con artrosi di caviglia: 1 somministrazione vs 3 somministrazioni. I migliori risultati nella riduzione del dolore a 27 settimane sono stati ottenuti con le 3 infiltrazioni, sottolineando l'importanza del protocollo di applicazione<sup>9</sup>.

## Platelet-Rich Plasma (PRP)

Negli ultimi anni il PRP è stato largamente utilizzato nel trattamento infiltrativo intra-articolare delle patologie degenerative della cartilagine, grazie alle sue proprietà anaboliche ed anti-infiammatorie: il potenziale benefico del PRP risiede infatti nell'alta concentrazione di piastrine, una importante riserva di fattori di crescita e di altre molecole bioattive, contenute all'interno degli  $\alpha$ -granuli che, in seguito ad attivazione, rilasciano il proprio contenuto, stimolando la migrazione cellulare, la crescita, la morfogenesi, modulando l'infiammazione e promuovendo l'omeostasi articolare. Tuttavia, nonostante l'iniziale entusiasmo, i risultati clinici riportati sono spesso contraddittori senza nessuna vera indicazione di trattamento, anche a causa della mancanza di un protocollo standardizzato per la produzione e l'applicazione dei concentrati piastrinici, che porta inevitabilmente ad avere differenti tipi di PRP in termini di concentrazione piastrinica, presenza/assenza di leucociti, metodo di attivazione e protocollo di applicazione.

Recenti evidenze pre-cliniche supportano il ruolo del PRP nel modulare l'infiammazione: dopo un'iniziale azione pro-infiammatoria, con stimolazione dei sinoviociti al rilascio di metallo-proteasi e citochine, segue una fase di limitazione della risposta infiammatoria, con diminuzione delle molecole coinvolte e prevenzione della chemiotassi di cellule simil-monociti. Sulla base di queste evidenze, è importante sottolineare che il PRP potrebbe non favorire direttamente la rigenerazione della cartilagine, ma offrire un beneficio in termini di sollievo dai sintomi e miglioramento funzionale, rallentando il processo degenerativo.

Anche per il PRP la maggior parte delle evidenze della letteratura sono relative al ginocchio, dove una review sistematica e meta-analisi di 3 studi prospettici e 10 studi randomizzati ne ha evidenziato la superiorità rispetto all'acido ialuronico nel ridurre la sintomatologia a 6 e 12 mesi di follow-up, considerando il WOMAC pain score<sup>10</sup>. Tuttavia, tale superiorità è opinabile quando si considerano alti gradi di degenerazione artrosica e pazienti più anziani<sup>11</sup>.

Per quanto riguarda la caviglia, sono pochi gli studi presenti in letteratura sull'uso infiltrativo di PRP. In particolare, sono presenti appena 7 studi, di cui solo 3 RCT. Il PRP è stato utilizzato sia come trattamento conservativo isolato, in pazienti con artrosi o lesioni osteocondrali croniche di caviglia, sia come "augmentation" post-operatoria alla tecnica di stimolazione midollare ossea con microfratture per il trattamento delle lesioni osteocondrali. Per quanto riguarda il trattamento conservativo isolato, è presente uno studio prospettico randomizzato che riporta superiorità del PRP rispetto all'acido ialuronico nel controllo del dolore e nel ripristino della funzione articolare a 6 mesi di follow-up in pazienti con lesioni osteocondrali croniche dell'astragalo<sup>12</sup>. L'infiltrazione di PRP ha inoltre

evidenziato, in una serie di pazienti affetti da artrosi di caviglia di entità moderata/avanzata, un forte effetto positivo sul dolore e sulla funzione articolare, dimostrandosi una valida e sicura alternativa per posticipare la necessità di un intervento chirurgico<sup>13</sup>.

Infine, sono presenti in letteratura 3 RCT sull'uso del PRP come "augmentation" alla tecnica chirurgica delle microfratture, attraverso una infiltrazione intra-articolare eseguita in prima giornata post-operatoria. In tutti e 3 gli studi sono stati constatati migliori risultati nei gruppi di pazienti sottoposti ad infiltrazione di PRP in aggiunta alle microfratture, rispetto ai gruppi in cui sono state eseguite solo le microfratture<sup>14-16</sup>. Görmeli et al.<sup>14</sup> hanno infine comparato l'aggiunta di PRP con quella di acido ialuronico, ottenendo migliori risultati nel gruppo di pazienti trattati con PRP.

## Mesenchymal Stem Cells (MSCs)

Recentemente le cellule staminali mesenchimali stanno emergendo come una promettente opzione terapeutica per trattare i difetti articolari e le forme precoci di artrosi. Esse sono cellule progenitrici multipotenti in grado di differenziarsi in diverse linee cellulari, inclusi i condrociti, con capacità di auto-rinnovamento, elevata plasticità, nonché azione immunosoppressiva e anti-infiammatoria. Tali cellule hanno un ruolo chiave nella risposta alle lesioni tissutali, non solo differenziandosi, ma anche inducendo processi di riparazione e rigenerazione a livello del sito di lesione attraverso la secrezione di diverse molecole bioattive. Grazie quindi a queste proprietà, le MSCs rappresentano un eccellente candidato per le terapie biologiche infiltrative e il loro potenziale di guarigione è stato esplorato anche in termini di rigenerazione della cartilagine e di modulazione nei processi di degenerazione artrosica.

In letteratura sono però ancora pochi gli studi e le evidenze scientifiche sull'efficacia di tale trattamento biologico per l'artrosi. In particolare, per la caviglia è presente solo uno studio in letteratura, in cui 6 pazienti con artrosi sono stati trattati con infiltrazione di MSCs di origine adiposa e successivamente valutati fino a 6 mesi: tali pazienti presentavano miglioramenti in termini di distanza di cammino percorsa, FAOS score e WOMAC score, suggerendo come l'infiltrazione di MSCs potrebbe rappresentare una tecnica sicura ed efficace, da approfondire con ulteriori studi randomizzati sulla caviglia<sup>17</sup>.

Ad oggi sono stati pubblicati anche alcuni studi relativi al trattamento infiltrativo con MSC come "augmentation" alla chirurgia per le lesioni osteocondrali croniche di astragalo. Tali studi appartengono allo stesso team di Kim YS et al.<sup>18-20</sup>. Gli autori hanno raccolto MSCs dal tessuto adiposo gluteo il giorno prima della chirurgia e poi hanno iniettato le MSCs dopo l'intervento di stimolazione midollare

ossea. Ad un massimo di 2-3 anni di follow-up, sono stati raggiunti risultati clinici significativi nel gruppo di iniezione con MSCs rispetto al gruppo controllo, malgrado la comparsa di alcune complicanze che hanno reso necessario un second-look artroscopico. Nonostante i risultati clinici positivi a breve termine, è quindi chiaro che ulteriori ricerche rimangono necessarie per convalidare e promuovere in futuro questo tipo di trattamento.

## Conclusioni

Nella letteratura scientifica ci sono ancora scarse evidenze sull'utilizzo della terapia infiltrativa per le patologie della caviglia, sia per quanto concerne i trattamenti più tradizionali, come i cortisonici e la viscosupplementazione, sia quelli più innovativi, dai concentrati piastrinici alle MSCs. Attualmente le evidenze sull'utilità di tali trattamenti derivano prevalentemente dai risultati promettenti documentati nella terapia infiltrativa dell'artrosi del ginocchio, che devono però essere confermati da studi specifici di alto livello nella caviglia.

## Bibliografia

- 1 Yaftali NA, Weber K. *Corticosteroids and hyaluronic acid injections*. Clin Sports Med 2019;38:1-15. doi: 10.1016/j.csm.2018.08.006.
- 2 Sarkin TL. *Indications for intra-articular steroid in osteoarthritis of the ankle and big toe joints*. S Afr Med J 1974;48:2067-8.
- 3 Roque V, Agre M, Barroso J, et al. *Managing knee osteoarthritis: efficacy of hyaluronic acid injections*. Acta Reumatol Port 2013;38:154-61.
- 4 Cohen MM, Altman RD, Hollstrom R, et al. *Safety and efficacy of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan®) in a randomized, double-blind study for osteoarthritis of the ankle*. Foot Ankle Int 2008;29:657-63.
- 5 DeGroot HI, Uzunishvili S, Weir R, et al. *Intraarticular injection of hyaluronic acid is not superior to saline solution injection for ankle arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Bone Jt Surg 2012;94:2-8.
- 6 Salk R, Chang T, D'Costa W, et al. *Viscosupplementation (hyaluronans) in the treatment of ankle osteoarthritis*. Clin Podiatr Med Surg 2005;22:585-97.
- 7 Karatosun V, Unver B, Ozden A, et al. *Intra-articular hyaluronic acid compared to exercise therapy in osteoarthritis of the ankle. A prospective randomized trial with long-term follow-up*. Clin Exp Rheumatol 2008;26:288-94.
- 8 Sun S-F, Hsu C-W, Lin H-S, et al. *Efficacy of intraarticular botulinum toxin A and intraarticular hyaluronate plus rehabilitation exercise in patients with unilateral ankle osteoarthritis: a randomized controlled trial*. J Foot Ankle Res 2014;7:9.
- 9 Witteveen AG, Siersevelt IN, Blankevoort L, et al. *Intra-articular sodium hyaluronate injections in the osteoarthritic ankle joint: effects, safety and dose dependency*. Foot Ankle Surg 2010;16:159-63.
- 10 Zhang HF, Wang CG, Li H, et al. *Intra-articular platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis*. Drug Des Devel Ther 2018;12:445-53. doi: 10.2147/DDDT.S156724. eCollection 2018.
- 11 Kon E, Mandelbaum B, Buda R, et al. *Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis*. Arthroscopy 2011;27:1490-501. doi: 10.1016/j.arthro.2011.05.011.
- 12 Mei-Dan O, Carmont MR, Laver L, et al. *Platelet-rich plasma or hyaluronate in the management of osteochondral lesions of the talus*. Am J Sports Med 2012;40:534-41. doi: 10.1177/0363546511431238.
- 13 Repetto I, Biti B, Cerruti P, et al. *Conservative treatment of ankle osteoarthritis: can platelet-rich plasma effectively postpone surgery?* Foot Ankle Surg 2017;56:362-5. doi: 10.1053/j.jfas.2016.11.015.
- 14 Görmeli G, Karakaplan M, Görmeli CA, et al. *Clinical effects of platelet-rich plasma and hyaluronic acid as an additional therapy for talar osteochondral lesions treated with microfracture surgery: a prospective randomized clinical trial*. Foot Ankle Int 2015;36:891-900. doi: 10.1177/1071100715578435.
- 15 Guney A, Akar M, Karaman I, et al. *Clinical outcomes of platelet rich plasma (PRP) as an adjunct to microfracture surgery in osteochondral lesions of the talus*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2015;23:2384-9. doi: 10.1007/s00167-013-2784-5.
- 16 Guney A, Yurdakul E, Karaman I, et al. *Medium-term outcomes of mosaicplasty versus arthroscopic microfracture with or without platelet-rich plasma in the treatment of osteochondral lesions of the talus*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2016;24:1293-8. doi: 10.1007/s00167-015-3834-y.
- 17 Emadedin M, Ghorbani Liastani M, Fazeli R, et al. *Long-term follow-up of intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in patients with knee, ankle, or hip osteoarthritis*. Arch Iran Med 2015;18:336-44.
- 18 Kim YS, Park EH, Kim YC, et al. *Clinical outcomes of mesenchymal stem cell injection with arthroscopic treatment in older patients with osteochondral lesions of the talus*. Am J Sports Med 2013;41:1090-9. doi: 10.1177/0363546513479018.
- 19 Kim YS, Lee HJ, Choi YJ, et al. *Does an injection of a stromal vascular fraction containing adipose-derived mesenchymal stem cells influence the outcomes of marrow stimulation in osteochondral lesions of the talus? A clinical and magnetic resonance imaging study*. Am J Sports Med 2014;42:2424-34. doi: 10.1177/0363546514541778.
- 20 Kim YS, Lee M, Koh YG. *Additional mesenchymal stem cell injection improves the outcomes of marrow stimulation combined with supramalleolar osteotomy in varus ankle osteoarthritis: short-term clinical results with second-look arthroscopic evaluation*. J Exp Orthop 2016;3:12. doi: 10.1186/s40634-016-0048-2.

R. Buda  
D. Bruni  
M. Parenti  
G. Oletto  
A. Pantalone  
F. Mastroianni

*Clinica Ortopedica e Traumatologica,  
Università di Chieti-Pescara  
"G. D'Annunzio"*

## Trapianto di cellule mononucleate midollari

### *Mononuclear stem cells implantation*

#### **Riassunto**

Le lesioni osteocondrali della caviglia sono frequenti e spesso di origine traumatica. Il trapianto one step di cellule staminali mononucleate midollari rappresenta una opzione terapeutica efficace e sicura.

#### **Summary**

*Osteochondral lesions of the ankle are frequent and usually produced by a traumatic injury. One-step bone-marrow derived mononuclear stem cells implant is a valid and safe therapeutic option.*

**Key words:** *stem cells, one-step surgery, ankle osteochondral defect, cartilage, regenerative medicine*

## Introduzione

Le lesioni osteocondrali sono difetti della superficie cartilaginea e dell'osso subcondrale sottostante; le articolazioni più colpite sono il ginocchio e la caviglia<sup>1</sup>. Nella caviglia la maggioranza di tali lesioni si verifica a livello del domo astragalico, mentre la localizzazione a livello del mortaio tibiale è di più rara osservazione<sup>2</sup>. Tradizionalmente, le lesioni osteocondrali del domo astragalico sono state suddivise in base alla loro localizzazione presso la regione posteromediale o anterolaterale del domo stesso. Le lesioni laterali sono solitamente dovute a forze di taglio e hanno forma ovalare e superficiale, mentre le mediali sono secondarie a carico assiale o a forze di torsione e sono più profonde e delineate. La formazione delle cisti subcondrali è, invece, in entrambi i casi, un processo lento che indica una cronicizzazione della lesione acuta<sup>2</sup>.

Per quanto riguarda le lesioni osteocondrali del plafone tibiale, esse risultano molto più rare e meno frequenti rispetto a quelle del domo astragalico, con un rapporto che varia da 1:14 a 1:20. Si ritiene che ciò sia dovuto alla conformazione anatomica del mortaio tibiale stesso, in quanto la sua superficie articolare concava, al contrario di quella convessa del domo astragalico, è più efficace nell'assorbire e redistribuire su una superficie di maggiore ampiezza le differenti sollecitazioni meccaniche. Inoltre, rispetto al domo astragalico, il plafone tibiale possiede una cartilagine ialina articolare di maggiore spessore. Queste due caratteristiche biomeccaniche conferiscono alla cartilagine articolare del plafone tibiale una maggiore resistenza e una minore suscettibilità alle lesioni osteocondrali.

La maggior parte delle lesioni osteocondrali del plafone tibiale è localizzata nella regione mediale e centrale e ha una eziopatogenesi chiaramente traumatica<sup>3</sup>. Infatti, nelle distorsioni di caviglia, il domo astragalico impatta contro il plafone tibiale con il proprio bordo posteromediale.

La presenza di lesioni osteocondrali a specchio sulla superficie del domo astragalico e su quella del plafone tibiale è di rara osservazione<sup>3</sup>.

Le lesioni della cartilagine articolare riconoscono molteplici cause; pur esistendo forme idiomatiche o non traumatiche, nella maggior parte dei casi, tali lesioni hanno una origine traumatica ed essendo particolarmente correlate all'attività sportiva,

#### **Indirizzo per la corrispondenza:**

**Roberto Buda**  
Clinica Ortopedica e Traumatologica,  
Università di Chieti-Pescara  
"G. D'Annunzio"  
[buda.ior@gmail.com](mailto:buda.ior@gmail.com)



si sta progressivamente verificando un incremento della loro incidenza. Le forze di taglio che agiscono sulla cartilagine possono produrre lesioni superficiali senza interessamento dell'osso subcondrale, mentre un trauma diretto ad alta energia o un trauma ripetuto (per esempio nell'instabilità cronica) possono danneggiare l'osso subcondrale.

Secondo le più recenti revisioni della letteratura, i difetti osteocondrali dell'astragalo possono verificarsi in circa il 70% delle distorsioni di caviglia e delle fratture di caviglia. Dal punto di vista epidemiologico, tali lesioni si verificano solitamente in pazienti giovani e attivi, di 20-30 anni di età, con elevate richieste funzionali. Il ripristino della cartilagine articolare danneggiata a una condizione di piena e normale funzionalità ha rappresentato una sfida difficile per la chirurgia ortopedica.

Il tessuto cartilagineo, infatti, mostra intrinsecamente un limitato potenziale di guarigione e una limitata capacità rigenerativa. Per tale motivo, il danno articolare può spesso cronicizzare e divenire irreversibile, dando origine a una disabilità cronica con un quadro clinico caratterizzato da un dolore profondo, che peggiora col carico e con l'attività fisica e una limitazione funzionale progressiva che si accompagna a tumefazione periarticolare diffusa e idratri recidivanti, portando, infine, a una artrosi precoce.

Le lesioni cartilaginee possono essere classificate secondo i criteri dell'ICRS (International Cartilage Repair Society) in lesioni a tutto spessore o in lesioni parziali a seconda che si estendano in profondità fino a esporre l'osso subcondrale o meno. Le lesioni della cartilagine articolare che non la interessano a tutto spessore sono incapaci di guarigione spontanea. In questo tipo di lesioni, l'osso subcondrale rappresenta una barriera tra la lesione cartilaginea e le cellule mesenchimali midollari presenti nell'osso spongioso subcondrale. Al contrario, nelle lesioni cartilaginee a tutto spessore può verificarsi il contatto della lesione con le cellule mesenchimali pluripotenti della spongiosa subcondrale. In tal caso, il processo di riparazione spontanea del danno cartilagineo consiste nella produzione di tessuto fibrocartilagineo che va a riempire il sito di lesione. Purtroppo, tale tessuto fibrocartilagineo possiede delle caratteristiche meccaniche inferiori rispetto alla cartilagine ialina articolare e nel tempo va incontro a una progressiva e inesorabile degenerazione.

Per tale ragione, i maggiori sforzi della ricerca scientifica sono indirizzati ai tentativi di riempire il sito di lesione osteocondrale con un tessuto che possieda delle caratteristiche meccaniche quanto più possibile simili a quelle della cartilagine ialina articolare e che sia capace di integrarsi biologicamente con la normale cartilagine articolare originale, circostante il sito di lesione.

In tal senso, i migliori risultati nella riparazione artroscopia mini-invasiva di tali lesioni si sono ottenuti utilizzando le

cellule staminali mononucleate midollari, gli scaffold e i fattori di crescita. Grazie ai progressi tecnologici degli ultimi anni, le metodiche di chirurgia rigenerativa e di ortobiologia sono rapidamente progredite rispetto al tradizionale trapianto di condrociti autologhi, che necessitava di due interventi distinti e aveva costi elevati, arrivando al trapianto di cellule mononucleate midollari (MSC), tecnica efficace nel riparare la lesione con cartilagine ialina attraverso un singolo intervento, in combinazione con gel piastrini o scaffold bioingegnerizzati, capaci di favorire la crescita e la differenziazione delle cellule mesenchimali multipotenti<sup>4</sup>. Nella metodica "one-step", anziché eseguire una fase preliminare di isolamento ed espansione di una determinata linea di cellule mesenchimali, viene eseguito un trapianto dell'intero gruppo di cellule midollari, sicché le cellule staminali midollari vengono introdotte in articolazione insieme a tutte le altre cellule mononucleate e differenti fattori di crescita presenti nel sangue midollare e potenzialmente dotati di un elevato stimolo rigenerativo. Tale procedura, consente il prelievo e la manipolazione di tali cellule all'interno della sala operatoria, senza necessità di una fase preliminare da eseguire in laboratorio.

## Le cellule staminali mesenchimali

Per cellule staminali mesenchimali si intende una eterogenea e multipotente popolazione cellulare derivante dal foglietto mesodermico, dotata della capacità di differenziarsi in molteplici altre cellule del tessuto connettivale, come tessuto cartilagineo, osseo, muscolare o tendineo, in risposta a stimoli del microambiente locale, come ad esempio citochine e fattori di crescita, che vengono prodotti e rilasciati in risposta a una lesione o ad una patologia tissutale. Tali cellule possono essere sperimentalmente espanse e indotte, sia in vitro che in vivo, per stimolarne la differenziazione terminale in osteoblasti, condrociti, adipociti, tenociti, fibrocellule muscolari, neurociti e cellule stromali ematopoietiche<sup>4</sup>.

Le cellule staminali mesenchimali risiedono in microambienti specializzati denominati nicchie. La nicchia è fondamentale per supportare la funzione delle MSC e per mantenere un corretto equilibrio tra autorinnovamento e progressione verso una linea differenziativa. Il tessuto osseo midollare è un microambiente complesso comprendente cellule e strutture endoteliali (inclusi capillari sinusoidali, arteriose e strutture microvascolari di transizione) e cellule mesenchimali stromali (incluse cellule staminali mesenchimali e cellule delle linee progenitrici, così come elementi cellulari precursori della linea osteogenica, condrociti e adiposità)<sup>5</sup>.

Le MSC possono provvedere a rimpiazzare le cellule che vanno incontro a necrosi e apoptosi e sostenere il ricam-

bio cellulare dei vari tessuti dei giovani adulti. In caso di gravi danni tissutali, le MSC possono essere attratte per chemiotassi nel sito di lesione, ove rilasciano fattori biologicamente attivi che stimolano i processi di riparazione del danno e rigenerazione tissutale. Le MSC possono essere prelevate dal sangue midollare e veicolate nel sito di lesione oppure possono essere espanse in laboratorio e somministrate in un secondo tempo al paziente, per via sistemica o per inoculazione locale. Veicolate nel sito di lesione, queste cellule producono fattori biologici che inibiscono la formazione di tessuto fibrocicatriziale e la apoptosi, promuovono la neoangiogenesi e stimolano le linee cellulari multipotenti residenti nel tessuto sede di lesione a replicarsi e differenziarsi in unità rigenerative.

Le cellule mesenchimali di origine midollare sono storicamente state le prime cellule staminali a essere identificate e la facilità di prelievo e la quantità relativamente elevata di MSC presenti localmente rende il tessuto osseo midollare tuttora una fonte di cellule staminali mesenchimali comunemente utilizzata. Le MSC possono essere utilizzate come una sospensione cellulare espansa in coltura oppure come un semplice concentrato di tessuto osseo midollare. Oltre che nel tessuto osseo midollare, le MSC sono state individuate in molti tessuti fetali e dell'adulto, come derma, grasso, liquido sinoviale, sangue ombelicale, placenta e liquido amniotico, con caratteristiche fenotipiche simili ma differenti attitudini in capacità proliferativa e potenziale differenziativo. Rispetto alle MSC derivanti dal tessuto adiposo, la maggior parte degli studi ha dimostrato che le MSC derivanti dal sangue midollare possiedono un maggiore potenziale osteogenico<sup>6</sup>.

I progressi nel campo della medicina rigenerativa hanno dimostrato che le cellule staminali mesenchimali sono in grado di replicare e rigenerare sia il tessuto osseo, che quello cartilagineo, senza necessità di una manipolazione preliminare in laboratorio.

## Tecnica chirurgica

Il Paziente è posizionato in decubito prono in anestesia spinale o generale. Si procede con la preparazione del campo sterile e con la eparinizzazione degli strumenti chirurgici. Si procede con la identificazione dell'arco superiore della cresta iliaca posteriore omolaterale alla lesione. Attraverso un trocar, si esegue il prelievo di 60 ml di sangue midollare che viene centrifugato con apposito dispositivo dedicato per 12 minuti. Al termine del processo, si procede all'aspirazione con siringa sterile del concentrato midollare.

Il Paziente viene, quindi, posizionato supino con laccio ischemico alla radice dell'arto inferiore. Si creano gli accessi artroscopici standard anteromediale e anterolaterale alla tibiotarsica. La lesione viene repertata e valutata; nel

caso in cui la lesione sia posizionata nella regione posteriore del domo astragalico, la si può esporre con un movimento di massima flessione plantare forzata oppure si può utilizzare un distrattore.

La lesione viene bonificata fino a esporre un letto di osso spongioso subcondrale sano e ben vascolarizzato, privo di sclerosi. Con apposito strumentario, viene posizionato il preparato di scaffold di acido ialuronico e cellule mononucleate midollari precedentemente preparato, sotto controllo artroscopico diretto, in modo da ottenere la massima copertura possibile della lesione. Infine, la zona viene coperta con colla di fibrina. Vengono eseguiti ripetuti movimenti di flessoestensione della tibiotarsica per verificare la stabilità dell'impianto e l'assenza di impingement con le strutture articolare si suturano gli accessi artroscopici.

Nel caso sia necessario un accesso artrotomico, la procedura può essere eseguita con un accesso mini-open mediale o laterale, raramente preceduto da una osteotomia malleolare per esporre il sito della lesione sul domo talare. La medesima procedura può essere impiegata anche nelle lesioni osteocondrali del plafond tibiale e del ginocchio<sup>7,8</sup>.

## Risultati clinici e letteratura

Numerosi studi hanno dimostrato in maniera solida la sicurezza della tecnica one-step e la sua efficacia<sup>9,10</sup>.

Giannini e Buda<sup>11</sup> hanno dimostrato un significativo miglioramento dell'AOFAS score in una serie di 56 Pazienti consecutivi a 2 e 3 anni di follow-up, con un risultato inversamente correlato alla presenza di segni radiografici di una significativa degenerazione artrosica della caviglia al momento dell'intervento.

L'integrazione dell'impianto è stata dimostrata con una RMN, che ha evidenziato una completa integrazione periferica del tessuto rigenerato con un aspetto superficiale altamente omogeneo.

Analogamente, Buda e Giannini<sup>12</sup> hanno dimostrato buoni risultati in una serie di 27 Pazienti consecutivi trattati con la tecnica one-step per una lesione osteocondrale del plafond tibiale, con un miglioramento dell'AOFAS score e una buona soddisfazione soggettiva dei Pazienti. In 14 Pazienti la RMN ha evidenziato un completo riempimento del difetto osteocartilagineo, mentre in 3 pazienti si è evidenziata una ipertrofia del tessuto rigenerato e in 2 Pazienti si è osservata un'incompleta riparazione della lesione con un lieve ma persistente edema subcondrale.

In conclusione, la tecnica di trapianto one-step di cellule staminali mononucleate midollari rappresenta il riferimento terapeutico nel trattamento delle lesioni osteocondrali della caviglia e in futuro sarà possibile il suo impiego in combinazione con scaffold biomimetici e nuovi fattori di crescita per migliorare ulteriormente i risultati clinici e funzionali.

## Bibliografia

- 1 Aurich M, Hofmann GO, Rolaufts B, et al. *Differences in injury pattern and prevalence of cartilage lesions in knee and ankle joints: a retrospective cohort study*. Orthop Rev 2014;6:5611.
- 2 O'Loughlin PF, Heyworth BE, Kennedy JG. *Current concepts in the diagnosis and treatment of osteochondral lesions of the ankle*. Am J Sports Med 2010;38:392-404.
- 3 Elias I, Raikin SM, Schweitzer ME, et al. *Osteochondral lesions of the distal tibial plafond: localization and morphologic characteristics with an anatomical grid*. Foot Ankle Int 2009;30:524-9.
- 4 Meirelles Lda S, Fontes AM, Covas DT, et al. *Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells*. Cytokine Growth Factor Rev 2009;20(5-6):419-27.
- 5 Pintus E, Baldassarri M, Perazzo L, et al. *Stem cells in osteochondral tissue engineering*. Adv Exp Med Biol 2018;1058:359-72. doi: 10.1007/978-3-319-76711-6\_16.
- 6 Afizah H, Yang Z, Hui JHP, et al. *A comparison between the chondrogenic potential of human bone marrow stem cells and adipose-derived stem cells taken from the same donors*. Tissue Eng 2007;13:659-66.
- 7 Buda R, Vannini F, Cavallo M, et al. *Osteochondral lesions of the knee: a new one-step repair technique with bone-marrow-derived cells*. J Bone Joint Surg Am 2010;92(Suppl 2):2-11.
- 8 Giannini S, Buda R, Vannini F, et al. *One-step bone marrow-derived cell transplantation in talar osteochondral lesions*. Clin Orthop Relat Res 2009;467:3307-20.
- 9 Giannini S, Buda R, Cavallo M, et al. *Cartilage repair evolution in post-traumatic osteochondral lesions of the talus: from open field autologous chondrocyte to bone-marrow-derived cells transplantation*. Injury 2010;41:1196-1203.
- 10 Giannini S, Buda R, Battaglia M, et al. *One-step repair in talar osteochondral lesions: 4-year clinical results and t2-map ping capability in outcome prediction*. Am J Sports Med 2013;41:511-8.
- 11 Buda R, Castagnini F, Cavallo M, et al. *One-step bone marrow-derived cells transplantation and joint debridement for osteochondral lesions of the talus in ankle osteoarthritis: clinical and radiological outcomes at 36 months*. Arch Orthop Trauma Surg 2016;136:107-16.
- 12 Baldassarri M, Perazzo L, Ricciarelli M, et al. *Regenerative treatment of osteochondral lesions of distal tibial plafond*. Eur J Orthop Surg Traumatol 2018;28:1199-1207. doi: 10.1007/s00590-018-2161-7. Epub 2018 Feb 23.

A. Marmotti<sup>1</sup>  
G. Peretti<sup>2,3</sup>  
S. Mattia<sup>1</sup>  
L. Mangiavini<sup>2,3</sup>  
E. Bellato<sup>1</sup>  
L. de Girolamo<sup>2</sup>  
G. Agati<sup>1</sup>  
D.E. Bonasia<sup>1</sup>  
S. Setti<sup>4</sup>  
F. Castoldi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> University of Turin, Department of Orthopaedics and Traumatology, Turin, Italy; <sup>2</sup> IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milan, Italy; <sup>3</sup> Department of Biomedical Sciences for Health, University of Milan, Milan, Italy; <sup>4</sup> IGEA SpA Clinical Biophysics, Carpi, Modena, Italy

**Indirizzo per la corrispondenza:**

**Antonio Marmotti**

Department of Orthopaedics and Traumatology, University of Turin, Turin, Italy; San Luigi Gonzaga Hospital, Regione Gonzole 10, 10043 Orbassano, Turin, Italy

[antonio.marmotti@inwind.it](mailto:antonio.marmotti@inwind.it)

## Le basi del futuro

### *The premises for the future*

#### **Riassunto**

Nel trattamento delle patologie articolari della caviglia, la conservazione dell'anatomia è il primo requisito fondamentale, in relazione alla peculiare distribuzione del carico sulla superficie cartilaginea. Gli elementi che costituiscono le basi future per le terapie biologiche sono le cellule staminali mesenchimali, le energie biofisiche come i campi magnetici pulsati, gli scaffold "intelligenti", i fattori di crescita come il G-CSF e il secretoma delle cellule staminali.

**Parole chiave:** caviglia, cartilagine, cellule staminali, campi magnetici, secretoma

#### **Summary**

*Integrity of the anatomy of the ankle is a prerequisite of each innovative therapy for bone and cartilage reconstruction, due to the peculiar load transfer on the articular surfaces of the ankle joint. The fundamental topics for the future development of regenerative therapies are the mesenchymal stem cells, the biophysical stimuli as the pulsed electromagnetic fields, the "smart scaffolds", the growth factors as the G-CSF and the stem cell secretoma.*

**Key words:** ankle, cartilage, stem cells, pulsed electromagnetic fields, secretoma

In uno sguardo verso le attuali proposte terapeutiche rigenerative articolari, il punto di partenza è la considerazione della struttura cartilaginea della caviglia che, a differenza del "contro-altare" rappresentato dal ginocchio, è da tempo considerata un'articolazione più tollerante. Questo dipende essenzialmente dalla struttura peculiare della tibiotarsica che, ad anatomia intatta, mostra in carico una superficie di contatto (contact area) molto maggiore del ginocchio, per cui la "congruenza" delle superfici nella caviglia è maggiore, con conseguente distribuzione del carico intuitivamente (e biomeccanicamente) molto più omogenea. Questa anatomia conduce ad una deformazione in carico della cartilagine della caviglia molto ridotta rispetto al ginocchio e all'assioma "ad alta congruenza articolare corrisponde spessore cartilagineo ridotto"; infatti lo spessore dello strato cartilagineo è di circa 1,1 mm nell'astragalo rispetto ai 2,2 mm del condilo femorale ad esempio<sup>1</sup>. Questo complesso di anatomia e biomeccanica rende la caviglia più prona ad una risposta riparativa e più tollerante nei confronti delle lesioni cartilaginee con una minore prevalenza dell'osteoartrosi sintomatica rispetto al ginocchio.

Pertanto, le lesioni osteocondrali nella caviglia (prevalentemente astragaliche in sede anterolaterale o posteromediale e raramente "idiopatiche" perché più spesso collegate ad eventi traumatici) possono rimanere silenti in relazione alla biomeccanica articolare<sup>2</sup> ed iniziano ad essere sintomatiche quando il coinvolgimento lesionale dell'osso subcondrale diventa presente con la formazione progressiva di cisti ossee subcondrali per deflusso di liquido articolare a partire dalla lesione cartilaginea, con un meccanismo che ricorda il meccanismo "a valvola" e che genera osteolisi per aumento pressorio locale. L'aumento pressorio nell'osso subcondrale stimola progressivamente le fibre nervose presenti in gran numero nella struttura ossea subcondrale e in questa maniera si crea lo stimolo percepito del "dolore articolare profondo" tipico delle lesioni osteocondrali talari che diventano sintomatiche<sup>2</sup>. Un circolo vizioso, poi, si crea tra osso e cartilagine poiché l'osso, alterato dalla presenza della cisti, non supporta più la sovrastante struttura cartilaginea che

progressivamente degenera, aumentando, dal canto suo, le sollecitazioni sull'osso e, di conseguenza, l'aumento di volume delle cavità cistiche osteolitiche subcondrali.

La gradualità di questo meccanismo lesionale “funziona” in presenza di integrità anatomica. Infatti, è proprio l'integrità anatomica della caviglia ad essere un “secondo” punto di partenza su cui costruire le basi per ogni futura terapia innovativa. Infatti, in caso di malallineamento secondario a frattura, avviene una importante diminuzione della “congruenza” articolare con sottrazione del carico in alcune regioni articolari e immediato aumento del carico nelle altre zone che, per la deformità post fratturativa, sono sottoposte al carico; si è calcolato che per 1 mm shift laterale dell'astragalo si riduce l'area di contatto tra tibia e astragalo del 42%, mentre per 2 mm tale area è ridotta del 56%<sup>3</sup>. Ecco perché 2 mm di shift laterale dell'astragalo costituiscono una indicazione a correzione chirurgica della riduzione, che altrimenti lascerebbe la caviglia ad alto rischio disviluppare artrosi post-traumatica per la deformità residua data dal malallineamento<sup>2</sup>.

Pertanto le basi di partenza per una terapia biologica nella caviglia sono sicuramente:

- 1 l'integrità anatomica (o la sua correzione chirurgica);
- 2 il trattamento delle lesioni articolari (quando sintomatiche) considerando sia il versante cartilagineo sia quello dell'osso subcondrale; nel timing di questo step, la regola di Mats Brittberg delle “3 T” (time, tolerance and training, cioè “lasciare che il tempo ci dimostri la reale sintomaticità”, “insegnare al paziente un margine di tolleranza” e “insistere come prima linea con il trattamento incruento e fisioterapico”) è quanto mai ancora attuale.

In questo orizzonte, gli elementi costitutivi delle basi future più “appealing” per le terapie biologiche sono molteplici. Schematicamente si possono suddividere in:

- cellule mesenchimali (MSC), ormai intese come “fabbriche” (“factories”) di molecole bioattive anti-infiammatorie, trofiche per le cellule residenti, immunosoppressive e antifibrotiche (per cui potremmo chiamarle meglio “Medicinal Signaling Cells”) <sup>4 5</sup>; il loro uso iniettivo, anche in associazione a procedure correttive di malallineamento in artrosi di caviglia<sup>6</sup>, o la loro applicazione locale attraverso scaffold rappresentano ancora un orizzonte attuale e percorribile;
- energie biofisiche in grado di modificare il microambiente pericellulare delle cellule residenti (attivandole in senso anabolico);
- scaffold “intelligenti” in grado di guidare la riparazione locale mediante “homing” dei precursori cellulari residenti;
- fattori di crescita che, ad azione sistemica mediante somministrazione iniettiva, promuovono la mobilita-

zione di precursori CD 34+ (ematopoietici, che però possono differenziare in cellule della linea mesenchimale come gli osteoblasti)<sup>7</sup> e, in misura minore, di precursori CD34- (MSC) che per “homing” possono raggiungere i siti di riparazione;

- secretoma delle MSC.

In ognuno di questi versanti, le novità sono costanti.

Fonti alternative di cellule mesenchimali iniettabili (o veicolabili in scaffold localmente) sono attualmente le più inaspettate. I condrociti nasali, attraverso gli studi di Andrea Barbero<sup>8</sup> e Giuseppe Peretti<sup>9</sup>, stanno raggiungendo risultati promettenti nella rigenerazione della cartilagine e il paradigma “nose to knee” potrebbe presto suonare anche come “nose to ankle”, a condizione che la rigenerazione dello strato cartilagineo delle lesioni osteocondrali astragaliche sia associato al trattamento del gap osseo cistico sottolesionale quando presente, ad esempio mediante “sandwich technique modificata” come mostrato da Sadlik et al.<sup>10</sup>. Recentemente il gruppo di Saris ha evidenziato come una profondità alla RMN di 6,5 mm o più nel ginocchio è il limite oltre il quale è necessaria l'applicazione della “sandwich technique”<sup>11</sup>; un valore anche minore (es. 5,5 mm) potrebbe essere considerato il “cut-off” per le lesioni osteocondrali astragaliche in relazione al differente spessore della cartilagine articolare. Anche l'associazione di MSC allogeniche e condroni autologhi, secondo il paradigma di Saris, può rappresentare una promettente alternativa nella riparazione delle lesioni cartilaginee di difetti osteocondrali astragalici<sup>12</sup>. Un recente lavoro del gruppo di Laura de Girolamo<sup>13</sup>, tuttavia, propone una fonte riparativa sorprendente alternativa alle MSC: le cellule cartilaginee derivate da cartilagine artrosica. Secondo il loro lavoro, cellule cartilaginee prelevate da aree di cartilagine integra (sana) appartenenti ad articolazioni artrosiche potrebbero, anche per il preconditionamento subito dal microambiente lesionale, essere interessanti agenti promuoventi la rigenerazione cartilaginea per l'immediata ed efficiente abilità condrogenica, il secretoma ricco in fattori anabolici e pro-condrogenici e le proprietà anti-infiammatorie e immunomodulatorie. L'uso allogenic di questa sorgente cellulare è il “next logical step” di un lavoro in vitro così innovativo. Anche i frammenti di cartilagine rappresentano una proposta innovativa per la riparazione cartilaginea, contenendo una popolazione di cellule che hanno caratteristiche simili ai precursori cartilaginei e alle cellule precursori dello strato superficiale della cartilagine e che sono in grado di migrare dai frammenti e colonizzare lo scaffold carrier e, di conseguenza, il tessuto lesionale circostante. Da alcuni anni sono stati studiati in vari modelli in vitro e preclinici sia in Italia dal gruppo di lavoro sinergico di Filippo Castoldi, Roberto Rossi e Giuseppe Peretti<sup>14-20</sup>, sia più recentemente dal gruppo di Adachi in Giappone in

uno studio con frammenti inseriti in gel di atelocollagene sia in vitro <sup>21</sup> sia in modello preclinico in lesioni trocleari sul coniglio <sup>22</sup>. Tra i nuovi candidati in ambito mesenchimale, però, un ruolo promettente è rivestito dalle cellule dello stroma cordonale. Le MSC da cordone ombelicale (UC-MSC) sono in grado di differenziare in linee mesenchimali quali quella osteoblastica, condroblastica e tenoblastica. Una vasta letteratura è disponibile, sia per ciò che concerne studi in vitro <sup>23 24</sup> sia in forma di modelli preclinici su animali di grossa taglia come il cane <sup>25</sup>. E, in questo ambito, anche lo studio clinico pionieristico del gruppo polacco di Sadlik conferma la validità delle UC-MSC come promotori della riparazione cartilaginea <sup>26</sup>.

Peraltro, proprio studi in vitro sulle UC-MSC hanno dimostrato come sia possibile migliorare il differenziamento condrogenico <sup>27</sup> e tenogenico <sup>24</sup> mediante l'esposizione a campi magnetici pulsati (CEMP o PEMF). L'uso di energia biofisica, infatti, in forma di campi magnetici pulsati può essere una soluzione per interagire con il microambiente cellulare e i recettori alla superficie delle MSC, condizionandone il percorso differenziativo in maniera non invasiva ed efficace. La "aspecificità" della azione del PEMF, la cui interazione sembra coinvolgere l'espressione di geni molto precoci nei processi differenziativi mesenchimali, rende i PEMF versatili nelle applicazioni in diversi "setting" riparativi: sarà infatti la composizione del microambiente circostante a determinare, di volta in volta, la direzione differenziativa delle MSC in senso condrogenico o tenogenico o osteogenico, dopo che le cellule abbiano ricevuto il "burst" differenziativo aspecifico dei PEMF. Il gruppo di Laura de Girolamo è, in Italia, una voce molto autorevole in questo campo e nella recente review da loro pubblicata si evince come ogni tipo di MSC (da midollo osseo, da tessuto adiposo, da tendine, da epitelio amniotico) può essere positivamente modulato mediante esposizione a PEMF o altri tipi di stimoli biofisici <sup>28</sup>.

Nell'orizzonte futuro, però, esistono anche altri panorami, quali l'uso di scaffold promuoventi la migrazione delle cellule staminali residenti. Lo studio di Lee et al. <sup>29</sup>, pubblicato ormai già nel 2010 su *Lancet*, aveva suggerito un paradigma affascinante in un modello preclinico su coniglio: la ricostruzione di una intera estremità articolare (omero prossimale) mediante scaffold veicolante TGF-beta3, con il quale si realizzava il meccanismo di "homing" delle MSC residenti all'interno dello scaffold. A 4 mesi dall'impianto gli autori hanno osservato la presenza di cartilagine simil-alina alla superficie dello scaffold e osso subcondrale sottostante.

Il concetto di riparazione attraverso mobilitazione di cellule mesenchimali endogene è anche alla base dei trattamenti che applicano fattori di crescita quali il G-CSF, che, oltre ad un effetto trofico intrinseco, è in grado di aumen-

tare la mobilitazione sistemica di precursori staminali. Il trial clinico condotto dal Corrado Tarella e Paolo Rossi rappresenta la prima applicazione in vivo su uomo del G-CSF per promuovere la osteogenesi in pazienti ortopedici sani <sup>30</sup> e, più recentemente, il lavoro di Zhao et al ha dimostrato la possibilità di ottenere la riparazione di lesioni osteocondrali in condili femorali del maiale mediante somministrazione di G-CSF associato ad un antagonista del recettore per le chemochine di tipo 4 (CXCR4 antagonist AMD3100), che aumenta la mobilitazione delle cellule staminali ematopoietiche. Nello studio di Zhao, le cellule mobilitate sono state veicolate direttamente nel sito di lesione mediante scaffold costituito da matrice ossea demineralizzata complessata con microsferi contenenti BMP-2 and TGF-beta3 <sup>31</sup>. Anche il GM-CSF può essere un partner ottimale per aumentare i processi riparativi cartilaginei; in uno studio preclinico di Truong et al. su difetti trocleari del coniglio <sup>32</sup>, la somministrazione endovenosa di GM-CSF ha migliorato significativamente la riparazione della lesione ottenuta con tecnica delle microfratture.

Infine, (last but not least), un altro percorso affascinante della ricerca attuale comprende l'uso del secretoma delle MSC come strumento terapeutico, cioè la "terapia paracrina". Il vantaggio teorico immediato è facile da immaginare: in assenza di elementi cellulari, con la somministrazione del secretoma si eliminano tutte le perplessità etiche sulla genesi di teratomi da parte delle MSC impiantate. Inoltre, il secretoma (più ancora delle MSC allogeneiche) può essere considerato un prodotto terapeutico "off the shelf" e "ready to go" con notevole teorica semplificazione per gli usi futuri in vivo. La strada percorsa dalla ricerca in questo campo è già tanta. Ai lavori di Stella Cosenza del 2017 <sup>33</sup>, in cui veniva dimostrata l'efficacia del secretoma nella rigenerazione osteocartilaginea in modelli di artrosi nel topo, si affiancano già studi di altri gruppi di ricerca che, come Liu et al. <sup>34</sup>, hanno applicato scaffold di idrogel veicolanti esosomi in modelli preclinici di lesioni trocleari nel coniglio con risultati soddisfacenti, e studi come quello di Mao et al, che hanno concepito addirittura una modifica nel secretoma delle MSC transfettando le MSC con un microRNA coinvolto nella condrogenesi (miR-92a-3p) e ottenendo, così, esosomi "potenziati" (arricchiti in miR-92a-3p) capaci di indurre condrogenesi in modo molto più efficace dei secretomi nativi in un modello preclinico di artrosi nel topo. Il futuro, quindi, ci riserverà ancora sorprese strabilianti nelle terapie biologiche delle lesioni articolari, poiché i progressi nelle scienze di base hanno aperto spazi una volta inimmaginabili. Starà ad ognuno seguire i sentieri che più ritiene validi e applicare le nuove tecnologie, clinicamente, per il trattamento delle patologie della caviglia. Non bisogna tuttavia dimenticare che ogni applicazione di una nuova procedura richiede controllo costante dei dati e protocolli

di studio approvati dai comitati etici competenti. Solo così sarà possibile costruire un percorso scientifico aperto che possa portare la conoscenza, come nelle storie dell'astronave Enterprise, "where no one has gone before"<sup>35</sup>.

## Bibliografia

- 1 Shepherd DE, Seedhom BB. *Thickness of human articular cartilage in joints of the lower limb*. Ann Rheum Dis 1999;58:27-34. <https://doi.org/10.1136/ard.58.1.27>.
- 2 van Dijk CN, Reilingh ML, Zengerink M, et al. *Osteochondral defects in the ankle: why painful?* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2010;18:570-80. <https://doi.org/10.1007/s00167-010-1064-x>.
- 3 Ramsey PL, Hamilton W. *Changes in tibiotalar area of contact caused by lateral talar shift*. J Bone Joint Surg Am 1976;58:356-7.
- 4 Caplan AI. *Mesenchymal stem cells: time to change the name!* Stem Cells Transl Med 2017;6:1445-51. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0051>.
- 5 El-Jawhari JJ, Brockett CL, Ktistakis I, et al. *The regenerative therapies of the ankle degeneration: a focus on multipotential mesenchymal stromal cells*. Regen Med 2018. <https://doi.org/10.2217/rme-2017-0104>.
- 6 Kim YS, Lee M, Koh YG. *Additional mesenchymal stem cell injection improves the outcomes of marrow stimulation combined with supramalleolar osteotomy in varus ankle osteoarthritis: short-term clinical results with second-look arthroscopic evaluation*. J Exp Orthop 2016;3:12. <https://doi.org/10.1186/s40634-016-0048-2>.
- 7 Chen JL, Hunt P, McElvain M, et al. *Osteoblast precursor cells are found in CD34+ cells from human bone marrow*. Stem Cells Dayt Ohio 1997;15:368-77. <https://doi.org/10.1002/stem.150368>.
- 8 Mumme M, Barbero A, Miot S, et al. *Nasal chondrocyte-based engineered autologous cartilage tissue for repair of articular cartilage defects: an observational first-in-human trial*. Lancet Lond Engl 2016;388:1985-94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31658-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31658-0).
- 9 Scotti C, Osmokrovic A, Wolf F, et al. *Response of human engineered cartilage based on articular or nasal chondrocytes to interleukin-1 $\beta$  and low oxygen*. Tissue Eng Part A 2012;18:362-72. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2011.0234>.
- 10 Sadlik B, Kolodziej L, Blasiak A, et al. *Biological reconstruction of large osteochondral lesions of the talar dome with a modified "sandwich" technique-Midterm results*. Foot Ankle Surg 2017;23:290-5. <https://doi.org/10.1016/j.fas.2016.09.001>.
- 11 Nizak R, Bekkers J, de Jong PA, et al. *Osteochondral lesion depth on MRI can help predict the need for a sandwich procedure*. Eur J Radiol 2017;90:245-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.03.007>.
- 12 de Windt TS, Vonk LA, Slaper-Cortenbach ICM, et al. *Allogeneic MSCs and recycled autologous chondrons mixed in a one-stage cartilage cell transplantation: a first-in-man trial in 35 patients*. Stem Cells Dayt Ohio 2017;35:1984-93. <https://doi.org/10.1002/stem.2657>.
- 13 De Luca P, Kouroupis D, Viganò M, et al. *Human diseased articular cartilage contains a mesenchymal stem cell-like population of chondroprogenitors with strong immunomodulatory responses*. J Clin Med 2019;8. <https://doi.org/10.3390/jcm8040423>.
- 14 Bonasia DE, Marmotti A, Mattia S, et al. *The degree of chondral fragmentation affects extracellular matrix production in cartilage autograft implantation: an in vitro study*. Arthrosc J Arthrosc Relat Surg 2015;31:2335-41. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2015.06.025>.
- 15 Bonasia DE, Marmotti A, Rosso F, et al. *Use of chondral fragments for one stage cartilage repair: a systematic review*. World J Orthop 2015;6:1006-11. <https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i11.1006>.
- 16 Bonasia DE, Martin JA, Marmotti A, et al. *The use of autologous adult, allogenic juvenile, and combined juvenile-adult cartilage fragments for the repair of chondral defects*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2016;24:3988-96. <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3536-5>.
- 17 Marmotti A, Bonasia DE, Bruzzone M, et al. *Human cartilage fragments in a composite scaffold for single-stage cartilage repair: an in vitro study of the chondrocyte migration and the influence of TGF- $\beta$ 1 and G-CSF*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2013;21:1819-33. <https://doi.org/10.1007/s00167-012-2244-7>.
- 18 Marmotti A, Bruzzone M, Bonasia DE, et al. *One-step osteochondral repair with cartilage fragments in a composite scaffold*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2012;20:2590-601. <https://doi.org/10.1007/s00167-012-1920-y>.
- 19 Marmotti AG, Peretti GM, Mattia S, et al. *One-step cartilage repair with minced chondral fragment on a composite scaffold: an in vitro human study at low oxygen tension*. J Biol Regul Homeost Agents 2017;31:113-20.
- 20 Marmotti A, Bruzzone M, Bonasia DE, et al. *Autologous cartilage fragments in a composite scaffold for one stage osteochondral repair in a goat model*. Eur Cell Mater 2013;26:15-31;discussion 31-32.
- 21 Tsuyuguchi Y, Nakasa T, Ishikawa M, et al. *The benefit of minced cartilage over isolated chondrocytes in atelocollagen gel on chondrocyte proliferation and migration*. Cartilage 2018;1947603518805205. <https://doi.org/10.1177/1947603518805205>.
- 22 Matsushita R, Nakasa T, Ishikawa M, et al. *Repair of an osteochondral defect with minced cartilage embedded in atelocollagen gel: a rabbit model*. Am J Sports Med 2019;47:2216-24. <https://doi.org/10.1177/0363546519854372>.
- 23 Marmotti A, Mattia S, Castoldi F, et al. *Allogeneic umbilical*

- cord-derived mesenchymal stem cells as a potential source for cartilage and bone regeneration: an in vitro study.* Stem Cells Int 2017;1732094. <https://doi.org/10.1155/2017/1732094>.
- <sup>24</sup> Marmotti A, Peretti GM, Mattia S, et al. *Pulsed electromagnetic fields improve tenogenic commitment of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: a potential strategy for tendon repair-an in vitro study.* Stem Cells Int 2018;9048237. <https://doi.org/10.1155/2018/9048237>.
- <sup>25</sup> Zhang B-Y, Wang B-Y, Li S-C, et al. *Evaluation of the curative effect of umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for knee arthritis in dogs using imaging technology.* Stem Cells Int 2018;1983025. <https://doi.org/10.1155/2018/1983025>.
- <sup>26</sup> Sadlik B, Jaroslowski G, Puzscharz M, et al. *Cartilage repair in the knee using umbilical cord wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells embedded onto collagen scaffolding and implanted under dry arthroscopy.* Arthrosc Tech 2018;7:e57-e63. <https://doi.org/10.1016/j.eats.2017.08.055>.
- <sup>27</sup> Esposito M, Lucariello A, Costanzo C, et al. *Differentiation of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, WJ-MSCs, into chondrogenic cells in the presence of pulsed electromagnetic fields.* Vivo Athens Greece 2013;27:495-500.
- <sup>28</sup> Viganò M, Sansone V, d'Agostino MC, et al. *Mesenchymal stem cells as therapeutic target of biophysical stimulation for the treatment of musculoskeletal disorders.* J Orthop Surg 2016;11:163. <https://doi.org/10.1186/s13018-016-0496-5>.
- <sup>29</sup> Lee CH, Cook JL, Mendelson A, et al. *Regeneration of the articular surface of the rabbit synovial joint by cell homing: a proof of concept study.* Lancet Lond Engl 2010;376:440-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60668-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60668-X).
- <sup>30</sup> Marmotti A, Castoldi F, Rossi R, et al. *Bone marrow-derived cell mobilization by G-CSF to enhance osseointegration of bone substitute in high tibial osteotomy.* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2013;21:237-248. <https://doi.org/10.1007/s00167-012-2150-z>.
- <sup>31</sup> Zhao D, Li Y, Zhou X, et al. *Peripheral blood mesenchymal stem cells combined with modified demineralized bone matrix promote pig cartilage defect repair.* Cells Tissues Organs 2018;206:26-34. <https://doi.org/10.1159/000493210>.
- <sup>32</sup> Truong M-D, Choi BH, Kim YJ, et al. *Granulocyte macrophage - colony stimulating factor (GM-CSF) significantly enhances articular cartilage repair potential by microfracture.* Osteoarthritis Cartilage 2017;25:1345-52. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.03.002>.
- <sup>33</sup> Cosenza S, Ruiz M, Toupet K, et al. *Mesenchymal stem cells derived exosomes and microparticles protect cartilage and bone from degradation in osteoarthritis.* Sci Rep 2017;7:16214. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15376-8>.
- <sup>34</sup> Liu X, Yang Y, Li Y, et al. *Integration of stem cell-derived exosomes with in situ hydrogel glue as a promising tissue patch for articular cartilage regeneration.* Nanoscale 2017;9:4430-8. <https://doi.org/10.1039/c7nr00352h>.
- <sup>35</sup> Soundsmyth Productions. *Where No One Has Gone Before - Alternate Star Trek Theme.* 2012.



M. Massobrio  
P. Sessa  
G. Biancucci

Dipartimento di Scienze Anatomiche,  
Istologiche, Medico-Legali e dell'Apparato  
Locomotore- Università degli Studi di  
Roma Sapienza, Roma

## Il fissatore esapodalico: storia, evoluzione e funzionamento dei principali sistemi esapodalici

*The hexapod external fixator: history, evolution and functioning of the  
main hexapod frame systems.*

### Riassunto

Il fissatore esapodalico è un dispositivo di fissazione esterna che consente la correzione simultanea in più piani dello spazio di deformità complesse degli arti. Tale dispositivo deriva dall'applicazione in campo Ortopedico di dispositivi di movimentazione a 6 assi paralleli utilizzati nell'industria aeronautica e noti come piattaforma di Cappel-Gough. Attualmente, esistono differenti tipologie di fissatori esapodalici, non tutti basati sulla piattaforma di Cappel-Gough.

**Parole chiave:** fissatore esapodalico, piattaforma di Cappel-Gough, correzione delle deformità degli arti

### Summary

*The hexapod is an external fixation device that allows the simultaneous correction in the different planes of the space of complex limb deformities. Such device was adopted for the use in the Orthopaedic surgery starting from the six axes parallel manipulators used in the aeronautic industry and known as Cappel-Gough platform. Actually, different typologies of hexapod frames do exist and they are not all based on the Cappel-Gough platform.*

**Key words:** hexapod fixator, Cappel-Gough platform, limb deformity correction

## Introduzione

Il fissatore esapodalico rappresenta la più recente evoluzione nel campo dei fissatori esterni circolari e nasce come applicazione in medicina di dispositivi utilizzati in ambito industriale ed ingegneristico. Esso è costituito da due anelli, definiti mobile e fisso, tra loro connessi da 6 aste telescopiche (struts) disposte con configurazione parallela. La modifica della lunghezza delle aste telescopiche comporta la modifica della posizione del segmento osseo connesso all'anello mobile nei vari piani dello spazio rispetto al segmento osseo ed all'anello di riferimento (fisso). Il fissatore esapodalico gode di 6 gradi di libertà, ovvero è in grado di modificare la posizione di un corpo rigido nello spazio su 6 assi, 3 di rotazione e 3 di traslazione. La configurazione ad esapode (6 aste) conferisce al sistema un'elevata stabilità intrinseca ed una peculiare capacità di resistenza alle sollecitazioni meccaniche imposte dall'esterno al sistema rigido.

Il fissatore esterno esapodalico si avvale di un software dedicato in grado di realizzare un programma di correzione della deformità con modalità "graduale" o "acuta" sulla base dei dati inseriti dall'operatore inerenti la deformità (deformity parameters) e la tipologia di montaggio del fissatore esapodalico (mounting parameters). La quantità di dati necessari alla realizzazione del programma di correzione è variabile a seconda del sistema utilizzato, essendo necessario inserire un maggior numero di dati in sistemi che non prevedono punti fissi di ancoraggio delle aste telescopiche ai supporti (anelli) di riferimento.

La correzione avviene simultaneamente nei tre piani dello spazio. Ciò consente di superare i limiti classici della fissazione esterna circolare, ovvero, la necessità

### Indirizzo per la corrispondenza:

**Pasquale Sessa**

Dipartimento di Scienze Anatomiche,  
Istologiche, Medico-Legali e dell'Apparato  
Locomotore- Università degli Studi di  
Roma Sapienza, piazzale A. Moro 3-5,  
Roma

**p.sessa@hotmail.it**

di frequenti cambiamenti del costruito con rischio di perdita della correzione ottenuta e la necessità di eseguire le correzioni della deformità in modo sequenziale e non simultaneo.

## Indicazioni

Attualmente, il fissatore esterno esapodalico risulta indicato nel trattamento di <sup>1-6</sup>:

- deformità complesse degli arti (deformità presente in almeno 2 piani dello spazio) sia primitive (congenite, dello sviluppo) che secondarie (post traumatiche);
- pseudoartrosi infette e non infette;
- eterometrie vere degli arti;
- correzione di rigidità articolari;
- confezionamento di artrodesi;
- trattamento acuto di fratture.

## Cenni storici

Le basi teorico-matematiche dei dispositivi esapodalici rientrano nell'ambito dello studio della cinematica dei corpi rigidi: il teorema di Chasles o Mozzi-Chasles ed il teorema di Poincot, datanti al XVII secolo <sup>7,8</sup>. Il teorema di Chasles o Mozzi-Chasles asserisce che l'atto di moto più generale di un corpo rigido è prodotto da una traslazione lineare lungo un asse, definito asse di Mozzi, e da una rotazione intorno allo stesso asse <sup>9</sup>. Un corpo rigido, secondo quanto enunciato da Mozzi, subisce durante uno spostamento rigido prima una rotazione intorno ad un asse passante per il centro di massa del corpo stesso e poi una traslazione in una direzione arbitraria.

Gli attuali fissatori esterni esapodalici computer-assistiti derivano dall'applicazione in campo Ortopedico di dispositivi di movimentazione a 6 assi paralleli utilizzati nell'industria aeronautica e noti come piattaforma di Cappel-Gough. Nel 1964, Klaus Cappel depositò una richiesta di brevetto per un progetto di un dispositivo di movimentazione a 6 assi paralleli con le caratteristiche del moderno fissatore esapodalico: tale dispositivo prevedeva la presenza di 6 aste telescopiche parallele connesse a 2 piattaforme (fissa e mobile) in 3 punti. Nel 1965, Stewart <sup>10</sup> pubblicò un articolo inerente la progettazione di un dispositivo per simulare le condizioni di volo: il progetto originale prevedeva una piattaforma triangolare supportata da giunti sferici connessi a 3 aste di lunghezza ed angolazione modificabile vincolate al terreno per mezzo di snodi biassiali. Sebbene il lavoro di Stewart riscosse grande attenzione, tanto da attribuirgli la paternità della piattaforma da cui deriverebbero i moderni esapodi, in verità la piattaforma di Stewart presenta una configurazione totalmente differente da questi. Infatti, furono Gough e Whitehall <sup>11</sup> a suggerir-

re, ignari del brevetto presentato da Cappel anni prima, di utilizzare 6 aste lineari in parallelo, modificando il progetto originale di Stewart. La piattaforma, che potremmo così definire di Cappel-Gough, prevede la connessione delle aste telescopiche in 3 punti su ognuno dei due supporti costituenti la base e la piattaforma del dispositivo. I corpi rigidi applicati su tale piattaforma possono essere spostati con 6 gradi di libertà di movimento: 3 movimenti lineari e 3 movimenti angolari.

Il primo tentativo di progettazione di un fissatore esterno esapodalico risale al 1985 quando Philippe Moniot <sup>12</sup>, un ingegnere aeronautico francese, brevettò un dispositivo consistente in 6 aste telescopiche applicate al fissatore esterno di Ilizarov, con l'intento di facilitare la manipolazione dei segmenti ossei connessi al fissatore esterno per la correzione delle deformità ossee. Il dispositivo non ebbe mai un'applicazione clinica.

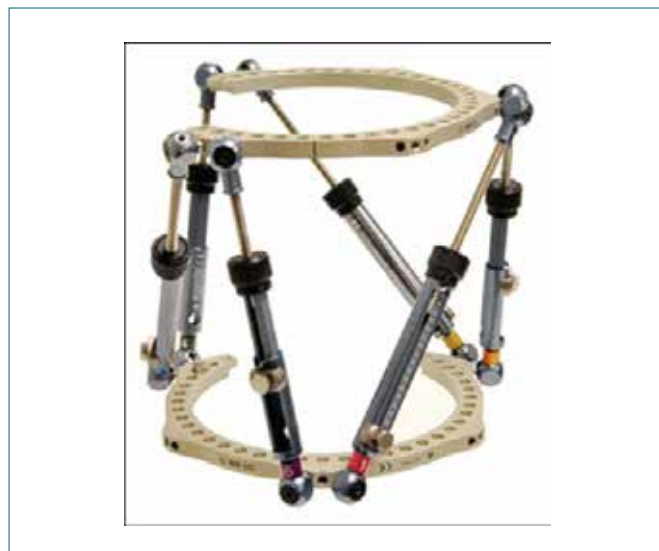
Il primo dispositivo Ortopedico con applicazione clinica per la correzione delle deformità complesse multisegmentali e multiplanari nacque a Memphis, Tennessee -USA- nel 1994, dalla collaborazione dei fratelli Taylor.

Harold S. Taylor (ingegnere) e J. Charles Taylor (medico) svilupparono un software elettronico basato sulle matrici per risolvere le equazioni di Chasles necessarie a programmare la correzione delle deformità di corpi rigidi non vincolati e dotati di 6 gradi di libertà, utilizzando un sistema di fissazione esterna circolare partendo dal modello base di Ilizarov ma sostituendo le aste rigide con aste telescopiche, come previsto dalla piattaforma di Cappel-Gough. Nasceva così il Taylor Spatial Frame (TSF, Smith and Nephew, Memphis, TN) (Fig. 1). Al 1995 risale la prima applicazione clinica del dispositivo. IL TSF rappresenta il primo dispositivo di impiego Ortopedico che prevede correzioni matematiche di un dispositivo a manipolatori paralleli basati sulla piattaforma di Cappel-Gough.

Klaus Seide e Dietmar Wolter, in modo indipendente e contestuale, applicarono 6 aste telescopiche agli anelli di un fissatore esterno di Ilizarov ad Amburgo, e brevettarono tale dispositivo nel 1996. Il loro fissatore esterno esapodalico era basato su un'algebra differente, derivante dagli studi ed esperimenti di Rolf Stolte sul movimento del rachide al San George Hospital di Amburgo, ed utilizzava un programma computerizzato per la risoluzione delle matrici ed equazioni non lineari e la pianificazione della correzione delle deformità. Rispetto al TSF, il loro dispositivo aveva il vantaggio di essere applicabile agli anelli di un fissatore standard circolare; inoltre le loro aste telescopiche avevano una precisione di regolazione al di sotto dello 0.1 mm, maggiore rispetto a quella prevista dal TSF. Questo esapode, chiamato "Lithos" (Fig. 2), usa supporti a sbalzo e piatti per l'attacco delle aste telescopiche, mentre il TSF



**Figura 1.** Fissatore esterno esapodalico “Taylor Spatial Frame-TSF”, Smith and Nephew®.



**Figura 3.** Fissatore esterno esapodalico “Ortho-SUV”, Synthea-Plustek®.

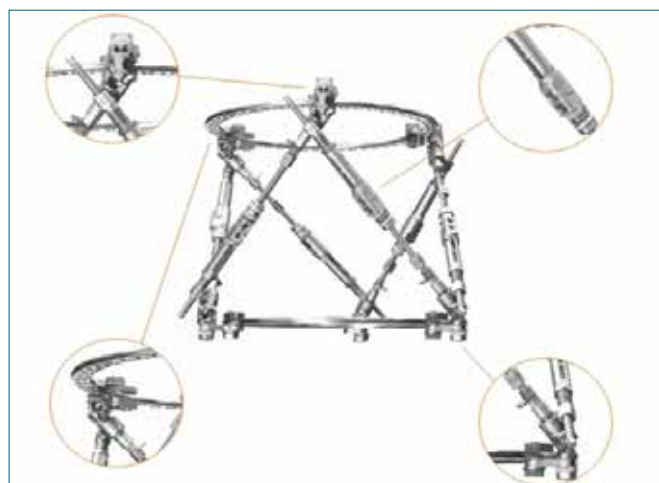


**Figura 2.** Fissatore esterno esapodalico “L-HEX”, Orthofix®.

le connette direttamente agli anelli. La prima applicazione clinica del fissatore di Seide risale al 1996<sup>13</sup>. Il fissatore esterno TL-HEX (TrueLok - Hexapodalic) (Fig. 3) è un fissatore esterno esapodalico commercializzato dalla ditta Orthofix e sviluppato presso il “Texas Scottish Rite Hospital for Children” di Dallas. Nasce come evoluzio-

ne del fissatore esterno TL (TrueLok) ispirato al classico modello di Ilizarov. Prevede, come il TFSF, l'utilizzo di anelli (completi o aperti) predisposti con punti fissi di ancoraggio per le aste telescopiche in modo che il costruito abbia una disposizione simmetrica dei punti di ancoraggio delle aste telescopiche; tali punti sono 3 per ogni anello (su uno stesso punto convergono 2 aste). Anche tale costruito possiede un software dedicato.

Più recente è la diffusione del sistema “OrthoSUV” (Fig. 4), sviluppato da Leonid Solomin, Igor Utekhin e Viktor A. Vilenky presso il Vreden Institut of Research di San Pietro-



**Figura 4.** Fissatore esterno esapodalico “Lithos”, ideato da Seide e Wolter.

burgo. Rispetto ai precedenti sistemi di fissazione esterna circolare esapodolica, questo dispositivo prevede una differente modalità di risoluzione delle equazioni non lineari delle matrici di Chasles: solo 3 aste telescopiche si connettono ad ogni anello, mentre le restanti si connettono alle aste adiacenti secondo una regola definita “dell’orologio” per cui l’asta disposta sulla destra si connette a quella adiacente sinistra, senza diretta connessione con l’anello. Solo dall’esterno il dispositivo risulta simile alla piattaforma di Cappel-Gough, essendo invece basato sulla piattaforma concepita dai tre ideatori del dispositivo. I dati sulla distanza tra i lati del triangolo formato in ogni anello dalla connessione degli “strut” deve essere calcolata manualmente ed inserita nel software. Poichè solo tre aste telescopiche si connettono ad ogni anello, formando in tal modo un triangolo tra le aste di connessione, il computer identifica un piano per ogni triangolo usando la lunghezza delle aste e la lunghezza dei lati di 2 triangoli. La novità di questo sistema è che esso non possiede anelli dedicati e qualunque tipologia di anello può essere utilizzata per realizzare il costruito. È di certo il più modulare dei dispositivi di correzione esapodali<sup>14</sup>.

A partire dal 2010, alla famiglia dei fissatori esterni esapodali si è aggiunta quella dei fissatori esterni ottopodali (ottopodi) computer assistiti. In questa tipologia di fissatori, sono presenti 8 aste di connessione telescopiche di cui 4 verticali e 4 diagonali. L’ottopode attualmente reperibile in commercio è denominato “Adam Frame<sup>®</sup>”<sup>14</sup>.

## Bibliografia

- 1 Riganti S, Nasto LA, Mannino S, et al. *Correction of complex lower limb angular deformities with or without length discrepancy in children using the TL-HEX hexapod system: comparison of clinical and radiographical results*. J Pediatr Orthop B 2019;28:214-20. doi: 10.1097/BPB.0000000000000573.
- 2 Klein C, Bulaid Y, Deroussen F, et al. *Congenital dislocation of the knee in a three-year-old-child with Larsen syndrome: treatment with a hexapod-type external fixator*. Knee 2018;25:966-71. doi: 10.1016/j.knee.2018.07.006.
- 3 Napora JK, Weinberg DS, Eagle BA, et al. *Hexapod stacked transport for tibial infected nonunions with bone loss: long-term functional outcomes*. J Orthop Trauma 2018;32:e12-e18. doi: 10.1097/BOT.0000000000001005.
- 4 Arvesen JE, Tracy Watson J, Israel H. *Effectiveness of treatment for distal tibial nonunions with associated complex deformities using a hexapod external fixator*. J Orthop Trauma 2017;31:e43-e48. doi: 10.1097/BOT.0000000000000726.
- 5 Ferreira N, Marais LC, Aldous C. *Hexapod external fixator closed distraction in the management of stiff hypertrophic tibial nonunions*. Bone Joint J 2015;97-B:1417-22. doi: 10.1302/0301-620X.97B10.35504.
- 6 Takata M, Vilensky VA, Tsuchiya H, et al. *Foot deformity correction with hexapod external fixator, the Ortho-SUV Frame™*. J Foot Ankle Surg 2013;52:324-30. doi: 10.1053/j.jfas.2013.01.013. Epub 2013 Mar 21.
- 7 Chasles M. *Note sur les propriétés générales du système de deux corps semblables entr’eux*. Bulletin des Sciences Mathématiques, Astronomiques, Physiques et Chimiques (in French) 1830;14:321-6.
- 8 Poinsot L. *Théorie nouvelle de la Rotation de corps*. Liouville’s journal 1851;XVI:9-129.
- 9 Mozzi G. *Discorso matematico sopra il rotamento momentaneo dei corpi*. Napoli: Stamperia di Donato Campo 1763.
- 10 Stewart D. *A platform with six degrees of freedom*. Proc Instn Mech Eng 1965;80:371-86.
- 11 Gough VE. *Contribution to discussion of papers on research in Automobile Stability, Control and Tyre performance*. Proc Auto Div Inst Mech Eng 1966;392-4.
- 12 Moniot P. *Dispositif de positionnement tridimensionnel de deux pièces quelconques, en particulier de deux parties d’os, et permettant de modifier ledit positionnement*. 1985 (<https://bases-brevets.inpi.fr/en/resultats-de-recherche-sim-pleen/1535879200927/result.html>).
- 13 Seide K, Wolter D. *Universal 3-dimensional correction and reposition with the ring fixator using the hexapod configuration*. Unfallchirurg 1996;99:422-4.
- 14 Paley D. *History and science behind the six-axis correction external fixation devices in Orthopaedic Surgery*. Oper Tech Orthop 2011;21:125-8.

C. Gigante

UOSD Ortopedia Pediatrica Azienda  
Ospedaliera di Padova

## Classificazione e prognosi dei distacchi epifisari degli arti inferiori

*Classification and prognosis of fracture separations of the lower limbs*

### Riassunto

Tra le molte classificazioni dei distacchi epifisari presenti in letteratura quella di Salter-Harris (S-H) è la più comunemente usata. In accordo con gli stessi autori ad essa viene generalmente attribuita una valenza prognostica peggiorativa progredendo dal tipo I al Tipo V. Tuttavia questa radicata convinzione non sempre ha trovato puntuale riscontro nelle revisioni a distanza pubblicate da numerosi autori. Dalla metanalisi della letteratura emerge che l'incidenza complessiva dei disturbi di crescita clinicamente rilevanti è inferiore al 5% e che i vizi di consolidazione non complicati da una epifisiodesi vanno incontro ad un rimodellamento spontaneo secondo le stesse modalità osservate nelle fratture metafisarie che non coinvolgono la fisi. Tuttavia questa prognosi peggiora notevolmente nei distacchi epifisari articolari tipo III e IV di S-H quando venga omessa la ricostruzione anatomica articolare per difetti di riduzione superiori a 2 millimetri. Inoltre alcuni distretti anatomici degli arti inferiori, particolarmente il femore distale ed in minor misura la tibia prossimale, esibiscono una incidenza di complicazioni molto più elevata soprattutto quando si presentano con grande spostamento a seguito di traumi ad alta energia. La riduzione atraumatica in narcosi e, nei Tipi III e IV di S-H, la ricostruzione anatomica della congruenza articolare incidono positivamente sulla prognosi. Un attento monitoraggio della crescita nei primi 2 anni successivi al trauma è comunque consigliabile in tutti i distacchi epifisari degli arti inferiori.

**Parole chiave:** distacchi epifisari arti inferiori, classificazione, prognosi

**Key words:** lower limbs fracture separations, classification, prognosis

### Introduzione

I distacchi epifisari sono fratture molto frequenti, rappresentando il 25% circa della traumatologia dell'età evolutiva<sup>1</sup>. Queste lesioni sono state diversamente classificate sulla base della morfologia radiografica da molti autori<sup>2-10</sup>, che frequentemente non hanno rinunciato alla tentazione di attribuire alle loro classificazioni anche un significato prognostico, purtroppo non sempre convalidato dalla pratica clinica. Essendo ben noto che l'interessamento della cartilagine di accrescimento può in alcuni casi tradursi in disturbi focali della crescita che esitano in deformità e/o accorciamento del segmento scheletrico interessato, lo scopo del nostro contributo sarà quello di mettere a fuoco l'incidenza e la eventuale prevedibilità della prognosi dei distacchi epifisari dell'arto inferiore alla luce delle diverse classificazioni proposte dalla Letteratura.

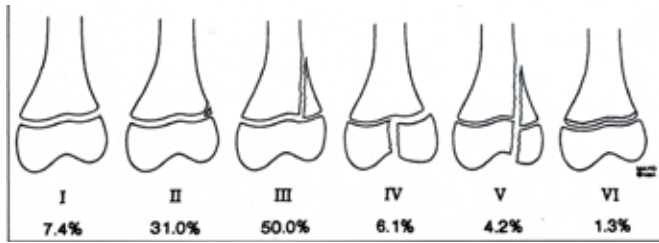
## Classificazione e prognosi dei distacchi epifisari degli arti inferiori

La prima classificazione completa ed articolata dei distacchi epifisari appare quella proposta da Bergenfeldt nel 1933<sup>2</sup> a seguito della osservazione di oltre 400 casi (Fig. 1). A questi autori certamente si ispirarono Salter e Harris<sup>5</sup> per proporre nel 1968 uno schema classificativo (Fig. 2) in larga misura sovrapponibile ai precedenti, ma dai quali si distingueva per aver contemplato la lesione per compressione della fisi (tipo V) e per aver definito la presenza di un rapporto diretto tra

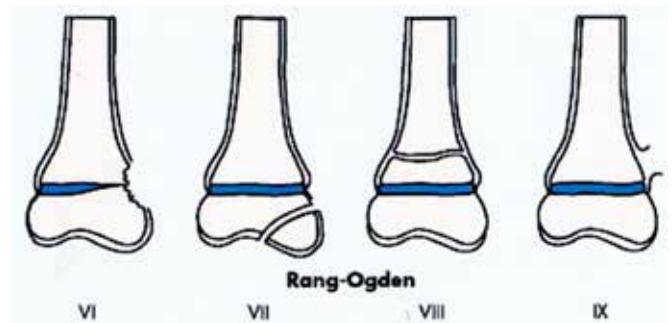
**Indirizzo per la corrispondenza:**

**Cosimo Gigante**

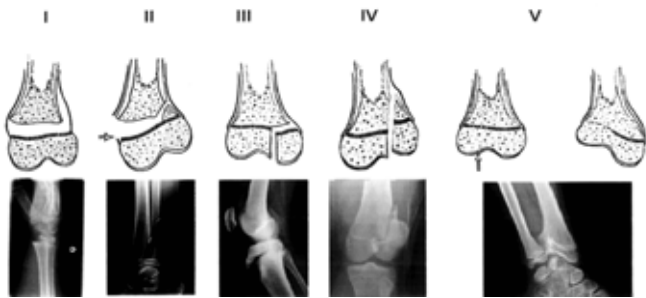
cosimo.gigante@libero.it



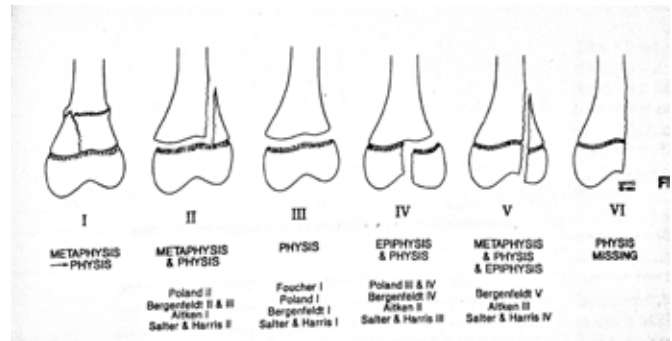
**Figura 1.** Classificazione di Bergenfeldt.



**Figura 3.** Integrazione sec. Rang-Ogden della classificazione di Salter-Harris.



**Figura 2.** Classificazione di Salter-Harris.

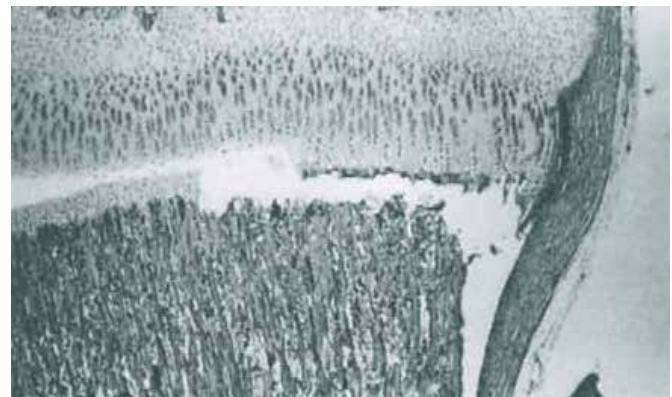


**Figura 4.** Classificazione di Peterson.

la morfologia della lesione e la sua prognosi a distanza. Secondo gli Autori la prognosi era generalmente favorevole nelle lesioni extra articolari tipo I e tipo II, riconoscendo questa regola l'unica eccezione del distacco tipo I del femore prossimale, tipico dell'età neonatale, che, a causa della vascolarizzazione di tipo terminale del nucleo di ossificazione cefalico era frequentemente complicato dalla necrosi avascolare della testa. Potenzialmente gravati da disturbi di crescita erano invece le lesioni articolari tipo III e IV, anche indipendentemente dalla pur necessaria riduzione anatomica della frattura. Secondo Salter e Harris era invece sempre cattiva la prognosi della lesione per compressione del tipo V. Da allora questa classificazione si è imposta nell'uso corrente per la sua relativa semplicità ed il suo presunto valore prognostico che conferiva a queste fratture una prognosi progressivamente meno favorevole man mano che si progrediva dal tipo I al tipo V. Questa classificazione è stata successivamente soltanto integrata da Rang <sup>6</sup> e Ogden <sup>7</sup> con alcune nuovi varianti morfologiche di assai raro riscontro (Fig. 3).

A più di 50 anni dalla sua pubblicazione è tuttavia abbastanza sorprendente come il valore prognostico di questa classificazione, non supportato dagli Autori da alcun elemento di evidenza scientifica, goda ancora oggi di tanto credito.

Il primo ad esprimere severe riserve nei confronti del valore prognostico di questa classificazione fu Peterson <sup>9</sup> che testualmente scrive: "Salter e Harris non hanno riportato



**Figura 5.** La soluzione di continuità del distacco epifisario risparmia lo strato germinativo della fisi.

alcun dato statistico, nessuna casistica, nessun dato sulla frequenza dei diversi tipi di lesione, né sull'età sul sesso, sul meccanismo di produzione del trauma e sull'outcome".

Peterson propose quindi nel 1994, sulla base di uno studio epidemiologico condotto su 953 fratture, una nuova clas-



**Figura 6.** A) Distacco epifisario tipo II sec. Salter-Harris con elevato spostamento in ragazza di 11 aa; B) esito in epifisiodesi post traumatica postero centrale (accorciamento e procurvazione femorale).



**Figura 7.** Stesso caso della Fig. 6. Dopo intervento di emiepifisiodesi anteriore eseguito a 12 aa. A fine crescita si esegue allungamento del femore con chiodo motorizzato Precice.

sificazione che prevedeva nuovi morfotipi non contemplati nella classificazione di Salter-Harris (Fig. 4). In particolare: Il tipo I, frattura metafisaria trasversale con estensione lon-

gitudinale della rima di frattura alla fisi ed il tipo VI, frattura esposta con perdita di sostanza.

Non era rappresentato nella sua classificazione il tipo V di Salter-Harris, considerato più propriamente un insulto traumatico piuttosto che un vero e proprio distacco della fisi. In questa classificazione i diversi morfotipi sono ordinati dal tipo I al VI rispettivamente in funzione della loro decrescente incidenza e del loro crescente coinvolgimento della fisi (la lesione tipo I corrisponde alla lesione più comune ed a prognosi migliore; la lesione tipo VI corrisponde alla lesione più rara ed a prognosi peggiore). Purtroppo anche nell'ampia casistica riportata da Peterson la potenziale correlazione tra il disegno morfologico della lesione e la prognosi non è stata validata statisticamente. Inoltre dalla data della sua pubblicazione non sono state pubblicate nuove revisioni casistiche che abbiano potuto avvalorare queste conclusioni.

### Bibliografia

- 1 Stilli S, Marchesini Reggiani L, Antonioli D, et al. *Traumatologia pediatrica. Distacchi epifisari*. GIOT 2014;40:222-8.
- 2 Bergenfeldt E. *Beiträge zur Kenntnis de Traumatischen Epiphysenlösungen an den Langen Röhrenknochen der Extremitäten. Eine Klinisch - Röntgenologische Studie [German]*. Acta Chir Scand 1933;73(Suppl 28):1-422.
- 3 Aitken AP. *The end results of the fractured distal tibial epiphysis*. J Bone Joint Surg 1936;18:685-91.
- 4 Brashear HR. *Epiphyseal fractures of the lower extremity*. Southern Med J 1958;51:845-51.
- 5 Salter RB, Harris WR. *Injuries involving the epiphyseal plate*. J Bone Joint Surg 1963;45A:587-622.
- 6 Rang M. *The growth plate and its disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins 1969.

- <sup>7</sup> Ogden JA. *Injury to the growth mechanism of the immature skeleton*. Skel Radiol 1981;6:237-53.
- <sup>8</sup> Shapiro F. *Epiphyseal growth plate fracture-separation. A pathophysiologic approach*. Orthopedics 1982;5:720-36.
- <sup>9</sup> Peterson HA, Madhok R, Benson JT, et al. *Physeal fractures: part 1. Epidemiology in Olmsted County, Minnesota, 1979Y1988*. J Pediatr Orthop 1994;14:423Y430.
- <sup>10</sup> Thomson JD, Stricker SJ, Williams MM. *Fractures of the distal femoral epiphyseal plate*. J Pediatr Orthop 1995;15:474Y478.



P. Guida<sup>1</sup>  
A. Sorrentino<sup>1</sup>  
A. Casaburi<sup>1</sup>  
M.L. Sansò<sup>1</sup>  
R.D. D'Amato<sup>1</sup>  
T. Busiello<sup>1</sup>  
D.Lamberti<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UOC Ortopedia e Traumatologia, AORN Santobono Pausilipon, Napoli, Italia; <sup>2</sup> AIF UOC Ortopedia e Traumatologia, AORN Santobono Pausilipon, Napoli, Italia

## I distacchi epifisari del femore distale

### *Distal femoral epiphyseal fractures*

#### Riassunto

I distacchi epifisari di femore distale sono rari, rappresentando il 2% di tutti i distacchi epifisari in età pediatrica. Il trattamento varia in base al tipo di lesione, classificata secondo Salter-Harris in cinque tipi; la prognosi dipende dal potenziale danneggiamento della fisi che può comportare significative complicanze come l'arresto di crescita e le deformità angolari dell'osso.

**Parole chiave:** fratture, epifisi, femore, pediatrico

#### Summary

*Distal femoral physeal fractures are rare injuries accounting for about 2% of all physeal pediatric injuries. Treatment varies according to the kind of lesion, divided in five categories by the Salter-Harris (SH) classification; the prognosis depends on the potential physis damage which may result in important complications such as femur growth arrest or its angular deformity.*

**Key words:** fractures, epiphysis, femur, pediatric

I distacchi epifisari distali del femore costituiscono una sfida per l'ortopedico sia dal punto di vista terapeutico che prognostico. La nostra serie è di 47 casi: 39 maschi e 8 femmine, di età compresa tra 8 e 13 anni, su di un periodo di osservazione di tre anni dal 2016 al 2019 (Tab. I).

Nella lettura dei dati va considerato che il Santobono rappresenta un Dea di II livello, unico Hub per la traumatologia pediatrica campana, con un bacino di utenza di oltre 600.000 bambini secondo i dati ISTAT.

Questo tipo di traumi avvengono in conseguenza di traumi di solito ad alto impatto, generatisi a seguito di infortunio stradale o, meno spesso, da traumi sportivi. Poiché interessano una cartilagine che contribuisce alla crescita per circa 1 cm all'anno in lunghezza, in oltre la metà dei casi presentano deficit sia nel piano frontale in termini di angolazione, sia in termini di lunghezza dell'arto<sup>1-4</sup>. Pertanto tali pazienti vanno compiutamente informati per evitare ricadute penalizzanti dal punto di vista medico-legale.

Sotto l'aspetto terapeutico è arduo conciliare la stabilità primaria, ottenibile solo con mezzi di sintesi invasivi, con il rispetto di una cartilagine così fertile; d'altra par-

#### Indirizzo per la corrispondenza:

##### Pasquale Guida

UOC di Ortopedia e Traumatologia,  
Dipartimento di Scienze Chirurgiche  
Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale  
Santobono Pausilipon  
HUB Traumatologia Pediatrica Regione  
Campania DEA II livello  
via Mario Fiore, 5  
Napoli 80129.  
[ple.guida@gmail.com](mailto:ple.guida@gmail.com)

**Tabella I.** Dati della serie.

Salter Harris	N°	Complicanze	N°
Tipo I	11	Deficit angolari in valgo	(4 tipo IV e 1 tipo II)
Tipo II	26	Complicanze vascolari	
Tipo III	3	Eterometrie	
Tipo IV	7	Limitazione del ROM	
Tipo V	0	Contenziosi medico legali	

I deficit angolari e le eterometrie sono stati corretti mediante utilizzo di eight-plate. La complicanza vascolare è stata risolta in acuto con manovra riduttiva del distacco.

te la contiguità alla articolazione impone una ricostruzione geometricamente rigorosa.

L'uso di viti riassorbibili potrebbe costituire una soluzione, ma non esiste letteratura scientifica al riguardo per la difficoltà di conciliare la tenuta meccanica con il tempo di riassorbimento oltre che per la difficoltà di seguire la vite in corso di infissione.

Dal punto di vista diagnostico è fondamentale, per la pianificazione preoperatoria, oltre alle tradizionali proiezioni standard, anche la Tac con ricostruzioni tridimensionali.

Tale tecnica, grazie alle sequenze vascolari, fornisce informazioni sulle condizioni del fascio vascolare che decorre contigualmente alla parte posteriore del femore e quindi assoggettato naturalmente a stress in conseguenza di impatti ad alta energia. Nonostante che studi di Gigante et al.<sup>5</sup> non indichino nessun rapporto prognostico tra tipo di distacco epifisario e severità della prognosi nella classificazione di Salter Harris, nei distacchi epifisari distali di femore questa classificazione ha un ruolo determinante nell'identificare le situazioni di oggettività pericolosità prognostica, sempre in ragione della elevata fertilità della fisi; pertanto è ragionevole essere più pessimisti circa le complicanze in accorciamento e in angolazione nei distacchi che maggiormente compromettono la fisi<sup>6</sup>.

Il tipo I, nella nostra serie 11 casi, nel quale il piano di frattura attraversa la fisi (Fig. 1), presenta un picco bimodale verificandosi o come trauma ostetrico o nell'adolescente per traumi sportivi<sup>7</sup>. Nei neonati, 8 nella nostra serie, può rivelarsi solo tardivamente a 10\15 gg dalla nascita, scoperto non tanto per la ipomobilità quanto piuttosto per la cospicua tumefazione del ginocchio. In realtà la radiografia dimostra che l'aumento del perimetro è in realtà l'ab-



**Figura 1.** Distacco I tipo Salter Harris.



**Figura 2.** Abbondante reazione periostale dopo distacco I tipo Salter Harris.

bondante reazione periostale (Fig. 2) quindi nella diagnosi differenziale entrano i processi di tipo infiammatorio come le artriti e le osteieliti. Il trattamento è conservativo con apparecchio gessato cruro-pedidio; talora nei neonati, una volta acclarata la natura traumatica a 15 gg e data la rapidità dei processi riparativi che contrassegna questa età, non è necessario nessun tipo di tutela. Occorre solo assicurare i genitori e informarli circa il pericolo di deficit angolari o accorciamenti e quindi predisporre un follow-up che durerà parecchi anni. Solamente nei ragazzi più grandi viene richiesta una riduzione e sintesi in sedazione tramite pinning a cielo coperto retrogrado con violazione della fisi di due o più (a seconda della necessità) fili di Kirschner da 2/2,5 o 3 mm di diametro posizionati ad incrocio dalla epifisi mediale e laterale cercando di risparmiare la cartilagine di incrostazione all'ingresso (Fig. 3).

Questo costrutto assicura una stabilità tridimensionale a condizione di ottenere l'aggancio sulla seconda corticale. La sintesi di minima mantenuta per circa 4 settimane in gesso nei bambini più piccoli è molto efficace e sembrerebbe non aumentare il rischio di epifisiodesi<sup>8</sup>.

La frattura SH tipo II del femore distale è in assoluto la più comune<sup>9</sup>, anche nella nostra serie, 26 casi su 47. È secondaria a traumi in valgo estensione spesso determina la apprezzabilità del frammento prossimale al di sotto della pelle nella regione mediale del ginocchio in conseguenza del movimento pendolare del frammento prossimale. Consiste in un distacco che, oltre alla fisi, interessa obliquamente anche la metafisi. Poiché si accompagnano a



**Figura 3.** Distacco tipo II Salter Harris; pre (a, b) e post operatorio (c, d) con fili di K ad incrocio.

cospicuo ematoma e il piano fratturativo è obliquo, la semplice contenzione gessata è da riservare a casi selezionati e da monitorare durante la fase del callo fibroso per sorprendere spostamenti secondari con perdita di riduzione nel 30% dei casi al follow-up<sup>10-11</sup>. Tra le cause di irriducibilità la interposizione del periostio. Sfruttando il frammento triangolare di Thurston Holland (studiato in Tc 3d preoperatoria) si possono infiggere due fili di K a incrocio (Fig. 3). Nelle fratture di tipo III, 4 casi nella nostra serie, il piano di frattura interessa solo la epifisi e quindi il nucleo di accrescimento della epifisi distale del femore, mentre nel tipo IV, 7 casi nella nostra serie, il piano è epifiso-fiso-metadiafisario. In questi casi, il trattamento chirurgico prevede l'impiego di fili di K paralleli alla fisi distale del femore e ortogonali alla rima secondo le indicazioni AO. Su di essi fare scorrere viti Asnis III cannulate in acciaio amagnetico di 5 o di 6 mm a seconda della taglia del piccolo paziente.

È opportuno disporre di viti parzialmente filettate in modo da determinare, dopo il superamento del focolo con la parte liscia, una sintesi in compressione. Tale stabilità rende possibile l'uso di un tutore con articolazioni policentriche dopo una valva gessata per 4\5 giorni. Nelle fratture SH III e IV intra-articolari l'uso della TC è veramente utile per il planning. Le SH III coinvolgono maggiormente il condilo femore mediale e sono spesso causate da uno stress del ginocchio in valgo. La riduzione deve essere rigorosamente anatomica può essere tollerato difetto di riduzione contenuto (circa 3-4 mm)<sup>12-14</sup>. Per le SH IV a "T" scomposte si procede preferibilmente mediante la preliminare infissione di fili guida a stabilizzare la componente metafisaria in sostanza come se fosse II tipo e due epifisarie come se fosse un III tipo (Fig. 4)<sup>15</sup>.



**Figura 4.** Distacco tipo IV Salter Harris; pre (a) e post operatorio (b, c) con viti cannulate metafisaria (1) ed epifisarie (2).

Il tipo V, assai difficilmente isolato più spesso si annida nel IV tipo o nel III tipo e viene sorpreso solo con la RMN si tratta anche qui di una diagnosi ex post.

## Considerazioni

I distacchi epifisari distali di femore sono la conseguenza di impatti violenti solitamente in valgo iperestensione. La riduzione spesso è instabile: la contenzione gessata semplice può rivelarsi inefficiente in ragione della cospicua tumefazione persistente anche dopo il vuotamento dell'ematoma. Dopo una settimana si riduce l'edema e si creano degli spazi all'interno del gesso che possono facilitare lo spostamento. Pertanto la osteosintesi è imposta e deve essere preferibilmente a minima con fili di Kirschner di almeno 2-2,5-3 mm a seconda del peso corporeo. Quando

si tratta di ragazzi grandi di 40\60 Kg di peso, è preferibile il ricorso alle viti cannulate, meglio se in acciaio amagnetico austenitico per evitare col titanio il rischio di osteointegrazione che complica la rimozione.

Peraltro le viti garantiscono una compressione interframmentaria, una migliore stabilità primaria e quindi una riabilitazione più precoce evitando l'apparecchio gessato.

L'accrescimento successivo alla consolidazione va seguito mediante dei controlli radiografici a sei mesi dalla frattura. Per sorprendere differenze in lunghezza si ricorre alla manovra di Galeazzi e se questa indica sospetto (al di là della fisiologica eterometria di fino a 2 cm) si documenterà con una radiografia in ortostasi arti inferiori su lastra unica e con raggio incidente centrato sulle ginocchia. In caso di deficit angolare le sequenze STIR della RMN potranno aiutare a svelare la presenza di ponti ossei, eventualmente integrate da tagli TC a strato sottile. Per risolvere le desi, oltre all'abbattimento, saranno utili le placche ad otto su tutti i 4 lati per la dismetria longitudinale solo su di un versante per una crescita guidata in senso antivalgo o antivaro a seconda dei casi. Alla luce dell'altissima incidenza di complicanze riportate dalla letteratura bisogna seguire scrupolosamente le raccomandazioni nella compilazione del consenso informato<sup>16</sup>. Chiarire ai genitori che l'intervento è necessario per ottenere una ricostruzione morfologica della articolazione, illustrare che il trattamento sarà verosimilmente miniinvasivo ma potrebbe essere necessario un approccio chirurgico. L'obiettivo è quello di ripristinare la morfologia ma il completo recupero della funzione è un target e non un obbligo contrattuale (obbligo di mezzi non obbligo di risultati). Le complicanze non dipendono dal chirurgo ma dalla forza viva che si libera al momento dell'impatto, dato che il danno determinato a una fisi così attiva non è assolutamente quantificabile. Il danno dunque è in nesso di causalità col trauma e non con l'intervento.

Al proposito riportiamo il caso di un paziente di 10 anni trattato di riduzione e osteosintesi con ben 5 fili di Kirschner (Fig. 5) che ha sviluppato emiepifisiodesi con ponte osseo. Presso altro centro è stato eseguito abbattimento del ponte osseo e correzione con eight plate.

L'AORN Santobono è stata condannata a pagare in risarcimento danni in primo grado con esecutività immediata oltre 250.000 euro perché il CTU ha sostenuto che la complicanza era da correlare alla scelta dei fili di Kirschner (sostenendo la necessità in un bambino con fisi aperte di inchiodamento endomidollare bloccato).

Ovviamente è stato opposto ricorso ma nel frattempo è partita la richiesta immediata del risarcimento arricchita dal pignoramento dei beni del responsabile della Unità Operativa. Si descrive il caso perché se ne traggono le determinazioni sia per quanto attiene il consenso sia, per



**Figura 5.** Distacco tipo II Salter Harris AP (a) e LL (b) trattato con 5 fili di K.

inciso, per l'annosa problematica di avere CTU esperti in Ortopedia pediatrica.

Prudente per il chirurgo sarebbe monitorare e rivalutare questi piccoli pazienti a distanza di un anno così da valutare della possibilità di gesti chirurgici correttivi (es. emiepifisiodesi) nei tempi successivi.

## Conclusioni

I distacchi epifisari di femore distale rappresentano una sfida per il chirurgo in quanto deve evitare molte insidie nel loro trattamento per meglio prevenire le complicanze che necessitano spesso di un gesto chirurgico secondario. Pleonastico è sottolineare il rispetto delle cartilagini di accrescimento che può avvenire con la scelta di mezzi di sintesi adeguati. Target prioritari sono anche la ricostruzione geometrica della articolazione e la precoce mobilizzazione ergo sintesi stabile.

Buona norma sarebbe quella di monitorare il piccolo paziente fino alla maturità scheletrica per scongiurare disturbi dell'accrescimento secondari a carico dell'arto fratturato.

## Bibliografia

- 1 Neer CS II. *Separation of the lower femoral epiphysis*. Am J Surg 1960;99:756-61
- 2 Peterson CA, Peterson HA. *Analysis of the incidence of injuries to the epiphyseal growth plate*. J Trauma 1972;12:275-81.
- 3 Wall EJ, May MM. *Growth plate fractures of the distal femur*. J Pediatr Orthop 2012;32 Suppl 1:S40.
- 4 Cassebaum WH, Patterson AH. *Fractures of the distal femoral epiphysis*. Clin Orthop Relat Res 1965;41:79-91.

- <sup>5</sup> Gigante C, Formentin C, Iacobellis C. *J Children's Orthopaedics* 2015;9(Suppl. 1):S39.
- <sup>6</sup> Abbott LC, Gill GG. *Valgus deformity of the knee resulting from injury to the lower femoral epiphysis*. *JBJS* 1942;24:97-113.
- <sup>7</sup> Salter R, Harris W. *Injuries involving the epiphyseal plate*. *J Bone Joint Surg* 1963;45:587-662.
- <sup>8</sup> Riseborough EJ, Barrett IR, Shapiro F. *Growth disturbances following distal femoral physeal fracture-separations*. *J Bone Joint Surg Am* 1983;65:885-93.
- <sup>9</sup> Garrett BR, Hoffman EB, Carrara H. *The effect of percutaneous pin fixation in the treatment of distal femoral physeal fractures*. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:689-64.
- <sup>10</sup> Stephens DC, Louis E, Louis DS. *Traumatic separation of the distal femoral epiphyseal cartilage plate*. *J Bone Joint Surg Am* 1974;56:1383-90.
- <sup>11</sup> Eid AM, Hafez MA. *Traumatic injuries of the distal femoral physis. Retrospective study on 151 cases*. *Injury* 2002;33:251-5.
- <sup>12</sup> Zionts LE. *Fractures and dislocations about the knee*. In: Green NE, Swiontkowski MF, eds. *Skeletal trauma in children*. 4 ed. Philadelphia: Expert Consult Online 2011.
- <sup>13</sup> Bassett WP, Safier S, Herman MJ, et al. *Complications of pediatric femoral shaft and distal physeal fractures*. *Instr Course Lect* 2015;64:461-70.
- <sup>14</sup> Dormans JP, Azzoni M, Davidson RS, et al. *Major lower extremity lawn mower injuries in children*. *J Pediatr Orthop* 1995;15:78-82.
- <sup>15</sup> Young EY, Stans AA. *Distal femoral physeal fractures*. *J Knee Surg* 2018;31:486-9. doi: 10.1055/s-0038-1627465. Epub 2018 Feb 28. Review.
- <sup>16</sup> Galluccio P, Macrì E. *Cominciamo col dire cosa il consenso non è*. *GIOT* 2019;45:33.

B. Battiston  
D. Ciclamini  
T. Benigno  
P. Titolo  
F. Giacalone,  
M. Bertolini

UOC Ortopedia e Traumatologia ad indirizzo  
Chirurgia della Mano e Arto Superiore;  
UOD Microchirurgia Città della Salute e della  
Scienza, CTO, Torino

## L'approccio ortoplastico nell'arto superiore

### *Orthoplasty approach in the upper limb*

#### Riassunto

Le lesioni complesse dell'arto superiore con fratture e danni cutanei, vascolari o nervosi associati sono in aumento a causa dei traumi ad alta energia. L'evoluzione delle tecniche ricostruttive ha offerto la possibilità di salvataggio dell'arto anche nei casi più estremi, rispettando però alcuni principi di base al fine di evitare complicazioni e di ottenere risultati funzionali soddisfacenti. Previo rispetto dei concetti di *Damage Control*, per il risultato è cruciale la strategia riparativa in termini di timing (cosa va fatto subito e cosa va dilazionata) e di progetto ricostruttivo secondario. Nell'arto superiore rispetto a quello inferiore le richieste funzionali sono superiori in termini di scorrimento tendineo, recupero di movimenti fini e indipendenti ma soprattutto di sensibilità. È proprio per questo che le competenze ortopediche e plastiche devono fondersi per il raggiungimento di una stabilità ossea, di un ripristino articolare, con una buona copertura cutanea che consenta alla ricostruzione miotendinea, vascolare e nervosa il recupero di un'integrità funzionale e non solo anatomica. Concetti ricostruttivi che prevedono associazione di tecniche ortopediche e di chirurgia plastica si applicano anche nella chirurgia oncologica ottenendo di ripristinare, molto spesso in un tempo solo, non solo la continuità anatomica di strutture asportate ma anche le condizioni per un recupero funzionale delle stesse.

**Parole chiave:** ortoplastica, arto superiore

#### Summary

*The severe lesions of the upper limb with combined bone, skin - vascular and nervous damages are increasing due to high energy injuries. The evolution of reconstructive techniques offers the possibility of limb salvage even in the most extreme cases, but some basic principles are to be respected in order to avoid complications and to obtain satisfying functional results. After the respect of Damage Control concepts, the reparative strategy should absolutely consider timing (what has to be done immediately and what is to be delayed) and the secondary reconstructive planning. In the upper limb respect to the lower limb the functional needs are superior as far tendon gliding, independent movements but overall sensibility recovery. This is the reason why orthopedic and plastic competencies should be joined to get final osseous stability, joint congruency and function, good skin coverage allowing the myo-tendinous, vascular and nervous reconstruction recovering a functional and not only anatomic integrity. Reconstructive concepts joining orthopedic and plastic techniques are to be applied even in the oncologic surgery with the aim of restoring, very often in a single stage, not only the anatomic continuity of the resected structures but also the possibility of a functional recovery.*

**Key words:** orthoplasty, upper limb

#### Indirizzo per la corrispondenza:

**Bruno Battiston**

Ortopedia e Traumatologia ad indirizzo di  
chirurgia della mano e arto superiore, CTO  
via Zuretti, 29  
10127 Torino  
[bruno.battiston@virgilio.it](mailto:bruno.battiston@virgilio.it)

Le lesioni complesse dell'arto superiore con fratture e danni cutanei, vascolari o nervosi associati o addirittura subamputazioni o amputazioni sono in aumento a causa dei traumi ad alta energia dell'infortunistica stradale o degli infortuni lavorativi. L'evoluzione delle tecniche ricostruttive ha offerto la possibilità di salvataggi degli arti anche nei casi più estremi, pur essendo possibili complicanze post-operatorie che possono richiedere più interventi successivi. Il risultato finale ormai non è più accettato solo in termini di sopravvivenza del segmento lesionato ma in modo rilevante in termini di recupero funzionale: questo dipende ovviamente dal segmento coinvolto, dall'estensione della lesione, dal numero dei tessuti inte-

ressati. Certamente, occorre rispettare alcuni principi di base al fine di evitare complicazioni e di ottenere risultati funzionali soddisfacenti.

Dopo aver stabilizzato il paziente secondo le regole dell'ATLS (*Advanced Trauma Life Support*) con controllo dell'emorragia e reintegro dei parametri emodinamici, si devono ovviamente valutare le priorità di carattere generale rispettando i concetti ormai affermati del *Damage Control*. Se il paziente è instabile si dovrà ricorrere a una stabilizzazione scheletrica rapida con fissazione esterna e gestione temporanea delle lesioni dei tessuti molli: approssimazione dei capi nervosi, rapida sutura dei gruppi muscolari o tendinei, copertura delle strutture nobili con lembi di rotazione e utilizzo di sostituti cutanei o medicazioni occlusive per le perdite di sostanza cutanee. Se il paziente è stabile, o è stato stabilizzato grazie alle tecniche rianimatorie, ci si potrà occupare in modo più completo della lesione periferica complessa. Un trauma vascolare impone un iter diagnostico estremamente veloce ed efficace attraverso l'esame clinico dei polsi periferici e un esame ultrasonografico. È importante distinguere quanto del quadro clinico è dovuto a lesioni vascolari e quanto a eventuali altre lesioni. In una casistica italiana di 61 pazienti con lesioni vascolari in traumi degli arti vi era una lesione nervosa associata al danno vascolare nel 8% dei casi<sup>1</sup>. A supporto di questo concetto citiamo la nostra esperienza<sup>2</sup>: nelle lesioni dell'arteria ascellare e omerale associate a danno di plesso brachiale il quadro di ischemia può spesso mascherare il deficit neurologico, conducendo alla scoperta intraoperatoria da parte del chirurgo della lesione nervosa che viene talvolta considerata secondaria e valutata e/o trattata in modo inadeguato.

La chiara valutazione di entrambe le lesioni, vascolare e nervosa è sicuramente più facile nelle lesioni ampiamente aperte (subamputazioni o amputazioni di arto). Nelle amputazioni di arto o di un suo segmento il problema, prima che tecnico, è di indicazione e bisogna quindi valutare se il segmento si possa ricostruire e che risultato funzionale a distanza possa derivarne<sup>3</sup>. Nell'affrontare la problematica del reimpianto di un arto amputato bisogna distinguere le lesioni di grossi segmenti da quelle di piccoli segmenti. Questo sia perché cambia l'entità delle lesioni provocabili dall'ischemia (presenza o meno di masse muscolari) e conseguentemente anche dei tempi in cui deve essere effettuata la ricostruzione (eventuale indicazione o controindicazione a effettuare il reimpianto), sia perché cambiano i problemi tecnici dell'intervento e la prognosi "*quoad functionem*". Nei reimpianti di grossi segmenti la chirurgia è più semplice (strutture vascolari e nervose di maggiori dimensioni); dall'altro lato vi sono però maggiori rischi legati alle conseguenze dell'ischemia su grosse masse muscolari con produzione di cataboliti tossici. In condizioni di

temperatura ambiente (ischemia calda) il muscolo subisce danni irreversibili dopo solo 4–6 ore di ischemia. I tempi di tolleranza all'ischemia possono essere raddoppiati dal raffreddamento dei tessuti (ischemia fredda). I risultati funzionali nei grossi segmenti sono spesso meno buoni rispetto a quelli dei piccoli segmenti perché condizionati soprattutto da lesioni nervose molto prossimali, con conseguenti recuperi motori e sensitivi più problematici. Nei reimpianti di piccoli segmenti il gesto chirurgico è più difficile per le dimensioni ridotte delle strutture neurovascolari da ricostruire. D'altro canto i rischi legati all'ischemia sono quasi nulli, tanto che aumentano sempre più le casistiche di reimpianti digitali a più di 24 ore dalla lesione. Per quanto riguarda i risultati, essi sono in genere buoni a eccezione di amputazioni transarticolari o in regioni anatomiche particolari (es. la "*no man's land*" - zona 2 della mano). Per quanto riguarda il dettaglio sulle indicazioni a effettuare una ricostruzione e i risultati si rimanda all'ampia letteratura presente<sup>3,4</sup>. Per quanto riguarda invece i concetti ricostruttivi orto-plastici è importante ragionare in termini di riparazione "*all-in-one*". Fondamentale è l'accorciamento delle strutture che consente la sutura di margini lesionali non eccessivamente danneggiati e la chiusura quasi sempre "*per primam*". Negli schiacciamenti e avulsioni non si deve temere di eliminare strutture muscolari danneggiate che andranno altrimenti in necrosi con rischi di s. compartimentale, infezione, retrazioni secondarie: elementarizzazione muscolare<sup>5</sup>. È quindi prioritaria la stabilizzazione ossea rapida (con fili di K od anche placche per i segmenti maggiori mentre la fissazione esterna va valutata in base all'interferenza con la riparazione delle parti molli), rispetto al ripristino circolatorio che viene quindi effettuato in condizioni di stabilità. Segue la riparazione delle eventuali lesioni nervose e delle altre strutture.

Quando in urgenza vi è una lesione complessa da strappamento/schiacciamento con o senza interruzione vascolo-nervosa in cui non è consentito un immediato accorciamento o un "*debridement*" radicale con buona copertura cutanea si dovrebbero adottare procedure che rispondono a una strategia di "*Damage Control Locale*". Nell'arto superiore, rispetto all'inferiore, poche strutture possono essere sacrificate senza un danno funzionale importante. Perciò il chirurgo deve effettuare un corretto bilancio tra un debridement spinto e la preservazione di funzionalità dell'arto. Per stabilizzare la lesione scheletrica è consigliata la fissazione esterna in caso di importante contaminazione o perdite di sostanza, pur potendo interferire talvolta con la ricostruzione delle parti molli. In caso di lesioni nervose associate se ne deve valutare la possibilità ricostruttiva immediata o differita. Di fronte a una lesione con contaminazione, difficoltà di copertura cutanea o rischi di necrosi successiva è meglio dilazionare la ricostruzione nervosa

in un secondo tempo, dopo la guarigione dei tessuti molli circostanti.

La complessità della ricostruzione delle parti molli dopo un trauma devastante richiede spesso delle procedure chirurgiche che non possono essere effettuate in emergenza specialmente in un paziente politraumatizzato. Dopo la rimozione dei tessuti devitalizzati e un importante lavaggio per ridurre la contaminazione batterica, che è l'unica vera procedura da effettuarsi subito senza dilazionamenti, la maggior parte delle altre procedure ricostruttive possono essere posticipate. Fanno eccezione i casi in cui per ricostruire alcune strutture si utilizzino tessuti colpiti dal trauma che altrimenti verrebbero sacrificati (*Spare Parts Surgery*) o quando sia necessario proteggere strutture vascolari altrimenti a rischio se lasciate scoperte od ancora se sia utile dare una copertura con lembi che consentono allo stesso tempo di rivascularizzare il segmento distale (lembi porta vaso)<sup>6</sup>. Le procedure ricostruttive secondarie vanno comunque effettuate dopo un tempo non eccessivo, in una finestra di opportunità che va dai 4 giorni dopo il trauma fino ai 7-10 giorni. In questo intervallo le medicazioni occlusive o ancora meglio la terapia a pressione negativa (VAC) consentono un ponte terapeutico fino all'espletamento della chirurgia definitiva<sup>7</sup>. La ricostruzione definitiva deve essere effettuata utilizzando lembi locali o a distanza di buona qualità che garantiscono uno scorrimento tendineo, una buona vascolarizzazione locale utile per la rigenerazione dei nervi lesionati e che consentano comunque eventuali procedure chirurgiche successive (trasferimenti tendinei, ecc.).

Nella chirurgia oncologica l'integrazione fra tecniche ricostruttive ortopediche e plastiche è ancora più importante perchè deve iniziare già nella fase di programmazione dell'intervento. Questo porta quasi sempre a poter effettuare la ricostruzione in un tempo solo utilizzando innesti ossei coperti da un lembo o sfruttando lembi composti osteo-cutanei/ osteomuscolari od ancora utilizzando contemporaneamente impianti protesici o tessuti di banca

con i concetti di una vera e propria "ingegneria tissutale". Anche qui il ripristino anatomico è insufficiente se non viene anche considerata una valida ricostruzione funzionale attraverso la riparazione delle strutture nervose e la ricostituzione delle unità muscolo-tendinee essenziali alla funzione dell'arto superiore.

In conclusione, il trattamento delle lesioni complesse a livello dell'arto superiore richiede una condivisione totale delle competenze ortopediche e plastiche perchè assumono una rilevanza fondamentale per il risultato funzionale finale. Siamo perfettamente in accordo con diversi Autori che il polarizzare l'attenzione unicamente sulla lesione scheletrica o solo sulla copertura cutanea rappresenti una scelta limitativa se ci si deve confrontare con parametri globali di funzionalità finale e non solo con quadri radiografici di riduzione e sintesi perfetta o di copertura di perdite di sostanza.

### Bibliografia

- 1 Angelini R, Rutolo F, Cozzolino G, et al. *Traumi vascolari degli arti*. Ann Ital Chir 2005;76:167-73.
- 2 Battiston B, Bertoldo U, Tos P, et al. *Primary nerve repair in associated lesions of the axillary artery and brachial plexus*. Microsurgery 2006;26:311-5.
- 3 Battiston B, Tos P, Clemente A, et al. *Actualities in big segment replantation surgery*. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2007;60:849-55.
- 4 Ciclamini D, Tos P, Magistri E, et al. *Functional and subjective results of 20 thumb replantations*. Injury 2013;44:504-7.
- 5 Brunelli G, Vigasio A, Brunelli F. *L'elementarisation musculaire dans les replantations et les revascularisations "limite" de l'avant-bras*. Ann Chir Main 1985;4:337-42.
- 6 Neumeister MW, Brown RE. *Mutilating hand injuries: principles and management*. Hand Clin 2003;19:1-15.
- 7 Braakenburg A, Obdeijn MC, Feitz R. *The clinical efficacy and cost effectiveness of the vacuum-assisted closure technique in the management of acute and chronic wounds: a randomized controlled trial*. Plast Reconstr Surg 2006;118:390-7.



L. Valdatta  
M. Cherubino  
F. Tamborini  
F. Maggiulli  
D. Digiovanna  
F. Dangelo  
M. Surace  
G. Riva  
L. Marciandi

SC Chirurgia Plastica Ricostruttiva  
Ospedale Circolo Università degli  
Studi Insubria Varese; SC Ortopedia  
e Traumatologia Ospedale Circolo  
Università degli Studi Insubria Varese

## Importanza del Damage Control nelle ricostruzioni complesse dell'arto inferiore

Il Damage Control rappresenta una fase operativa importante nel moderno approccio integrato ad un trauma complesso dell'arto inferiore che dovremmo qualificare con il termine Approccio Ortoplastico, nel senso in cui la gestione della emergenza clinica viene effettuata in modo congiunto dal Chirurgo Traumatologo e dal Chirurgo Ricostruttore.

Il Damage Control, concetto operativo derivato da protocolli applicativi, in altri ambiti, da parte della Marina Militare Americana, rappresenta una delle prime fasi di questo trattamento congiunto del paziente traumatizzato.

In tale fase gli Operatori, una volta che il paziente è stato classificato sulla base dei parametri classici della Emergenza/Urgenza, stabiliscono congiuntamente quali siano le misure cliniche e assistenziali che debbano essere messe in atto per ottimizzare, nei tempi e nei modi, la loro prestazione clinica.

Lo scopo di tale organizzazione è quella di declinare in un protocollo operativo progettuale tutte le innovazioni cliniche, chirurgiche e strumentali attualmente disponibili al fine di erogare la prestazione più corretta nel tempo più corretto, limitando al massimo i danni per il paziente da una possibile sfasatura assistenziale determinata, per esempio, da un trattamento corretto applicato in un tempo sbagliato. Questo tipo di riflessione ha portato ad alcuni mutamenti di tempo e di modo negli algoritmi di trattamento dei pazienti traumatizzati e, tra questi, ovviamente anche per quelli traumatizzati all'arto inferiore.

La sempre più frequente applicazione di dispositivi a pressione negativa<sup>1</sup> secondo schemi opportuni, rappresenta un esempio pratico di Damage Control, laddove un trattamento di tale tipo può, in casi clinici correttamente selezionati, tradursi in un aiuto sostanziale nel controllo del danno riportato da pazienti traumatizzati a carico dell'arto inferiore, consentendo, in prima battuta, una migliore gestione delle secrezioni di ferita e, in alcuni casi, anche un *down grading* terapeutico della lesioni stesse.

Date queste premesse è tuttavia doveroso precisare che le misure di Damage Control, di cui la terapia a pressione negativa è un esempio, non possono essere considerate di per se stesse come procedure terapeutiche in senso stretto, bensì come azioni volte a garantire in modo coordinato la procedura migliore nel tempo assistenziale più adatto.

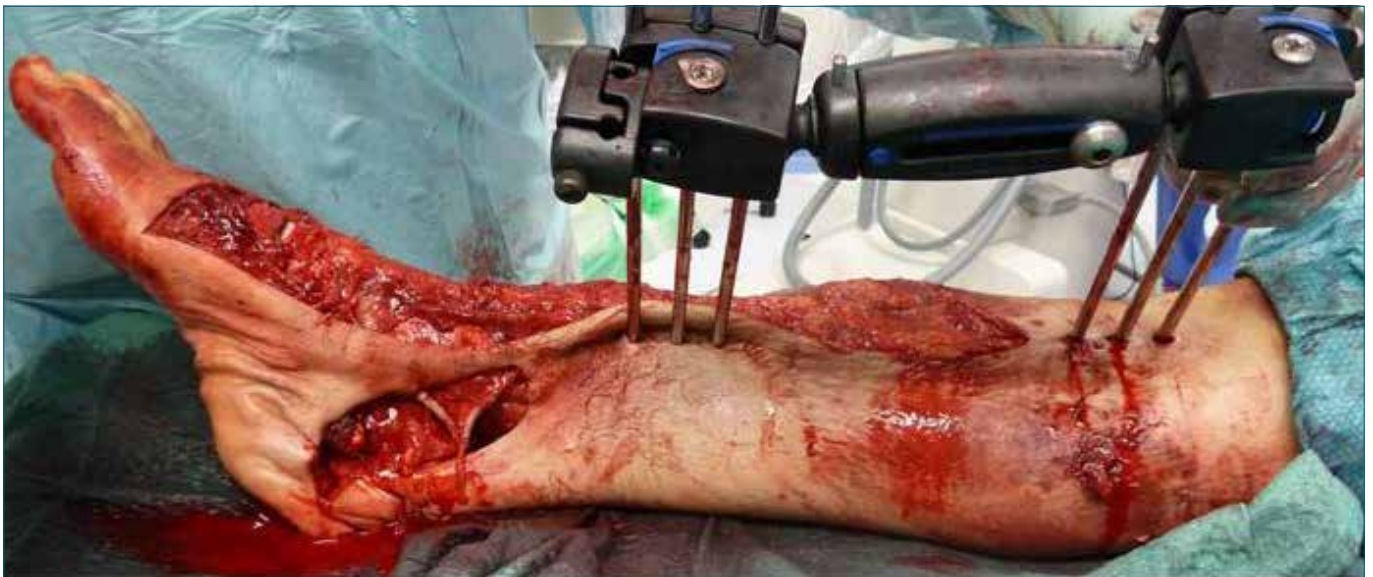
### Bibliografia

- 1 Cherubino M, Valdatta L, Tos PL, et al. *Role of negative pressure therapy as Damage Control in soft tissue reconstruction for open tibial fracture.* J Reconstr Microsurg 2017;33:S08-S13.
- 2 Cherubino M, Corno M, Valdatta L, et al. *Muscles versus fasciocutaneous flaps in lower limb reconstruction: is there a best option?* J Reconstr Microsurg 2017;33:S27-S33.
- 3 Ronga M, Cherubino M, Valdatta L. *Induced membrane technique for treatment of severe acute tibial bone loss: experience and medium term follow-up.* Int Orthop 2019;43:209-15.

Indirizzo per la corrispondenza:  
Luigi Valdatta  
luigi.valdatta@uninsubria.it



Trauma complesso arto inferiore post debridement (VAC therapy).



Trauma complesso arto inferiore pre-debridement.



Trauma complesso arto inferiore risultato finale

S. Maggi  
F. Olivero  
F. Meta  
E. Albo  
M. Lombardo  
A. Crosio  
S. Odella  
P. Tos

UOC di Chirurgia della Mano e  
Microchirurgia Ricostruttiva, ASST  
Gaetano Pini, CTO, Milano

## La microchirurgia nelle ricostruzioni oncologiche degli arti

### *Microsurgery in oncological limbs reconstructions*

#### **Riassunto**

Negli ultimi decenni l'utilizzo di tecniche microchirurgiche si è reso sempre più importante nella chirurgia di salvataggio degli arti e nelle ricostruzioni oncologiche in cui si ha una ampia perdita di sostanza, ma soprattutto quando queste implicano una perdita funzione dell'arto per coinvolgimento di strutture vascolo-nervose o muscolo-tendinee. I lembi maggiormente utilizzati per coprire i difetti di sostanza dei tessuti molli sono lembi fasciali o fasciocutanei, muscolari o combinati, mentre per le ricostruzioni ossee dopo asportazioni di sarcomi delle ossa, il lembo più utilizzato è il perone vascolarizzato. Le ricostruzioni funzionali, invece, si avvalgono principalmente di lembi liberi muscolari, trasferimenti tendinei oppure ricostruzioni nervose. Nella valutazione globale del paziente è fondamentale una valutazione multidisciplinare per guidare al meglio il trattamento del paziente oncologico e garantire la miglior prognosi possibile. In questo quadro, la microchirurgia ricostruttiva gioca un ruolo imprescindibile nella cura dei sarcomi degli arti perché permette il salvataggio dell'arto e/o il ripristino della sua funzionalità.

**Parole chiave:** microchirurgia, chirurgia oncologica, ricostruzione arti, lembo libero, lembo pedunculato, perone vascolarizzato

#### **Summary**

*In the last decades the use of microsurgical techniques has become more and more important in limbs sparing surgery and in oncological reconstructions when a large tissue loss is present, but in particular when they imply a loss of limbs function because of the involvement of neurovascular, muscular or tendinous structures. Fascia, fasciocutaneous, muscular or combined flaps are the most common flaps used to cover soft tissue loss, while vascularized fibula is the most common bone flap used for bone reconstruction after bone sarcomas excision. On the other hand, functional reconstructions use free muscular flap, tendon transfers or nerve reconstruction. In the overall patient assessment, a multidisciplinary approach is mandatory to guide the best treatment for oncological patients and to provide the best prognosis possible. In this context, reconstructive microsurgery plays an essential role in limbs sarcomas treatment since it enables limb sparing and/or restoration of its function.*

**Key words:** microsurgery, oncological surgery, limbs reconstruction, free flap, pedunculated flap, vascularized fibula flap

I tumori maligni dell'apparato muscoloscheletrico che coinvolgono le estremità sono rari e l'incidenza stimata in letteratura dei casi che richiedono chirurgie ricostruttive maggiori è pari a circa 2-6 casi su 100.000. I sarcomi dei tessuti molli e delle ossa sono tumori con caratteristici pattern di comportamenti biologici su cui si basano staging e protocolli di trattamento<sup>1,2</sup>. Negli ultimi decenni, le tecniche di microchirurgia hanno suscitato grande interesse e sono state sempre più utilizzate nell'ambito della chirurgia ortopedica oncologica soprattutto per la ricostruzione di ampie perdite di sostanza ossee o di tessuti molli dopo exeresi oncologiche<sup>1-4</sup>. In particolare, la tendenza condivisa nella chirurgia oncologica è di cercare di evitare l'amputazione degli arti grazie allo sviluppo di tecniche volte a salvare l'arto tramite un approccio multidisciplinare basato su terapia medica (chemioterapia adiuvante e neoadiuvante), radioterapia e chirurgia (escissione dei sarcomi con

**Indirizzo per la corrispondenza:**  
Pierluigi Tos  
pierluigi.tos@asst-pini-cto.it

adeguatezza dei margini da parte degli ortopedici oncologi seguite da plastiche ricostruttive eseguite da chirurghi plastici oppure dagli ortopedici stessi, come nel nostro caso, esperti in tecniche microchirurgiche per coprire le perdite di sostanza e/o ripristinare la funzionalità dell'arto stesso)<sup>1</sup>. L'amputazione resta comunque una opzione di scelta nei casi di sarcomi altamente infiltranti, anche se in letteratura non sono riportati incrementi significativi sulla sopravvivenza libera da malattia o la sopravvivenza globale se comparate con le tecniche di risparmio degli arti<sup>2-5</sup>. Se consideriamo la chirurgia dei sarcomi dei tessuti molli, i trapianti microchirurgici si rendono spesso necessari perché permettono di restituire funzioni motorie, tramite l'uso di muscoli liberi reinnervati o trapianti funzionali, e di ripristinare la continuità cutanea per garantire la guarigione in caso di una ampia resezione in cui risulta impossibile la chiusura per prima o seconda intenzione oppure tramite i sistemi convenzionali di chiusura delle ferite o di innesti dermoepidermici<sup>4</sup>.

Il chirurgo può scegliere se utilizzare lembi liberi oppure lembi pedunculati; sebbene l'utilizzo di lembi liberi aumenti la complessità della chirurgia dal momento che richiedono anastomosi microchirurgiche di vasi e nervi, non vi è evidenza in letteratura di differenze significative sulle complicanze post-operatorie dei diversi lembi<sup>4</sup>.

In alcuni distretti, come il terzo distale di gamba, non si può prescindere dalla ricostruzione microchirurgica a causa della mancanza di tessuti adeguati da poter usare per eseguire dei lembi pedunculati; di norma, infatti, si rendono necessari grandi lembi liberi muscolari, come il lembo da gran dorsale, oppure cutanei, come il lembo anterolaterale di coscia, il parascapolare, il perforante surale oppure il lembo scip/inguinale<sup>4</sup>.

In un recente studio del 2018, Slump et al.<sup>4</sup> hanno analizzato 266 pazienti trattati per resezione di sarcomi dei tessuti molli più ricostruzione con lembi liberi o lembi pedunculati dal 2006 al 2015. Nel 68% dei casi il tumore era situato nell'arto inferiore ed era stato trattato con resezione più lembo libero nel 25% dei casi mentre con lembo peduncolato nel 75%. La percentuale di utilizzo del lembo libero era però significativamente più alta per i tumori distali al ginocchio (62% vs 33%). Nei casi di tumore dell'arto superiore, nel 70% dei casi è stato usato un lembo peduncolato e nel 30% un lembo libero. L'utilizzo di lembo libero era significativamente maggiore nei tumori di grande diametro (46% vs 16% per diametro > 10 cm) e profondi (92% vs 56%).

I lembi maggiormente usati per la copertura dei difetti di sostanza dei tessuti molli sono lembi fasciali o fasciocutanei, muscolari o combinati<sup>7</sup>. Tra i primi, il capostipite è sicuramente il lembo radiale di avambraccio, usato nella maggior parte dei casi come lembo di rotazione, preser-

vando il peduncolo vascolare dato dall'arteria radiale<sup>7</sup>. Un altro lembo facilmente allestibile è il lembo libero laterale del braccio, che può essere usato come lembo fasciale, fascio-cutaneo o composito. Riceve la vascolarizzazione dal ramo collaterale radiale che parte dall'arteria brachiale profonda<sup>7</sup>. Molto importanti per ampie necessità di copertura sono i lembi scapolare o parascapolare, grazie anche alla presenza di un lungo peduncolo vascolare e a una scarsa morbidity del sito donatore, che generalmente guarisce per prima intenzione<sup>7</sup>.

Anche il lembo anterolaterale di coscia, la cui vascolarizzazione è data dai rami discendenti dei vasi circonflessi laterali femorali, è molto versatile e può essere allestito come lembo fasciale, fasciocutaneo, muscolocutaneo (incorporando il tensore della fascia lata o il vasto laterale) oppure composito (includendo la cresta iliaca)<sup>7</sup>.

Tra i lembi muscolari, invece, grande importanza è ricoperta dal lembo di gran dorsale, che rappresenta il cavallo di battaglia dei lembi liberi in quanto ha una anatomia prevedibile, ha un lungo peduncolo vascolare, è facilmente reperibile ed è solitamente affidabile<sup>7</sup>. La vascolarizzazione del lembo è data dai vasi toracodorsali; il nervo toracodorsale può essere prelevato contestualmente per garantire la funzione motoria al sito ricevente<sup>7</sup>. Il lembo libero da retto addominale è più piccolo del precedente, ma può essere utilizzato agevolmente per perdite di sostanza medio-ampie. La sua vascolarizzazione è garantita dal peduncolo vascolare epigastrico inferiore. L'utilizzo di questo lembo però è caratterizzato da maggior morbidity del sito donatore, come per esempio la comparsa di ernie addominali<sup>7</sup>.

Un'altra importante indicazione per ricorrere ai lembi di copertura si delinea se la zona operata è stata trattata precedentemente da radioterapia<sup>4-6</sup>: questo determina un più difficile apporto vascolare locale che rende spesso difficile la chiusura dell'accesso chirurgico per chiusura primaria, con tecniche di *skin grafting* e/o con lembi locali.

Un gruppo molto eterogeneo di tecniche ricostruttive si è delineato da molti anni anche per il trattamento dei sarcomi dell'osso, con crescente interesse per le tecniche microchirurgiche come l'uso di autograft vascolarizzati<sup>8</sup>.

Il lembo osseo più utilizzato è il perone vascolarizzato, indicato per la ricostruzione delle ossa lunga degli arti superiori e inferiori. L'apporto vascolare del perone deriva dall'arteria peroneale tramite un piccolo peduncolo che può essere tuttavia prolungato durante il prelievo estendendo la dissezione dell'arteria dall'osso residuo, permettendo una sutura microchirurgica più agevole nel sito ricevente<sup>7</sup>.

Per le ossa corte, invece, il lembo osseo che meglio si presta alla ricostruzione è la cresta iliaca. Gli autograft ossei sono considerati il *gold standard* per le ricostruzioni

di ampi difetti ossei perché garantiscono una ricostruzione biologica, hanno maggior potenziale osteoinduttivo e osteoconduttivo e hanno minor rischio di rigetto rispetto agli allograft<sup>6</sup>.

I lembi ossei possono essere anche dei lembi compositi, ottenuti cioè prelevando il segmento osseo con il peduncolo vascolo-nervoso associato a cute e/o muscolo.

Innocenti et al., basandosi su un precedente studio cadaverico, hanno descritto un lembo libero di epifisi prossimale-diafisi di perone vascolarizzato da un ramo dell'arteria tibiale anteriore. Il perone trasferito ha mantenuto circa l'80% del suo potenziale di crescita e, dato che comprendeva la superficie articolare, si è potuto ricostruire una articolazione mantenendo al contempo la crescita ossea<sup>9</sup>.

Il rischio di complicanze associato all'utilizzo di perone vascolarizzato è descritto in letteratura in una percentuale compresa tra 33 e 35% e sono rappresentate principalmente da infezioni, non-unioni o fratture; solitamente sono complicanze trattabili che non comportano aumentato rischio di perdita dell'arto<sup>6</sup>.

L'utilizzo di tecniche microchirurgiche si è reso fondamentale nella chirurgia di salvataggio degli arti quando la resezione tumorale implica una perdita di funzione dell'arto per coinvolgimento di strutture vascolari, nervose, tendinee o muscolari. Deficit funzionali comprendono non solo i deficit motori ma anche quelli sensitivi<sup>10</sup>, nonostante siano spesso erroneamente considerati come di secondaria importanza.

Le ricostruzioni funzionali si avvalgono principalmente di lembi liberi muscolari, trasferimenti tendinei oppure ricostruzioni nervose<sup>10</sup>.

In una recente revisione sistematica condotta da Martin et al.<sup>10</sup> sono state descritte le principali tecniche utilizzate per i diversi distretti corporei e i loro risultati funzionali.

Per le lesioni di spalla e terzo prossimale di braccio il lembo più utilizzato è il lembo pedunculato innervato di gran dorsale che permette di recuperare la funzionalità del deltoide con ripristino della forza in abduzione (M4) e buon arco di movimento. Analoghi risultati sono stati riscontrati con l'utilizzo di un lembo libero di tensore della fascia lata o lembo anterolaterale di coscia.

Per le perdite di flessione del gomito sono stati descritti buoni risultati con l'uso di lembi pedunculati da gran dorsale oppure trasferimenti liberi di gracile; in entrambe le opzioni si può ottenere un soddisfacente recupero della flessione e della forza (M4).

Trasferimenti tendinei o lembi liberi da gran dorsale sono il trattamento di scelta anche in caso di perdita di funzione del comparto flessorio dell'avambraccio. Per il comparto degli estensori viene usato principalmente un lembo libero da gracile oppure un lembo libero da gran dorsale, ma in alcuni casi la scelta può ricadere anche su un lembo com-

posito antero-laterale di coscia (può contenere parte del vasto laterale, tensore della fascia lata e bendelletta ileo-tibiale). Per le ricostruzioni funzionali di entrambi i compartimenti è descritto un soddisfacente recupero della forza muscolare (M3-4).

Per quanto riguarda la mano, in passato venivano usati quasi esclusivamente trasferimenti tendinei soprattutto per perdite funzionali del pollice, mentre attualmente si sta sviluppando crescente utilizzo di lembi liberi di alluce pro pollice o lembi pulpari con risultati funzionalmente molto buoni. Difetti tendinei nelle altre dita vengono solitamente trattati con trasferimenti tendinei o allograft con risultati funzionali variabili. Difetti dei nervi digitali, del nervo mediano o del nervo ulnare vengono riparati con l'utilizzo di innesti da nervo surale (considerato spendibile con un tollerabile deficit residuo sensitivo della sede donatrice) oppure innesto da nervo cutaneo laterale dell'avambraccio.

Se consideriamo, invece, l'arto inferiore, deficit parziali dell'apparato flessore o estensore non causano perdita completa della funzione poiché i muscoli sinergici riescono a vicariarne la funzione. In presenza di resezione completa dei flessori, invece, la flessione del ginocchio può essere ripristinata usando un lembo libero innervato da gran dorsale con buon outcome (M3-4). La perdita dell'apparato estensore può essere trattata con l'uso di lembo da gran dorsale oppure con trasferimento tendineo di gracile o sartorio con recupero variabile della forza muscolare (M2-5). In alcuni casi è stato descritto l'uso di lembo composito anterolaterale di coscia con buoni risultati oppure di lembo libero di retto addominale o gracile (M4-5). Per le ricostruzioni funzionali di gamba possono essere usati sia lembi liberi che trasferimenti tendinei con risultati sovrapponibili (M3-5). Se consideriamo il comparto posteriore di gamba, i lembi più usati sono il lembo libero da gran dorsale, lembo da gracile o parascapolare e l'innesto da surale. Perdite di sostanza del nervo sciatico possono essere ricostruite usando il nervo surale vascolarizzato o il nervo peroneale con un buon recupero di motricità e sensibilità in più della metà dei casi.

Le complicanze descritte in letteratura sono presenti nel 67.7% delle ricostruzioni e sono perlopiù legate alla ferita chirurgica (infezione, deiscenza, sieroma).

L'approccio con un team multidisciplinare è necessaria in questo tipo di chirurgia; facilita la pianificazione del trattamento terapeutico complessivo: resezione chirurgica, trattamento medico pre e post-chirurgia, radioterapia, tempi e modalità di ricostruzione. I dettagli operativi come tipo e sede di incisioni, disegno dei lembi cutanei, esposizione e conservazione delle navi del sito ricevente devono essere attentamente pianificati e concordati tra tutti i chirurghi per la miglior riuscita sia della resezione tumorale sia della successiva ricostruzione microchirurgica. Solitamente la

ricostruzione avviene subito dopo la resezione chirurgica del tumore, ma quando è possibile prevedere l'entità e il tipo della resezione è possibile eseguire la resezione e il prelievo del lembo libero nello stesso momento in modo da accorciare i tempi chirurgici. Se al contrario i margini oncologici non sono prevedibili in anticipo, è meglio completare la resezione prima di iniziare la dissezione del lembo libero.

La padronanza delle tecniche microchirurgiche permette, quindi, al chirurgo oncologo di ottenere margini di resezione di ampiezza adeguata, che possono influenzare favorevolmente la prognosi della patologia.

La microchirurgia ricostruttiva risulta quindi essere una tecnica imprescindibile nell'approccio multidisciplinare della cura dei sarcomi degli arti perché permette di ottenere un trattamento chirurgico a margini oncologicamente sicuri, il risparmio dell'arto e/o il ripristino della sua funzionalità donando quindi una miglior prognosi e qualità di vita al paziente oncologico.

### Bibliografia

- 1 Ring A, Kirchoff P, Goertz O et al. *Reconstruction of soft-tissue defects at the foot and ankle after oncological resection* –Front Surg. 2016 Mar 8;3:15.
- 2 Kapoor T, Banuelos J, Adabi K et al. *Analysis of clinical outcomes of upper and lower extremity reconstructions in patients with soft-tissue sarcoma* – J SurgOncol. 2018 Sep;118(4):614-620.
- 3 Davis LA, Dandachli F, Turcotte R et al. *Limb-sparing surgery with vascular reconstruction for malignant lower extremity soft tissue sarcoma* – J Vasc Surg. 2017 Jan;65(1):151-156.
- 4 Slump J, Hofer SOP, Ferguson PC et al. *Flap choice does not affect complication rates or functional outcomes following extremity soft tissue sarcoma reconstruction* – J PlastReconstrAesthet Surg. 2018 Jul;71(7):989-996.
- 5 Elswick SM, Wu P, Arkhavan AA et al. *A reconstructive algorithm after thigh soft tissue sarcoma resection including predictors of free flap reconstruction* –J PlastReconstrAesthet Surg. 2019 Aug;72(8):1304-1315.
- 6 Kontogeorgakos VA, Eward WC, Brigman BE. "Microsurgery in musculoskeletal oncology" – Eur J OrthopSurgTraumatol. 2019 Feb;29(2):271-278.
- 7 Dibbs R, Grome L, Pederson WC. *Free Tissue Transfer for Upper Extremity Reconstruction* –SeminPlast Surg. 2019 Feb;33(1):17-23.
- 8 Cirstoiu C, Cretu B, Serban B et al. *Current review of surgical management options for extremity bone sarcomas* –EFORT Open Rev. 2019 May 10;4(5):174-182.
- 9 Innocenti M, Ceruso M, Manfrini M et al. *Free vascularized growth-plate transfer after bone tumor resection in children* –J ReconstrMicrosurg. 1998 Feb;14(2):137-43.
- 10 Martin E, Dullaart MJ, van de Sande MAJ et al. *Resuscitating extremities after soft tissue sarcoma resections: Are functional reconstructions an overlooked option in limb salvage? - A systematic review* – Eur J SurgOncol. 2019 May 31. pii: S0748-7983(19)30462-7.