Organo ufficiale della
Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia

Fondato da Giorgio Monticelli nel 1974

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia

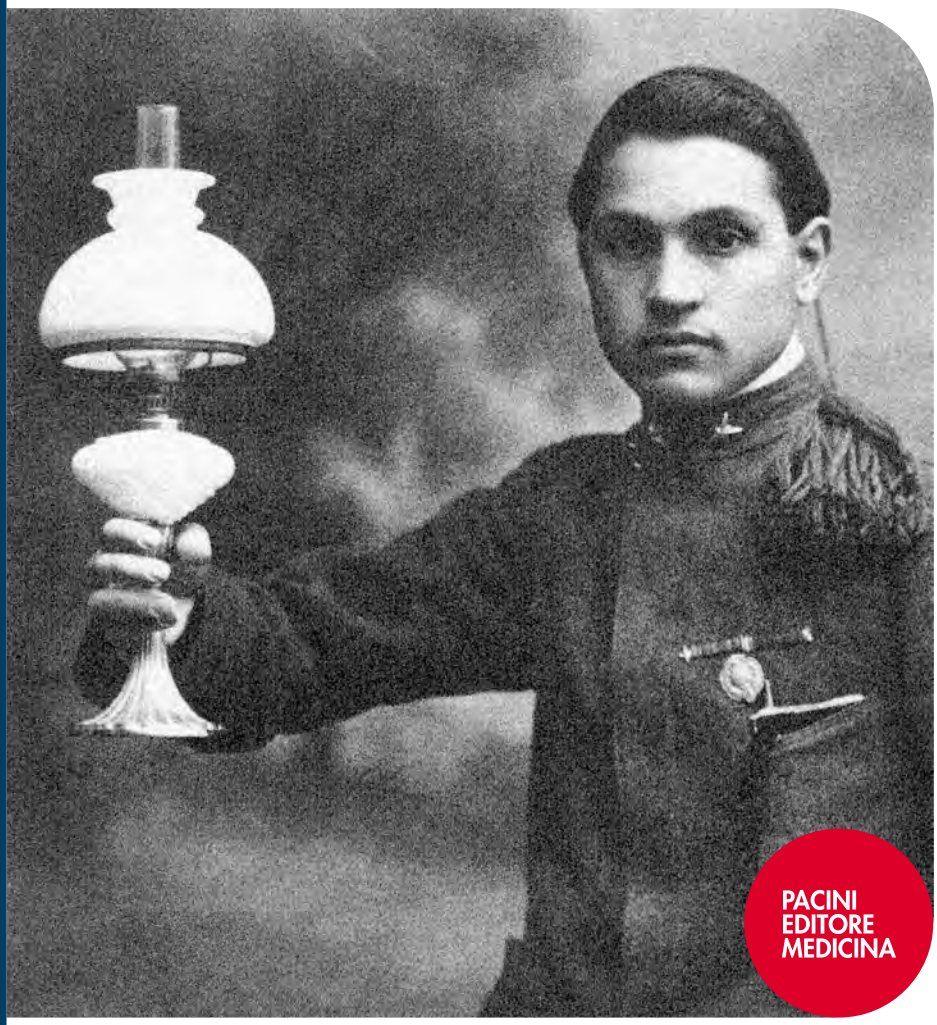
GIOT

In questo numero

EDITORIALE
Uomini e sfide
La sfida che siamo chiamati a vincere

FOCUS
Complicanze nella chirurgia dell'alluce valgo

STORIA DELL'ORTOPEDIA
Il paladino Augusto Pellegrini: paternità italiane da difendere!



Vol. XLVI

04 2020

PACINI EDITORE MEDICINA

www.giot.it

Periodico trimestrale - POSTE ITALIANE SpA - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 conv. in L. 27/02/2004 n. 46 art. 1, comma 1, DCB PISA - ISSN 0390-0134 (Print) - ISSN 2531-3894 (Online) - Dicembre - Finito di stampare presso IGP - Pisa, dicembre 2020

GIOT

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia

Organo ufficiale della
Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia

Vol. XLVI

04 2020

COMITATO EDITORIALE

Direttore Scientifico
Paolo Tranquilli Leali

Vice Direttori
Federico Grassi, Stefano Gumina, Umberto Tarantino

Co-Editori
Stefano Campi, Maurizio De Pellegrin, Alberto Di Martino, Carlo Doria, Giovanni Iolascon, Roberto Evola, Fabio Favetti, Alessandro Masini, Mario Ronga, Alfredo Schiavone Panni, Maria Silvia Spinelli, Silvia Sterzi

COMITATO DI REDAZIONE

Responsabile
Barbara Rossi

Andrea Angelini, Leonardo Puddu, Marco Villano, Matteo Innocenti

COMITATO DEI REFEREE
Alessandro Cappellari, Fabio Donelli, Antonio Gigante, Ernesto Macrì, Elisa Pala, Filippo Randelli, Paolo Satta, Giuseppe Solarino, Giulia Trovarelli

COMITATO SCIENTIFICO
Paolo Adravanti, Ernesto Amelio, Stefano Astolfi, Marco Berlusconi, Domenico Andrea Campanacci, Dario Capitani, Giuliano Cerulli, Gian Carlo Coari, Ferdinando Da Rin, Angelo Dettoni, Marco d'Imporzano, Onofrio Donzelli, Luigi Fantasia, Piero Garosi, Franco Gherlinzoni, Giuseppe Giannicola, Sandro Giannini, Cosimo Gigante, Marco Guelfi, Vincenzo Guzzanti, Giulio Maccauro, Daniele Fabris Monterumici, Redento Mora, Francesco Munari, Roberto Padua, Giorgio Eugenio Pajardi, Luigi Promenzio, Michele Rampoldi, Emilio Romanini, Carlo Luca Romanò, Mario Igor Rossello, Roberto Rotini, Nicola Santori, Filippo Maria Senes, Donato Vittore, Gustavo Zanoli, Giovanni Zatti

Responsabile Sito e Web
Stefano Campi

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Consiglio Direttivo S.I.O.T. biennio 2020-2022
Presidente: Paolo Tranquilli Leali
Vice-Presidenti: Alberto Momoli, Biagio Moretti
Consiglieri: Alberto Belluati, Pasquale Farsetti, Sebastiano Cudoni, Federico Grassi, Andrea Grasso, Massimo Mariconda, Antonio Medici, Gabriele Panegrossi
Segretario: Alberto Di Martino
Past-President: Francesco Falez
Garante: Giuseppe Sessa
Segretario Generale e Tesoriere: Elena Cristofari
Revisori dei Conti: Pietro Ruggieri, Alfredo Schiavone Panni, Luigi Zagra

Edizione
Pacini Editore Srl
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300
info@pacinieditore.it • www.pacinimedicina.it

Divisione Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Projects and Publishing Director
Office: 050 31 30 255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini
Sales Manager
Office: 050 31 30 218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato
Junior Sales Manager
Office: 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori
Advertising and New Media Manager
Office: 050 31 30 217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione
Lisa Andreazzi • Office: 050 31 30 285 • landreazzi@pacinieditore.it

Segreteria scientifica
Mara Di Stefano • Office: 050 31 30 223 • giot@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione
Massimo Arcidiacono • Office: 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Pacini Editore Srl
Registrato presso il Tribunale di Roma – n. 14690 del 1972

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 e adeguamenti al Regolamento UE GDPR 2016 (General Data Protection Regulation) a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa. Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web http://www.pacinieditore.it/privacy/. Nota dell'Editore: http://www.giot.it/il-giot/

INDICE

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia
Vol. XLVI - 04/2020

EDITORIALE
Uomini e sfide - P. Tranquilli Leali

237 La sfida che siamo chiamati a vincere
A. Piccioli

FOCUS

239 Complicanze nella chirurgia dell'alluce valgo
L. Milano

ARTICOLO ORIGINALE

252 I concentrati piastrinici di seconda generazione nella terapia dell'osteomielite cronica: una chirurgia rigenerativa moderna
G. Giuliano, M. Crisci, R. D'Adamo, A. Crisci

CASO CLINICO

264 Frattura periprotesica ipsilaterale di femore e di tibia associata a rottura della componente protesica femorale: case report
A. Pellegrino, G. Improda, G.P. Cervera, A. Santulli

STORIA DELL'ORTOPEDIA

272 Il paladino Augusto Pellegrini: paternità italiane da difendere!
N. Spina

MEDICINA LEGALE

282 Le lesioni dei rami sensitivi del nervo radiale nella chirurgia della malattia di de Quervain e rilevanze di natura medico-legale
F. Amadei, G. Basile

BORSE DI STUDIO S.I.O.T.

287 PTX3 per la diagnosi di infezione periprotesica di anca e ginocchio: studio pilota di un nuovo biomarcatore
M. Loppini, R. Avigni, R. Leone, B. Bottazzi, A. Mantovani, G. Riccio, G. Grappiolo

293 Risultati a medio-lungo termine della artrodesi sottoastragalica con innesto osseo di banca per piede piatto degenerativo dell'adulto
A. Pudda, V. Iacono, F. Cortese, C. Zorzi

DALLO SCALPELLO ALLA PENNA • ORTOPEDICI SCRITTORI IN VETRINA

298 Il tributo del dott. Vito Surdo ai morti di colera dimenticati
a cura di N. Spina

… A PROPOSITO DI FARMACI

299 La sindrome algodistrofica (*Complex Regional Pain Syndrome*): aggiornamento clinico-terapeutico
M. Varenna, P. Randelli

307 SCETALL: STC
Studio clinico ed elettrofisiologico sull'impiego terapeutico dell'acido R(+) α-lipoico in forma liquida nella Sindrome del Tunnel Carpale
G. Greco

In copertina: Uno dei tanti militari amputati all'arto superiore, ai quali venne applicata la protesi cinematica, ancorata ai motori plastici del moncone. Storia dell'Ortopedia, *Il paladino Augusto Pellegrini: paternità italiane da difendere!* pp. 272-281

OPEN ACCESS e Norme editoriali disponibili su:
www.giot.it

PACINI EDITORE MEDICINA

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia
2020;46:237-238; doi: 10.32050/0390-0134-300

Uomini e sfide

Nel 2014 Andrea Piccioli succedeva al Prof. Francesco Pipino, come nuovo Direttore scientifico del Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia, accogliendo la sfida di dare una nuova vita alla rivista che attraversava un periodo di "stanchezza" e, come tutte le riviste cartacee italiane, stava perdendo l'interesse degli associati. Il risultato è noto a tutti: il GIOT è consultato da oltre il 50% dei nostri soci, è finanziariamente indipendente ed è presente anche open access.
Nel primo numero del 2017, Andrea Piccioli, scriveva un profetico editoriale dal titolo "Uno sguardo al futuro" e, prima dell'ultimo numero del 2017, passava la Direzione a me, per poter espletare un nuovo prestigioso incarico al Ministero della Salute, e affrontare un'altra sfida, lasciando a me la sfida di mantenere la reputazione e la qualità raggiunte dal Giornale!
Spero di aver "vinto" anch'io questa sfida apportando anche alcune innovazioni; al riguardo spetta a Voi il giudizio definitivo.
Il Dr. Piccioli non pago di grandi sfide, nel 2019, veniva chiamato alla Direzione Generale dell'Istituto Superiore di Sanità mentre io, nel 2020, venivo eletto alla Presidenza della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia… altre sfide in tempi di COVID.
Tempi in cui, Andrea Piccioli, mi invia il seguente editoriale, molto bello, dal titolo "La sfida che siamo chiamati a vincere"!
Ebbene sì, caro Andrea, noi siamo abituati a combattere, siamo resilienti, ma, come giustamente sottolinei, ora servono ideazione e ingegno; bisogna disegnare un futuro diverso, sempre più virtuale ed evoluto, senza tuttavia perdere emozioni e in particolare, il rispetto per ogni uomo, a nulla rilevando se sia paziente o collega, indipendentemente da qualsivoglia diversità.
Riusciremo?
Non lo so, ma di certo combatteremo sino all'ultimo respiro: alle sfide siamo allenati…
Grazie ancora, Andrea, e in bocca al lupo a tutti e due.

Paolo Tranquilli Leali

La sfida che siamo chiamati a vincere

Andrea Piccioli *(foto)*

Direttore Generale Istituto Superiore di Sanità

Lo scambio di informazioni che ha caratterizzato le società scientifiche nel 18-19° secolo, innescandosi in un mondo poco globalizzato, con modeste opportunità di confronto e in cui gli incontri in presenza erano d'obbligo, ha costituito una vera rivoluzione culturale. La conferenza era uno strumento potentissimo, in grado di radunare le (poche) principali personalità riconosciute di una disciplina, prendere posizioni di impatto globale, stimolare la ricerca internazionale. Con l'era moderna la funzione originale di mantenere i contatti tra i propri membri si è espansa con l'utilizzo delle nuove tecnologie e, allo stesso tempo, le società scientifiche hanno perso il ruolo di unico spazio di scambio scientifico e quindi parte della propria influenza. Le società scientifiche hanno quindi trovato un nuovo ruolo: essere la porta di accesso ad una più ampia rete professionale in grado di fornire fondamentali linee di indirizzo.

Corrispondenza
Andrea Piccioli
E-mail: andrea.piccioli@iss.it

Come citare questo articolo: Piccioli A. La sfida che siamo chiamati a vincere. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2020;46:237-238; https://doi.org/10.32050/0390-0134-300

© Copyright by Pacini Editore Srl

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Oggi gli elementi caratterizzanti le società scientifiche moderne sono la partecipazione attiva dei membri, lo scambio e il confronto tra società scientifiche di discipline anche distanti, ma con obiettivi comuni, e la capacità di essere tra gli attori principali nell'arena scientifica e sanitaria, mantenendo quindi la originale capacità di ispirare il modo in cui si pratica la medicina.
Questo è avvenuto in un contesto sempre più competitivo caratterizzato da un mercato variegato, attraverso, ad esempio, il modello delle maxi conferenze in presenza nel cui contesto è apparsa sempre più evidente la transizione dall'analogico al digitale. L'evoluzione delle società scientifiche è avvenuta con velocità diverse, alcune hanno compiuto i passi innovativi necessari a catapultarsi nel "nuovo", altre sono rimaste ancorate a modelli operativi tipici dei secoli scorsi.
L'avvento del COVID-19 ha investito le società scientifiche come uno tsunami. La perdita improvvisa di iscrizioni e poi l'impossibilità a partecipare a congressi in presenza, i costi di cancellazione delle sale e dei servizi associati hanno colpito duramente le società scientifiche mettendone a rischio la sopravvivenza. A questo si è aggiunto, per le discipline non connesse alla microbiologia, infettivologia e medicina d'urgenza, il fatto di dover subire, senza essere consultate, le scelte dettate dall'epidemia mostrando una passività che ha messo in discussione la loro stessa funzione.
Non tutte le società scientifiche hanno reagito allo stesso modo. Le più resilienti, quelle che già avevano realizzato una transizione tecnologica e culturale, hanno reagito adattando in chiave hi-tech le esigenze di formazione e comunicazione, gettando le basi di un cambiamento generalizzato che è destinato a durare. Facendo questo hanno potuto proporre indicazioni e strumenti per i propri iscritti in chiave COVID-19, di fatto iniziando a ridefinire il proprio ruolo nell'ambito della risposta a questa emergenza protratta e che è lontana dal concludersi.
La pandemia ha lasciato i nostri specialisti ad operare con poche informazioni e ausili nel gestire la propria attività professionale, colpiti dalla diminuzione degli interventi elettivi e con molti dubbi in merito alle esigenze di prevenzione e controllo delle infezioni legate all'assistenza. Come i maestri del passato la loro creatività, parte essenziale di ogni buon clinico e buon chirurgo, condita da uno scetticismo di base e supportata dal rigore scientifico ha permesso e permetterà di documentare esperienze e soluzioni.
La SIOT, con la sua rete di professionisti, è lo spazio concettuale ideale per raccogliere e dare forza a queste esperienze.

Qual è oggi la sfida che siamo chiamati a vincere?
La multidisciplinarità sarà una delle chiavi di volta di questo sviluppo. L'Ortopedia ha raggiunto il successo in numerose patologie grazie agli sforzi di team comprendenti altre discipline. Lo stesso deve avvenire nel momento in cui una epidemia si inserisce in modo così invasivo in tutte le nostre attività. Accogliere esperti di altre materie con rilevanti competenze e adattare i nostri protocolli e procedure ad un mondo colpito dalla pandemia COVID-19 con un approccio multidisciplinare programmatico è quindi una delle chiavi per affrontare l'immediato futuro aprendosi a nuove possibilità di lavoro in sicurezza.
Come tutte le guerre, COVID-19 alla fine finirà. Questo significherà un ritorno a praticare la medicina al di fuori di una crisi. Per tutti, significherà fare i conti con i costi, non solo psicologici, di questa pandemia.
In una situazione così complessa, il cambiamento di *governance* è sicuramente un momento importante, da cogliere. Può innescare una trasformazione culturale e tecnica e questo a prescindere dalle capacità di chi ci ha preceduto. Per fare ciò vi è la necessità di una contaminazione tra cultura burocratica ed esigenza di innovazione, tra «*inventors/innovators*» e «*bureaucrats*» nel potere gestionale che è, a mio giudizio, un impegno fondamentale per la costruzione dei progetti, la loro realizzazione e il controllo di qualità dei risultati.

La nostra società scientifica è un luogo pieno di fascino e di tempo, ed è naturale vi siano problemi legati all'ammodernamento di una organizzazione che coniuga tutta una serie di complesse interrelazioni. Per gestire un passaggio complesso, soprattutto in una realtà articolata e multiforme come questa, c'è bisogno di una nuova cultura e di una *governance* capace di operare nei cosiddetti "*spazi di confine tra discipline*", la cui valenza non sia quella di "rottamare" il passato o di avventurarsi in spazi esterni all'ambito di azione tipici di una grande società scientifica nazionale, ma quella di uscire dal proprio dominio culturale e costruirne uno nuovo, comune, dove le parole d'ordine dovranno essere, etica, lealtà, coraggio, dedizione e trasparenza. Questo è quello che i più giovani si aspettano da noi. Perché è ai giovani che una grande società come la SIOT deve rivolgersi, senza scorciatoie e senza evocare chimere. Perché è a quei giovani di oggi che tra qualche decennio qualcuno potrebbe chiedere: "*Dov'eri nella pandemia del 2020? Com'era? Cos'hai imparato?*", la risposta sarà quella che la professione medica ha dimostrato il suo valore in un paese in difficoltà ed è riuscita a raggiungere nuovi livelli di assistenza e che in quel momento la sua società scientifica lo ha aiutato ad orientarsi nel caos e a dimostrare che: " *…non ci può essere momento migliore nella storia per imparare cosa significa essere un medico*".

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia
2020;46:239-251; doi: 10.32050/0390-0134-225

Complicanze nella chirurgia dell'alluce valgo

Complications in hallux valgus surgery

Luigi Milano

Servizio di Chirurgia del Piede e della Caviglia, Humanitas "Cellini" Torino

Riassunto

La correzione dell'alluce valgo rappresenta l'intervento eseguito con maggior frequenza in chirurgia del piede; le metodiche al momento maggiormente utilizzate sono le osteotomie del I° metatarsale. Non esiste un consenso sulla metodica più efficace ma è verosimile che la tipologia di intervento debba essere modulata in rapporto alla situazione clinica/radiografica.

Il tasso di complicanze in questo tipo di chirurgia è piuttosto alto, intorno al 10-15% con una percentuale di revisione superiore al 5%.

Le complicanze generiche sono rappresentate principalmente da infezioni, trombosi venose profonde (TVP), ritardo o alterata guarigione della ferita chirurgica, edema residuo, lesione dei nervi sensitivi.

Le complicanze specifiche della chirurgia dell'alluce valgo possono essere studiate in rapporto ai seguenti parametri:

- cause che hanno determinato la complicanza: condizioni anatomo-cliniche preesistenti (in particolare assetto in pronazione, avampiede addotto, instabilità della cuneo-metatarsea, artrosi della prima metatarsofalangea - MF1), impiego di metodiche con limiti biomeccanici, errori di indicazione, errori di tecnica (in particolare sede impropria dell'osteotomia, errato disegno dell'osteotomia, errori di osteosintesi, eccessiva resezione della prominenza mediale e problemi con le parti molli), non corretta gestione del post-operatorio;
- alterazioni anatomopatologiche: malconsolidazioni (in dorsiflessione, abduzione, plantarflessione, accorciamento, dislocazione mediale, rotazione), pseudoartrosi, necrosi e condropatia/artrosi;
- conseguenze cliniche: recidiva o ipocorrezione, varismo, sintomi articolari e metatarsalgia.

Una chirurgia di revisione deve essere pianificata con attenzione in quanto i risultati sono spesso poco prevedibili. Quando la MF1 è sana, una chirurgia a conservazione articolare consente il ripristino dei parametri angolari mediante opportune osteotomie e bilanciamento dei tessuti molli. Altrimenti è necessario optare per interventi di artrodesi della MF1 con o senza innesto; spesso occorre considerare anche gesti chirurgici sui raggi laterali.

Parole chiave: alluce valgo, complicanze, osteotomie del primo metatarsale

Summary

Hallux valgus correction represents the most frequently performed operation in foot surgery; currently most used techniques are osteotomies of the 1st metatarsal. There is no consensus on the most effective method but it is likely that the type of intervention must be modulated in relation to the clinical/radiographic situation.

The complication rate in this surgery is quite high, about 10-15%, with a revision surgery higher than 5%.

Generic complications are mainly represented by infections, deep venous thrombosis (DVT,) delayed or impaired healing of the surgical wound, residual edema, sensory nerve injury.

Ricevuto: 8 aprile 2020
Accettato: 18 novembre 2020

Corrispondenza
Luigi Milano
c.so Piera Cillario 8, 12051 Alba (CN)
E-mail: milanofam@libero.it

Conflitto di interessi
L'autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Milano L. Complicanze nella chirurgia dell'alluce valgo. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2020;46:239-251; https://doi.org/10.32050/0390-0134-225

© Copyright by Pacini Editore Srl

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

The specific complications of hallux valgus surgery can be studied in relation to the following parameters:

- *causes of the complication: pre-existing anatomical-clinical conditions (in particular pronation, forefoot adductus, 1st metatarsal instability, 1st MPhJ arthritis), use of surgical techniques with biomechanical limits, inappropriate indications, technical mistakes (in particular improper seat of the osteotomy, incorrect design of the osteotomy, inadequate osteosynthesis, excessive resection of the medial prominence and problems with the soft tissues), incorrect post-operative management;*
- *anatomopathological changes: malunions (dorsiflexion, abduction, plantarflexion, shortening, medial dislocation, rotation), pseudoarthrosis, necrosis and chondropathy/arthritis;*
- *clinical consequences: recurrence or hypocorrection, varus, articular symptoms and metatarsalgia.*

Revision surgery must be carefully planned as the results are often unpredictable; joint sparing surgery with restoration of normal angular parameters by means of appropriate osteotomies and balancing of soft tissues if needed must be considered in case of healthy 1st MPhJ; otherwise arthrodesis of 1stMPhJ with or without bone grafting is recommended; surgical procedures on the lateral rays must often also be planned.

Key words: *hallux valgus, complications, first metatarsal osteotomies*

Introduzione

L'alluce valgo è una patologia piuttosto comune in quanto si ritiene interessi, a seconda delle aree geografiche, dallo 0,9% al 74% della popolazione [1-3] con una media nelle popolazioni occidentali tra il 23% e il 35% [4]. La sua correzione chirurgica è sicuramente l'intervento più diffuso nell'ambito della chirurgia del piede; si stima ad esempio che negli Stati Uniti vengano eseguiti da 200.000 a 300.000 interventi l'anno [5,6].

Le tecniche utilizzate sono numerose anche se attualmente le osteotomie del I° metatarsale (M1) sono le più diffuse; al momento non esiste una metodica che abbia dimostrato una sicura superiorità né tantomeno un indirizzo di trattamento unanimemente accettato.

Indipendentemente dalla metodica utilizzata il tasso di complicanze di questo tipo di chirurgia è piuttosto elevato anche oltre il 50% e con tassi di revisione variabili dal 5,56% all'8,19% [7-12].

Le complicanze della chirurgia dell'alluce valgo sono state variamente classificate [7,9,13-15]; tuttavia il principale difetto di queste classificazioni è che vengono inserite nella stessa categoria problematiche diverse come errori di tecnica o di indicazione, alterazioni anatomopatologiche e condizioni cliniche. Le complicanze della chirurgia dell'alluce valgo possono essere distinte in **generiche**, comuni a tutti i tipi di chirurgia, e **specifiche**, cioè proprie di una determinata metodica chirurgica.

Complicanze generiche

Possono essere considerate come segue:

- **Infezione**: si ritiene che l'incidenza globale in questo tipo di chirurgia sia intorno al 3,2% [16] anche se in particolari condizioni cliniche come diabete, vasculopatie o immunodepressione, tale percentuale può raggiungere livelli decisamente più alti, fino anche al 6-8% [17,18]. È possibile che anche il tipo di tecnica utilizzata possa condizionare una differente incidenza di infezioni in quanto le percentuali variano ad esempio dal 2,1% citato per la tecnica pecutanea [19], all'1,7% con l'osteotomia di Austin [20] fino a scendere allo 0% con la tecnica SERI [21]. Le misure di prevenzione, volte a minimizzare e possibilmente ad annullare il rischio infettivo in chirurgia di elezione, sono attualmente ben note e standardizzate [22,23]; la diagnosi e il trattamento devono seguire protocolli e linee guida precise.
- **Tromboflebite venosa profonda**: in generale nella chirurgia dell'avampiede tale complicanza è piuttosto infrequente, probabilmente inferiore all'1% e verosimilmente limitata a soggetti a rischio; al fine di ridurne l'incidenza viene raccomandata una profilassi con eparina a basso peso molecolare o altri farmaci che va protratta fino a normalizzazione del carico [24-28].
- **Ritardo o alterata guarigione della ferita chirurgica**: può arrivare al 10% dei casi [14] e può essere condizionata da emostasi inadeguata, traumatismi chirurgici sui lembi della ferita, ustioni nel caso di uso di frese ad alta velocità, eccessiva durata dell'atto operatorio, fattori generali o locali relativi alle parti molli. L'evoluzione cheloidea della cicatrice chirurgica o la comparsa di fibrosi profonde sono invece in gran parte secondarie a reattività individuale.
- **Edema residuo**: normalmente un edema più o meno importante può risultare presente nei primi sei mesi e talvolta protrarsi anche successivamente e in rari casi non risolversi completamente.
- **Lesione di nervi cutanei sensitivi**: in generale quello coinvolto con maggior frequenza è il nervo digitale proprio dorso-mediale dell'alluce che può venire lesionato utilizzando accessi dorsomediali; molto più rare sono le lesioni del nervo plantare mediale o del nervo digitale nel I° interspazio. Perdita più o meno estesa di sensibilità cutanea può essere osservata con percentuali fino al 45% dei casi con una media stimabile intorno al 3% [29].

Complicanze specifiche

Le complicanze specifiche possono essere studiate in rapporto ai seguenti parametri:

- cause che hanno determinato la complicanza;
- alterazioni anatomopatologiche;
- conseguenze cliniche indotte.

Le cause

Anche se in molti casi non è possibile individuare una causa precisa o comunque un fattore determinante la complicanza, in generale possono essere classificate come segue.

Presenza di condizioni anatomocliniche in grado di condizionare il risultato finale

Tra le condizioni anatomofunzionali che possono comportare una eventuale recidiva dell'alluce valgo l'assetto in pronazione è probabilmente quello che più frequentemente entra in gioco; esistono numerosi studi che correlano la pronazione con l'instabilità del primo raggio e il valgismo dell'alluce [30]. Un assetto in anomala pronazione comporta un parallelismo degli assi di astragalo-scafoidea e calcaneo-cuboidea con aumento di mobilità della mediotarsica e delle articolazioni distali, specie al I° raggio, con corrispondente maggior pronazione di M1; inoltre la relativa insufficienza del peroneo lungo per la posizione più sollevata del cuboide, comporta una maggiore instabilità di M1 che, specie nella fase propulsiva del passo, tende a dislocarsi dorsalmente e medialmente.

Non esiste tuttavia ad oggi consenso sulla necessità di contemporaneo trattamento della pronazione anomala e/o dell'instabilità della colonna mediale in associazione al trattamento dell'alluce valgo [31].

Numerose altre condizioni come ad esempio il metatarso addotto, l'obliquità della articolazione cuneo-metatarsea, l'eccessiva lunghezza di M1 e/o dell'alluce, sono state chiamate in causa come fattori favorenti una eventuale recidiva del valgismo [6].

Un altro esempio di condizione anatomoclinica che può condizionare negativamente il risultato post-operatorio è l'artrosi della prima metatarso-falangea (MF1) che non infrequentemente comporta rigidità e dolore per progressione delle alterazioni condrali.

Esistono poi numerose condizioni sistemiche come patologie reumatologiche o dismetaboliche, condizioni di lassità legamentosa costituzionale, alterazioni neuromuscolari che possono facilitare in particolare la recidiva della deformità [7].

Infine, ma non ultimo come criticità, l'inadeguato atteggiamento psicologico del Paziente rappresenta un importante fattore di rischio, in particolare relativamente a richiesta di trattamento per soli o prevalenti fini estetici e/o eccessive aspettative dall'intervento.

Impiego di metodiche con limiti biomeccanici

Alcune tecniche chirurgiche, peraltro oggi utilizzate in maniera sporadica o del tutto abbandonate, possono portare a risultati molto sfavorevoli per limiti biomeccanici propri della metodica.

La tecnica di Hueter-Mayo [32] consiste nella resezione più o meno allargata dell'estremo distale del I° metatarsale (Fig. 1) che comporta nella maggior parte dei casi un im-

Figura 1. Esiti intervento di Hueter-Mayo con resezione della testa del I° metatarsale; la condizione determina una importante insufficienza del I° raggio con sovraccarico dei raggi centrali; è evidente nella radiografia l'instabilità della MF2 ed MF3.

portante sovraccarico dei raggi laterali con conseguente sintomatologia metatarsalgica.
Anche l'artroplastica di Keller-Brandes successivamente modificata da Viladot [33] comporta limiti biomeccanici ben noti che dovrebbero farne limitare l'uso a soggetti anziani e poco attivi. Il problema principale è rappresentato dal fatto che la resezione della base della prima falange (F1) implica la perdita delle inserzioni dei muscoli brevi del I° raggio con più o meno accentuata instabilità dell'alluce (Fig. 2); si riduce di conseguenza la forza di spinta dell'alluce in fase propulsiva con un frequente atteggiamento in estensione della F1 e compenso in plantarflessione della F2; dal punto di vista clinico l'insufficienza funzionale dell'alluce comporta un sovraccarico funzionale dei raggi laterali con frequente metatarsalgia centrale.

Figura 2. Esiti di intervento bilaterale di artroplastica MF1 sec. Keller-Brandes: la resezione della base della F1 determina la perdita delle inserzioni dei muscoli brevi dell'alluce con instabilità in dorsalizzazione della F1 ed insufficienza funzionale in fase propulsiva.

Errori di indicazione

La situazione più frequente è rappresentata dall'impiego di osteotomie distali di M1 in caso di angolo intermetatarsale M1 M2 molto accentuato (Fig. 3). Si stima che nelle osteotomie distali di M1 la dislocazione laterale della testa metatarsale corregga di un grado l'angolo intermetatarsale per ogni millimetro di spostamento [34,35]; pertanto, considerato che mediamente la larghezza della testa di M1 non supera

Figura 3. Esempio di errata indicazione: alluce valgo con importante varismo di M1 ed angolo intermetatarsale M1-M2 di oltre 20°; in queste situazioni una osteotomia distale non è in grado di correggere efficacemente la deformità.

i 20 mm, non è possibile correggere adeguatamente con osteotomie distali casi di alluce valgo con angolo intermetatarsale maggiore di 20°. Altri autori considerano addirittura un cut-off inferiore [20,36,37].

Errori di tecnica

Si tratta di situazioni a volte molto diverse tra loro ma che comunque in vario modo possono compromettere il risultato; faremo riferimento ovviamente ai casi più frequenti con particolare riguardo alle tecniche osteotomiche.

a. **Sede impropria dell'osteotomia**: in particolare le osteotomie distali di M1 necessitano di una esatta localizzazione in quanto se eseguite troppo distalmente (Fig. 4) possono interessare in parte la superficie articolare con danno cartilagineo e facilitare fenomeni necrotici del frammento cefalico; se troppo prossimali cadono in sede diafisaria con maggiori difficoltà alla consolidazione e maggiori rischi di dislocazione dorsale.

Figura 4. Osteotomia distale tipo PDO eseguita troppo distalmente; in questo caso è possibile si determini una incongruenza con l'apparato sesamoideo e conseguente rigidità articolare; inoltre aumentano i rischi di necrosi cefalica.

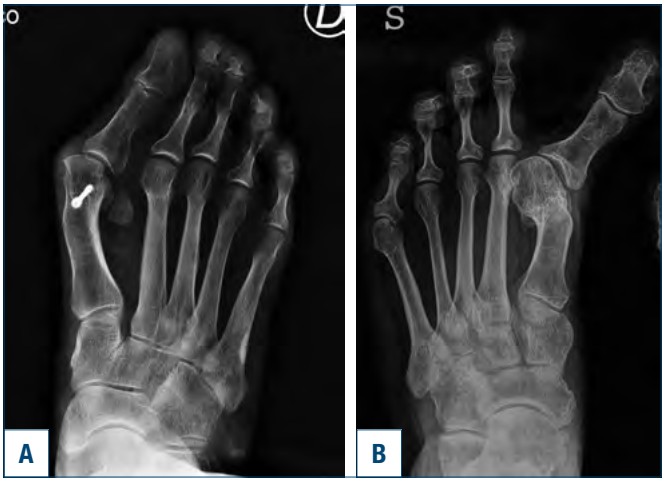


Figura 5. (A) Insufficiente dislocazione laterale della testa metatarsale a seguito di osteotomia distale; il sesamoide laterale risulta ben visibile per incompleta correzione dell'angolo intermetatarsale. (B) Eccessiva dislocazione laterale della testa metatarsale con varismo secondario dell'alluce.

b. **Non corretto disegno dell'osteotomia**: i tagli osteotomici, se non eseguiti in maniera ottimale, possono determinare danni alle superfici articolari, specie in sede plantare e a livello della articolazione metatarso-sesamoidea; inoltre facilitare l'eventuale instabilità dell'osteotomia o favorire una anomala dislocazione del metatarsale. Nelle osteotomie prossimali, ad esempio, è essenziale che i tagli osteotomici disegnino una cerniera orientata ortogonalmente al piano di carico per evitare la dorsalizzazione del metatarsale.

c. **Errata dislocazione del moncone distale**: nel caso delle osteotomie distali il problema più frequente è una insufficiente dislocazione laterale della testa metatarsale che comporta una ipocorrezione (Fig. 5A) o, all'opposto, una eccessiva dislocazione che esita spesso in un varismo secondario (Fig. 5B). Un'altra situazione piuttosto frequente è una anomala dorsalizzazione del frammento distale che comporta insufficienza funzionale del I° raggio e metatarsalgia di trasferimento. Analoghi problemi si possono avere per le osteotomie prossimali o per l'intervento di Lapidus con la precisazione che gli interventi eseguiti in sede prossimale amplificano in maniera significativa gli errori per il maggior braccio di leva.

d. **Errori di osteosintesi**: una osteosintesi insufficiente può determinare una mobilizzazione secondaria dell'osteotomia; anche in questo caso i problemi sono maggiori per le osteotomie prossimali a causa del braccio di leva sfavorevole. Un'altra situazione non eccezionale è la procidenza in articolazione dell'estremità dei mezzi di sintesi con possibile comparsa di rigidità o condropatia.
e. **Eccessiva resezione della prominenza mediale e problemi con i tessuti molli**: l'evenienza più frequente è una eccessiva resezione della pseudoesostosi che comporta una riduzione delle dimensioni della testa metatarsale e una frequente instabilità mediale con possibile varismo secondario. Relativamente ai tessuti molli le problematiche maggiori sono relative all'esecuzione di liberazioni troppo estese della capsula laterale e/o ad un eccessivo ritensionamento dei tessuti mediali, condizioni che possono comportare con facilità un varismo articolare.

Non corretta gestione del post-operatorio
Consistono in errori nel confezionamento del bendaggio post-operatorio, nell'uso delle calzature o dei tutori post-operatori, nel carico troppo precoce o eccessivo o all'opposto in una immobilità protratta, in trattamenti fisioterapici troppo aggressivi o eccessivamente blandi, in errori nelle medicazioni.

Figura 6. Malconsolidazione in dorsalizzazione a seguito di osteotomia prossimale di M1 (A) ed a seguito di osteotomia distale (B).

Le alterazioni anatomo-patologiche

Sono essenzialmente rappresentate dalle seguenti situazioni a volte associate tra loro.

Malconsolidazioni
La malconsolidazione è una delle cause più frequenti nel fallimento della chirurgia dell'alluce valgo; può interessare uno o più piani dello spazio con situazioni variamente associate tra loro. Le cause che portano alla malconsolidazione sono state esaminate precedentemente ma generalmente sono rappresentate da un disegno osteotomico non corretto, da una insufficiente o eccessiva dislocazione e da una errata stabilizzazione; ovviamente ogni tipo di osteotomia può comportare problematiche differenti.

Dorsalizzazione
Comporta una dislocazione dorsale della testa di M1 che ha come conseguenza una riduzione del carico sul I° raggio e frequente comparsa di metatarsalgia da trasferimento. Possono essere distinte due situazioni che possono peraltro essere tra loro associate:

- sollevamento della testa del I° metatarsale che mantiene però un normale orientamento sul piano sagittale; è una situazione che può essere osservata in tutte le osteotomie di M1 ma che è tipica delle osteotomie prossimali (Fig. 6). Le osteotomie prossimali, per mantenere invariata la posizione della testa metatarsale, devono essere eseguite con una cerniera ortogonale al piano di appoggio; se la direzione di questa cerniera è ortogonale all'asse maggiore del metatarsale, cioè in senso anteroposteriore e dorsoplantare, lo spostamento determinerà inevitabilmente un sollevamento della testa. Inoltre le osteotomie prossimali, a causa del lungo braccio di leva, sono intrinsecamente più instabili specie se il carico è troppo precoce o la stabilizzazione precaria. Una situazione particolare di sollevamento della testa metatarsale si osserva nelle osteotomie diafisarie tipo Scarf in cui si verifica un infossamento del moncone dorsale in quello plantare (*troughing*) per insufficienza di contatto corticale e dell'appoggio metafisario in soggetti osteoporotici; tale complicanza incide fino al 35% dei casi di osteotomia tipo Scarf [38].
- rotazione in senso dorsale della testa della testa di M1: è tipica delle osteotomie distali; la causa è molto spesso da ricercare in una scarsa qualità della spongiosa e

da una stabilizzazione insufficiente (Fig. 7). Comporta una incongruenza articolare con flessione compensatoria da parte della F1 che può portare nel tempo a una evoluzione artrosica.

La combinazione di queste due tipologie di malconsolidazioni in dorsalizzazione si riscontra con notevole frequenza nelle osteotomie percutanee non stabilizzate di prima generazione tipo Reverdin-Isham [39] per la relativa instabilità intrinseca dell'osteotomia, l'assenza di efficaci mezzi di stabilizzazione e per il carico precoce [40].

Abduzione

Consiste in una malconsolidazione rotatoria sul piano trasverso per cui la superficie articolare risulta orientata obliquamente in senso laterale. È una situazione tipica delle osteotomie distali specie quando la traslazione laterale è molto spinta e il contatto tra i monconi precario. La principale conseguenza è una incongruenza articolare che coinvolge anche l'apparato sesamoideo e che determina una evoluzione artrosica; inoltre concomita un accorciamento del metatarsale con frequente metatarsalgia di trasferimento.

Plantarflessione

È una situazione piuttosto rara che si osserva quasi esclusivamente nelle osteotomie distali (Fig. 8) e che dipende da un problema di erroneo posizionamento intraoperatorio. Ne consegue un sovraccarico meccanico in corrispondenza della testa di M1 e una anomala posizione dell'alluce che tende a rimanere dorsiflesso con difficoltà alla spinta in fase propulsiva; è inoltre frequente una precoce evoluzione artrosica della MF1.

Accorciamento

In realtà tutte le osteotomie, se si escludono le osteotomie in addizione, comportano un accorciamento dovuto allo spessore della sega stimabile intorno ai 2 mm [36] e anche maggiore nelle osteotomie percutanee (Fig. 9) eseguite con fresa; alcuni disegni osteotomici possono comportare accorciamenti più importanti dell'ordine di 3-7 mm [41]. Tale accorciamento può essere ovviato con una relativa plantarflessione di M1 e, nelle osteotomie distali, con una distalizzazione della testa obliquando opportunamente il taglio. Va comunque ricordato come un modesto accorciamento del I° metatarsale faciliti la correzione del valgismo, la renda più stabile e migliori il movimento articolare. La riduzione in lunghezza del I° metatarsale comporta però una relativa insufficienza del I° raggio con sovraccarico dei raggi centrali specie in fase propulsiva.

Dislocazione mediale

È una eventualità rara in quanto il moncone distale del metatarsale osteotomizzato si disloca medialmente, nella direzione opposta a quella desiderata (Fig. 10); si osserva quasi esclusivamente come complicanza delle osteotomie percutanee di I^ generazione non stabilizzate.

Figura 7. Malconsolidazione in rotazione dorsale della testa di M1 a seguito di osteotomia percutanea distale tipo Reverdin-Isham.

Figura 8. Malconsolidazione in plantarflessione della testa di M1 a seguito di osteotomia percutanea distale.

Rotazione

È una condizione difficile da quantificare con esami clinici o strumentali anche per la supinazione di M1 presente nell'alluce valgo [42]. È in generale secondaria a un difetto di riduzione in corso di intervento. Clinicamente comporta sintomi articolari con rigidità, dolore ed evoluzione artrosica. Può essere sospettata con radiografie convenzionali e proiezioni assiali per sesamoidi, anche se in teoria l'esame più dirimente, anche se di difficile accesso, è la TC in carico.

Pseudoartrosi

Si tratta di una complicanza piuttosto rara; Barg et al. [43] in un recente articolo citano su 7526 casi un tasso di pseudoartrosi dello 0,04% dei quali circa la metà riscontrati in artrodesi tipo Lapidus.

Figura 9. Malconsolidazione con importante ipometria a seguito di osteotomia percutanea distale di M1 sec Reverdin-Isham; la Paziente è sintomatica per importante metatarsalgia centrale.

Le cause della pseudoartrosi possono essere ricercate in molti casi in una insufficiente stabilizzazione dell'osteotomia; questo problema può essere più evidente per le osteotomie prossimali, che hanno un lungo braccio di leva, o per osteotomie distali specie per quelle lineari che sono intrinsecamente instabili.
Un'altra probabile causa sono i danni termici che talvolta possono essere osservati nelle osteotomie percutanee (Fig. 11) eseguite con frese ad alta velocità [44].
Non devono comunque essere sottovalutati fattori correlati al paziente in particolare per comorbidità come disturbi del microcircolo, tabagismo, diabete e ipovitaminosi D.

Necrosi cefalica

Anche la necrosi cefalica è una complicanza piuttosto rara

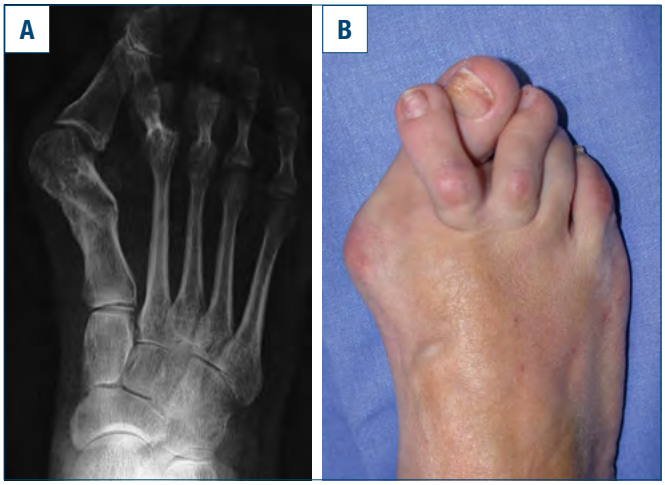


Figura 10. Malconsolidazione con dislocazione mediale del moncone distale di M1; valgismo secondario dell'alluce e sovraccarico di M2 con lussazione MF2 per rottura della placca plantare.

Figura 11. Pseudoartrosi in esiti osteotomia percutanea distale; concomita pseudoartrosi diafisaria di M2; sintomatica per metatarsalgia III IV ed insufficienza dell'alluce in fase propulsiva.

e pressoché esclusiva delle osteotomie distali (Fig. 12); per altri tipi di osteotomie sono descritti solo casi sporadici [45,46].

Per le osteotomie distali incide verosimilmente per meno dell'1% anche se la revisione di Meier e Kenzora del 1985 riporta una frequenza del 20% [36]; studi successivi hanno drasticamente ridotto questa percentuale con valori pari a zero [47,48].

Le cause sono da ricondurre allo scarso rispetto dei poli vascolari e/o alla sede troppo distale dell'osteotomia.

Invece i dati relativi alla relazione tra release laterale e necrosi avascolare sono piuttosto contrastanti.

Jones et al. [49] hanno studiato gli effetti dell'osteotomia tipo "chevron" più il release capsulare laterale sull'apporto ematico alla testa metatarsale in preparati anatomici dimostrando che errori tecnici con lisi troppo estese possono risultare in un danno dei vasi nutrizi.

Kuhn et al. [50] hanno evidenziato come la capsulotomia mediale associata all'osteotomia tipo Austin possa ridurre fino al 58% l'afflusso ematico alla testa metatarsale; il release laterale e la tenotomia dell'abduttore possono causare una ulteriore riduzione del 13% per un totale di oltre il 70% della vascolarizzazione.

Studiando il decorso post-operatorio dell'osteotomia di Austin con esame RMN Wilkinson et al. [51] hanno evidenziato necrosi avascolare in circa il 50% dei 20 casi esaminati, in particolare a carico del versante dorsale della testa metatarsale, anche se in nessuno dei casi il paziente lamentava disturbi specifici; analoghi risultati con studi RMN sono riportati da Neary et al. [52].

È tuttavia probabile che la circolazione della testa metatarsale sia in grado di compensare quelli che sembrano quasi inevitabili fenomeni ischemici indotti dalle osteotomie distali in quanto evoluzioni verso quadri di necrosi massiva o comunque sintomatici sono piuttosto rari; vengono anche descritte alterazioni radiografiche che possono rendersi evidenti nelle prime settimane dopo l'intervento ma che nella gran parte dei casi scompaiono con il tempo [53].

La sintomatologia è molto variabile e dipende principalmente dalla estensione della necrosi e dall'entità delle alterazioni morfologiche; sono presenti essenzialmente sintomi articolari come dolore e limitazione del movimento e in qualche caso metatarsalgia da trasferimento.

La diagnosi strumentale è agevole con radiografie convenzionali; il ricorso all'RMN può essere utile solo per precisare l'estensione della necrosi.

Figura 12. Esiti necrosi massiva della testa di M1 a seguito di osteotomia distale M1 tipo Austin; radiografia a 18 mesi dall'intervento.

Condropatia/Artrosi della MF1

L'artrosi è spesso conseguenza di alterazioni condrali preesistenti all'intervento che possono peggiorare nel post-operatorio verosimilmente per modificazione dei rapporti articolari o per eccessiva compressione articolare, quest'ultima in genere conseguenza di sutura capsulare in tensione.

Come si è visto molte delle precedenti condizioni, in particolare malconsolidazioni e necrosi, evolvono nel tempo in artrosi.

Altre potenziali cause di artrosi sono l'erroneo decorso in sede articolare dell'osteotomia per localizzazione troppo distale o per la procidenza in articolazione di mezzi di sintesi.

Le conseguenze cliniche

Le alterazioni anatomopatologiche precedentemente esaminate possono condizionare differenti quadri clinici; i principali sono i seguenti.

Recidiva e ipocorrezione

Si tratta in realtà di due situazioni molto diverse tra loro anche se talvolta non risulta agevole differenziarle.
Il termine recidiva presuppone una efficace e documentata correzione post-operatoria che tuttavia nel tempo è andata incontro a un deterioramento con ricomparsa della deformità; ipocorrezione è invece un trattamento che per motivi diversi non ha portato a una normalizzazione dei parametri post-operatori. È estremamente difficile quantificare la percentuale di questa complicanza in quanto in letteratura vengono utilizzati diversi metodi di misurazione (si pensi alla differenza tra valutazione dell'angolo intermetatarsale utilizzando l'asse anatomico piuttosto che l'asse meccanico di M1) e anche la definizione stessa di recidiva non è comunemente accettata (necessità di ulteriore chirurgia, misurazioni angolari superiori a determinati valori, incremento angolare dei parametri rispetto alla correzione ottenuta, ricomparsa di sintomi e deformità obiettivabile…). Si stima che i casi di recidiva possano variare dal 4% al 73% [6] anche se un valore verosimile è intorno al 16% [54].
La principale causa di recidiva/ipocorrezione è una insufficiente correzione dei parametri angolari, in particolare dell'angolo intermetatarsale cui può associarsi una instabilità articolare della MF1 per residua retrazione dei tessuti laterali o insufficienza di quelli mediali. Possono inoltre intervenire numerosi fattori come lassità legamentosa, instabilità del I° raggio, metatarso addotto, assetto in pronazione, alterazioni neuromuscolari ecc.

Varismo

Gli esiti chirurgici rappresentano la causa principale di alluce varo [55]; si stima che l'incidenza di varismo possa variare dal 2% al 17% [56].
In teoria tutte le metodiche possono portare a ipercorrezione; è tuttavia probabile che le osteotomie prossimali (Fig. 13) abbiano l'incidenza maggiore [57].
Gli elementi che possono condizionare il varismo sono numerosi e possono essere distinti in fattori ossei (eccessiva dislocazione laterale della testa metatarsale, eccessiva resezione della prominenza mediale, sesamoidectomia) o relativi alle parti molli (eccessiva liberazione laterale, eccessiva ritensione delle strutture mediali).
Si tratta in generale di una condizione a volte limitata e con disturbi minimi ma spesso evolutiva verso un graduale peggioramento con precoce comparsa di limitazione del movimento articolare e di alterazioni artrosiche; i disturbi consistono in difficoltà all'uso della calzatura, dolore articolare, alterazione posturale con deambulazione in supinazione e metatarsalgia laterale.

Sintomi articolari

Sono espressione di una sofferenza articolare causata da condropatia e/o incongruenza articolare. I disturbi prevalenti sono rappresentati da limitazione più o meno importante dell'articolarità e dolore di tipo meccanico. Non infrequentemente questi disturbi condizionano una deambulazione antalgica in supinazione con progressiva comparsa di metatarsalgia laterale.

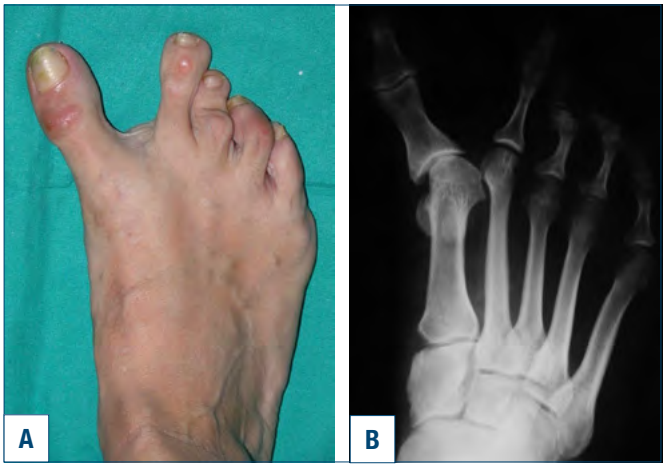


Figura 13. Alluce varo secondario ad osteotomia prossimale con angolo intermetatarsale M1-M2 negativo.

Metatarsalgia

L'evenienza più frequente è la comparsa di metatarsalgia sui raggi centrali (in particolare II e III raggio) come conseguenza di insufficienza del I° raggio; il sovraccarico determina in una prima fase una situazione infiammatoria su base meccanica che tuttavia ben presto evolve in alterazioni strutturali delle parti molli (ipercheratosi e atrofia del pannicolo adiposo plantare, distensione o rottura della placca plantare e conseguente instabilità o lussazione) o dell'osso, con possibili fratture da stress dei metatarsali.
Le tipologie di intervento che comportano con maggiore frequenza metatarsalgia dei raggi centrali sono:

- le artroplastiche tipo Keller-Brandes [33] a seguito dell'indebolimento della forza di plantarflessione della F1;
- gli interventi osteotomici con accorciamento, voluto o occasionale, del I° metatarsale (ad esempio si stima che l'osteotomia di Mitchell induca metatarsalgia centrale dall'11% al 20% dei casi) [58]. In queste situazioni, trattandosi di un problema di anomala lunghezza metatarsale, la metatarsalgia si manifesta prevalentemente nella fase propulsiva del passo (III *rocker*);
- gli interventi osteotomici con anomala elevazione di M1; in questo caso, trattandosi di un problema di livello delle teste metatarsali, la metatarsalgia si manifesta nella fase di "stance" (II *rocker*).

La metatarsalgia del I raggio è invece piuttosto rara e con-

seguente a malconsolidazioni in plantarflessione di M1 e/o a disturbi a carico dei sesamoidi; in queste situazioni è spesso presente una deambulazione in supinazione con frequente associata metatarsalgia V.

Principi di trattamento

Il trattamento di revisione richiede un'attenta pianificazione e un accurato colloquio con il paziente per comprendere problemi attuali e aspettative; è consigliabile proporre una chirurgia di revisione solo in caso di disturbi soggettivi e/o funzionali importanti e non controllabili con metodi conservativi in quanto il risultato finale non è sempre esattamente prevedibile.
Anche se ogni caso riveste particolari problematiche spesso non strettamente codificabili, alcuni principi generali dovrebbero essere tenuti in considerazione.

- In caso di articolazione MF1 mobile, indolente e radiograficamente non compromessa dovrebbe essere presa in considerazione una chirurgia di risparmio articolare con ripristino dei normali parametri angolari mediante opportune osteotomie con una correzione nella sede della deformità e opportuno bilanciamento dei tessuti molli se necessario.
- In caso di artrosi della MF1 o importante incongruenza o instabilità l'intervento di scelta è l'artrodesi eventualmente associata a osteotomia per correggere l'assetto del I° metatarsale; l'artrodesi ha evidenziato ottimi o buoni risultati a distanza in oltre il 70% degli interventi di revisione [59]. In caso di accorciamento del I° metatarsale o negli esiti di artroplastica tipo Keller-Brandes è preferibile utilizzare tecniche di artrodesi con innesto osseo in distrazione.
- In presenza di instabilità del I° metatarsale alla cuneometatarsea è consigliata una artrodesi tipo Lapidus con concomitante correzione della posizione del I° metatarsale.
- In caso di metatarsalgia centrale, di lussazione o instabilità delle MF laterali o di importante accorciamento residuo del I° metatarsale non diversamente correggibile è consigliabile un intervento osteotomico sui raggi laterali con osteotomie con prevalente effetto di sollevamento per metatarsalgie del II° *rocker* o con prevalente effetto di accorciamento nelle metatarsalgie del III° roker.

Conclusioni

- Le complicanze nella chirurgia dell'alluce valgo sono piuttosto frequenti con percentuali probabilmente superiori al 10-15%.
- Tutte le tecniche chirurgiche attualmente utilizzate possono comportare complicanze verosimilmente con analoghe percentuali.
- Le complicanze possono essere studiate in rapporto alle cause, alle alterazioni anatomopatologiche e alle conseguenze cliniche indotte.
- È consigliabile prudenza nelle indicazioni della chirurgia primaria che andrebbe proposta solo in pazienti con significativi disturbi soggettivi e/o funzionali.
- La chirurgia di ripresa è spesso difficoltosa e con risultati poco prevedibili.

Bibliografia

1 Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. Vital Health Stat 1999;10:1-203.

2 Menz HB, Lord SR. Foot pain impairs balance and functional ability in community-dwelling older people. J Am Podiatr Med Assoc 2001;91:222-9. https://doi.org/10.7547/87507315-91-5-222

3 Roddy E, Zhang W, Doherty M. Prevalence and associations of hallux valgus in a primary care population. Arthritis Rheum 2008;59:857-62. https://doi.org/10.1002/art.23709

4 Nix S, Smith M, Vicenzino B. Prevalence of hallux valgus in the general population: a systematic review and meta-analysis. J Foot Ankle Res 2010; 3:21. https://doi.org/10.1186/1757-1146-3-21

5 Coughlin MJ, Thompson FM. The high price of high-fashion footwear. Instr Course Lect 1995;44:371-7.

6 Dayton PD. Evidence Based Bunion Surgery. Springer Int 2018.

7 Duan X, Kadakia AR. Salvage of recurrence after failed surgical treatment of hallux valgus. Arch Orthop Trauma Surg 2012;132:477-85. https://doi.org/10.1007/s00402-011-1447-6

8 Thompson FM. Complications of hallux valgus surgery and salvage. Orthopedics 1990;13:1059-67.

9 Volpe A, Postorino A. Complicanze nella chirurgia dell'alluce valgo. In: Progressi in medicina e chirurgia del piede. Bologna: Timeo Editore 2011, pp. 63-75.

10 Iyer S, Demetracopoulos CA, Sofka CM, et al. High rate of recurrence following proximal medial opening wedge osteotomy for correction of moderate hallux valgus. Foot Ankle Int 2015;36:756-63. https://doi.org/10.1177/1071100715577195

11 Pentikainen I, Ojala R, Ohtonen P, et al. Preoperative radiological factors correlated to long-term recurrence of hallux valgus following distal chevron osteotomy. Foot Ankle Int 2014;35:1262-7. https://doi.org/10.1177/1071100714548703

12 Easley ME, Trnka HJ. Current concepts review: hallux valgus part II: operative treatment. Foot Ankle Int 2007;28:748-58. https://doi.org/10.3113/FAI.2007.0748

13 Coughlin MJ. Hallux valgus. J Bone Joint Surg Am 1996;78:932-66.

14 Sammarco GJ, Idusuyi OB. Complications after surgery of the hallux. Clin Orthop Relat Res 2001;(391):59-71. https://doi.org/10.1097/00003086-200110000-00008

15 Lehman DE. Salvage of complications of hallux valgus surgery. Foot Ankle Clin 2003;8:15-35. https://doi.org/10.1016/s1083-7515(02)00130-4

16 Jones RO, Harkless LB, Baer MS, et al. Retrospective statistical analysis of factor influencing the formation of long-term complications following hallux abducto valgus surgery. J Foot Surg 1991;30:344-9.

17 Wukich DK, Lowery NJ, McMillen RL, et al. Postoperative infection rates in foot and ankle surgery; a comparison of patients with and without diabetes mellitus. J Bone Joint Surg (Am) 2010;92:287-95. https://doi.org/10.2106/JBJS.I.00080

18 Miller WA. Post-operative wound infection in foot and ankle surgery. Foot Ankle 1983;4:102-4. https://doi.org/10.1177/107110783004002l1

19 LinYC, Cheng YM, Chang JK, et al. Minimally invasive distal metatarsal osteotomy for mild to moderate hallux valgus deformity. Kaohsiung J Med Sci 200925:431-7. https://doi.org/10.1016/S1607-551X(09)70538-8

20 Myerson MS. Hallux valgus. In: Myerson MS ed. Foot and ankle disorders. Vol 2. Philadelphia: Saunders 2000, pp. 213-288.

21 Giannini S, Ceccarelli F, Bevoni R. Hallux valgus surgery: the minimally invasive bunion correction (SERI). In: Techniques in foot and ankle surgery. Vol. 2, n.1. Philadelphia: Lippincott W & W 2003.

22 Magnan B, Samaila E, Bartolozzi P. Le infezioni post-chirurgiche. In: "Progressi in medicina e chirurgia del piede" Complicanze nella chirurgia della caviglia e del piede. Bologna: Timeo Editore 2011, pp. 171-190.

23 Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia. Gestione del Rischio Clinico in Sala Operatoria. www.siot.it

24 Mizel MS, Temple HT, Michelson JD, et al. Thromboembolism after foot and ankle surgery. A multicenter study. Clin Orthop Relat Res 1998;(348):180-5.

25 Griffiths JT, Matthews L, Pearce CJ, et al. Incidence of venous thromboembolism in elective foot and ankle surgery with and without aspirin prophylaxis. J Bone Joint Surg Br 2012;94:210-4. https://doi.org/10.1302/0301-620X.94B2.27579

26 Hardy MA. Thromboembolic prophylaxis in foot and ankle surgery what should we do? Foot Ankle Spec 2011;4:120-3. https://doi.org/10.1177/1938640010395876

27 Carr P, Ehredt DJ Jr, Dawoodian A. Prevention of deep venous thromboembolism in foot and ankle surgery. Clin Podiatr Med Surg 2019;36:21-35. https://doi.org/10.1016/j.cpm.2018.08.002

28 Wukich DK, Waters DH. Thromboembolism following foot and ankle surgery: a case series and literature review. J Foot Ankle Surg 2008;47:243-9. https://doi.org/10.1053/j.jfas.2008.02.003

29 Campbell DA. Sensory nerve damage during surgery on the hallux. J R Coll Surg Edinb 1992;37:422-4.

30 Shibuya N, Kitterman RT, LaFontaine J, et al. Demographic, physical, and radiographic factors associated with functional flatfoot deformity. J Foot Ankle Surg 2014;53:168-72. https://doi.org/10.1053/j.jfas.2013.11.002

31 Blackwood S, Gossett L. Hallux valgus/medial column instability and their relationship with posterior tibial tendon dysfunction. Foot Ankle Clin N Am 23 2018;297-313. https://doi.org/10.1016/j.fcl.2018.02.003

32 Mayo CH. XVIII. The surgical treatment of bunion. Ann Surg 1908;48:300-2. https://doi.org/10.1097/00000658-190808000-00018

33 Keller WL. The surgical treatment of bunions and hallux valgus. NY Med J 1904;80(741):16.

34 Jahss MH, Troy AI, Kummer F. Roentgenographic and mathematical analysis of first metatarsal osteotomies for metatarus primus varus: a comparative study. Foot Ankle Int 1985;5:281. https://doi.org/10.1177/107110078500500602

35 Harper MC. Correction of metatarsus primus varus with the chevron metatarsal osteotomy, an analysis of corrective factors. Clin Orthop 1989;243:180.

36 Meier PJ, Kenzora JE. The risks and benefits of distal first metatarsal osteotomies. J Bone Joint Surg 1985;6:7. https://doi.org/10.1177/107110078500600103

37 Rossi WR, Ferreira J, Carolos A. Chevron osteotomy for hallux valgus. Foot Ankle Int 1992;13:378. https://doi.org/10.1177/107110079201300702

38 Coetzee JC. Scarf osteotomy for hallux valgus repair: the dark side. Foot Ankle Int 2003;24:29-33. https://doi.org/10.1177/107110070302400710

39 Isham S. The Reverdin-Isham procedure for the correction of hallux abducto valgus. A distal metatarsal osteotomy procedure. Clin Podiatr Med Surg 1991;8:81-94.

40 Malagelada F, Sahirad C, Dalmau-Pastor M, et al. Minimally invasive surgery for hallux valgus: a systematic review of current surgical techniques. Int Orthop 2018;43:625-37. https://doi.org/10.1007/s00264-018-4138-x

41 Lee KT, Park YU, Jegal H, et al. Deceptions in hallux valgus. Foot Ankle Clin 2014;19:361-70. https://doi.org/10.1016/j.fcl.2014.06.003

42 Filippi J, Briceno J. Complications after metatarsal osteotomies for hallux valgus. Foot Ankle Clin N Am 2020;25:169-82. https://doi.org/10.1016/j.fcl.2019.10.008

43 Barg A, Harmer JR, Presson AP, et al. Unfavorable outcomes following surgical treatment of hallux valgus deformity. J Bone Joint Surg 2018;100:1563-73. https://doi.org/10.2106/JBJS.17.00975

44 Baravarian B, Ben-Ad R. Revision hallux valgus. Causes and correction options. Clin Podiatr Med Surg 2014;31:291-8. https://doi.org/10.1016/j.cpm.2013.12.010

45 Easley ME, Kelly IP. Avascular necrosis of the hallux metatarsal head. Foot Ankle Clin 2000;5:591-608.

46 Wallace GF, Bellacosa R, Mancuso JE. Avascular necrosis following distal first metatarsal osteotomies: a survey. J Foot Ankle Surg 1994;33:167-72.

47 Lee KB, Cho NY, Park HW, et al. A comparison of proximal and distal Chevron osteotomy, both with lateral soft-tissue release, for moderate to severe hallux valgus in patients undergoing simultaneous bilateral correction: a prospective randomised controlled trial. Bone Joint J Surg 2015;97-B(2):202-7. https://doi.org/10.1302/0301-620X.97B2.34449

48 Saro C, Andrén B, Wildemyr Z, et al. Outcome after distal metatarsal osteotomy for hallux valgus: a prospective randomized controlled trial of two methods. Foot Ankle Int 2007;28:778-87. https://doi.org/10.3113/FAI.2007.0778

49 Jones KJ, Feiwell LA, Freedman EL, et al. The effect of chevron osteotomy with lateral capsular release on the blood supply to the first metatarsal head. J Bone Joint Surg Am 1995;77-A:197-204. https://doi.org/10.2106/00004623-199502000-00005

50 Kuhn MA, Lippert FG III, Phipps MJ, et al. Blood flow to the metatarsal head after chevron bunionectomy. Foot Ankle Int 2005;26:526-9. https://doi.org/10.1177/107110070502600705

51 Wilkinson SV, Jones RO, Sisk LE, et al. Austin bunionectomy: postoperative MRI evaluation for avascular necrosis. J Foot Surg 1992;31:469-77.

52 Neary MT, Jones RO, Sunshein K, et al. Avascular necrosis of the first metatarsal head following Austin osteotomy: a follow-up study. J Foot Ankle Surg 1993;32:530-5.

53 Lee LT, Park, YU, Jegal H, Lee TH. deceptions in hallux valgus what to look for to limit failures. Foot Ankle Clin N Am 2014;19:361-70. https://doi.org/10.1016/j.fcl.2014.06.003

54 Raikin SM, Miller AG, Daniel J. Recurrence of hallux valgus: a review. Foot Ankle Clin 2014;19:259-74. https://doi.org/10.1016/j.fcl.2014.02.008

55 Bevernage BD, Leemrijse T. Hallux varus: classification and treatment. Foot Ankle Clin 2009;14:51-65. https://doi.org/10.1016/j.fcl.2008.11.007

56 Crawford MD, Patel J, Giza E. Iatrogenic hallux varus treatment algorithm. Foot Ankle Clin 2014;19:371-84. https://doi.org/10.1016/j.fcl.2014.06.004

57 Edelman RD. Iatrogenically induced hallux varus. Clin Podiatr Med Surg 1991;8:367-82.

58 Goldberg A, Singh D. Treatment of shortening following hallux valgus surgery. Foot Ankle Clin 2014;19:309-16. https://doi.org/10.1016/j.fcl.2014.02.009

59 Grimes JS, Coughlin MJ. First metatarsophalangeal joint arthrodesis as a treatment for failed hallux valgus surgery. Foot Ankle Int 2006;27:887-93. https://doi.org/10.1177/107110070602701104

ARTICOLO ORIGINALE

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia
2020;46:252-263; doi: 10.32050/0390-0134-271

I concentrati piastrinici di seconda generazione nella terapia dell'osteomielite cronica: una chirurgia rigenerativa moderna

Second-generation platelet concentrates in the therapy of chronic osteomyelitis: a modern regenerative surgery

Gaetano Giuliano[1], Michela Crisci[2] https://orcid.org/0000-0002-1264-8467, Raffaele D'Adamo[4], Alessandro Crisci[3,4,5] *(foto)* https://orcid.org/0000-0002-4478-5714

[1] Unit of Ortopedia, "Villa del Sole" Private Hospital, Caserta, Italy; [2] Faculty of Medicine and Surgery, Vasile Goldis Western University of Arad, Arad, Romania; [3] School of Medicine, University of Salerno, Fisciano (SA), Italy; [4] Unit of Dermosurgery Cutaneous Transplantations and Hard-to-HealWound, "Villa Fiorita" Private Hospital, Aversa (CE), Italy; [5] Institute for the Studies and Care of Diabetics, Abetaia, Casagiove (CE), Italy

Riassunto

Scopo. L'ipotesi è che l'uso di fibrina ricca di leucociti e piastrine avanzata (A-PRF) nell'osteomielite da ulcera su piede diabetico, consenta il recupero da questa grave patologia. In questo studio, l'obiettivo era di standardizzare l'utilizzo di PRF in pazienti con osteomielite, per utilizzare questo concentrato piastrinico di seconda generazione, come facilitatore della guarigione.

Metodi. Gli autori hanno prodotto e utilizzato ai fini preliminari membrane A-PRF (1300 g × 8 min) da sangue periferico in 7 pazienti (tutti diabetici) con osteomielite e lesioni cutanee da almeno 6 mesi. Le membrane, insieme al liquido surnatante derivato dalla compressione, sono state inserite nella lesione cutanea fino all'osso dopo uno sbrigliamento chirurgico. È stata analizzata l'evoluzione delle lesioni nel tempo.

Risultati. Tutti i sette pazienti hanno avuto positività al test Probe-to-Bone, la RMN ha rilevato ispessimento cortico-periosteale e/o focolai di osteolisi della cortico-spongiosa in adiacenza all'ulcera. Batteri Gram-positivi sono stati trovati nei nostri pazienti nel 52% dei casi. Cocci Gram+, come S. Aureus (15,6%), S. β-emolitico (12,1%), S. Viridans (7,1%) e Bacilli Gram- come *Pseudomonas* (10,6%), Proteus (7,8%), Enterobacter (5,7%) sono presenti. La *Candida Albicans* è presente nel 2,8%. L'emocromo non mostrava alterazioni importanti. Ad oggi, le lesioni cutanee sono guarite in 6 dei sette pazienti trattati (un paziente da più di cinque anni) senza segni di infezione, né di recidive.

Conclusioni. I risultati ottenuti sui nostri pazienti suggeriscono che le membrane PRF potrebbero in futuro diventare un'opzione terapeutica in questa patologia di difficile trattamento.

Parole chiave: osteomielite, *buffy coat*, livello dei fattori di crescita, fibrina ricca di piastrine, concentrato di trombociti

Summary

Background. *Hypothesis is that the use of Advanced Platelet-Rich Fibrina (A-PRF) in ulcer osteomyelitis on diabetic foot, allows recovery from this serious disease. In this study, the goal was to standardize the use of PRF in patients with osteomyelitis, to use this second-generation platelet concentrate, as a facilitator of healing.*

Ricevuto: 24 agosto 2020
Accettato: 11 dicembre 2020

Corrispondenza
Alessandro Crisci
Department of Medicine, Surgery and Dentistry "Salernitan Medical School", University of Salerno, Fisciano (SA), Italy
E-mail: alcrisci@unisa.it; alessandrocrisci@libero.it

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

Come citare questo articolo: Giuliano G, Crisci M, D'Adamo R, et al. I concentrati piastrinici di seconda generazione nella terapia dell'osteomielite cronica: una chirurgia rigenerativa moderna Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2020;46:252-263; https://doi.org/10.32050/0390-0134-271

© Copyright by Pacini Editore Srl

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Methods. *Authors produced and used peripheral blood A-PRF (1300 g × 8 min) membranes in 7 patients (all diabetic) with osteomyelitis and skin lesions for at least 6 months. Membranes, together with the supernatant liquid derived from compression, were inserted into the skin lesion down to the bone after surgical debridement. Evolution of the lesions over time was analyzed.*

Results. *All seven patients had a positive Probe-to-Bone test, MRI detected cortico- periosteal thickening and/or foci of cortico-cancellous osteolysis adjacent to the ulcer. Gram-positive bacteria were found in 52% of cases: Cocci Gram +, such as S. Aureus (15.6%), S. β-haemolytic (12.1%), S. Viridans (7.1%), and Bacilli Gram- such as Pseudomonas (10.6%), Proteus (7.8%), Enterobacter (5.7%) are present. Candida Albicans is present in 2.8%. Blood count showed no major changes.*

To date, skin lesions have healed in 6 of the seven patients treated (one patient for more than five years) with no signs of infection or recurrence.

Conclusions. *The results obtained on our patients suggest that PRF membranes could in the future become a therapeutic option in this difficult treatment condition.*

Key words: *osteomyelitis, buffy coat, growth factor level, platelet-rich fibrin, thrombocyte concentrate*

Introduzione

La fibrina ricca di piastrine (PRF) di Choukroun [1] è un concentrato piastrinico di seconda generazione, praticamente un superamento del PRP (Plasma ricco di piastrine), è, quindi, un nuovo passo nel concetto terapeutico di gel piastrinico con una preparazione semplificata e piccole modifiche biochimiche artificiali. A differenza di altri concentrati piastrinici, questa tecnica non richiede anticoagulanti, trombina o qualsiasi altro agente gelificante, il che rende il sangue non più di un centrifugato naturale senza additivi. PRF può essere preparato, infatti, semplicemente stimolando la via intrinseca della coagulazione senza l'aiuto di anticoagulanti o fattori di coagulazione [2]. Sebbene le piastrine e le citochine leucocitarie giochino un ruolo importante nella biologia di questo biomateriale, la matrice fibrinica di supporto costituisce certamente il fattore decisivo del reale potenziale terapeutico del L-PRF. Entro pochi minuti, l'assenza di un anticoagulante consente l'attivazione della maggior parte delle piastrine contenute nel campione per innescare la cascata della coagulazione.

L'osteomielite (OM) si riferisce specificamente all'infezione del midollo osseo in contrasto con l'osteite in cui il periostio o la superficie corticale si infetta attraverso una ferita o un'ulcera penetrante. Nonostante queste differenze, le due sono clinicamente diagnosticate o trattate in modo molto simile. Molto è stato scritto sulla diagnosi di OM nel corso degli anni e, cosa più importante, su come complichi le ulcere del piede diabetico (DFU). L'OM che complica il piede diabetico deriva quasi sempre da una ferita contigua o da un'ulcera del piede [3]. L'incidenza mondiale è da 1:1.000 a 1:20.000 abitanti, in Italia 19.000 casi/anno, in Europa 100.000 casi/anno. Il rapporto Maschi:Femmine è 2:1.

Le infezioni delle ossa e delle articolazioni sono dolorose per i pazienti e frustranti per loro e per i sanitari che li curano. Gli alti tassi di successo della terapia antibiotica avutasi nella maggior parte delle malattie infettive non sono ancora stati raggiunti in questa patologia. I vari tipi di questa patologia includono, in ordine decrescente di frequenza: OM secondaria ad un focolaio contiguo di infezione (dopo trauma, intervento chirurgico o inserimento di una protesi articolare); quella secondaria all'insufficienza vascolare (nelle infezioni del piede diabetico); ed infine la OM di origine ematogena e richiedono differenti strategie terapeutiche mediche e chirurgiche. L'OM cronica è associata alla necrosi avascolare dell'osso ed alla formazione del sequestro (osso morto) e l'approccio chirurgico è necessario per la cura oltre alla terapia antibiotica. Al contrario, l'OM acuta può rispondere ai soli antibiotici. In generale, è necessario un approccio multidisciplinare per un risultato di successo, che coinvolga le competenze di chirurgia ortopedica, malattie infettive e chirurgia plastica, così come di chirurgia vascolare, in particolare per i casi complessi con perdita dei tessuti molli [4,5].

L'utilizzo dei concentrati piastrinici di seconda generazione nella DFU con OM non era noto agli Autori fino a tempi recenti ed è stato adottato da essi per la prima volta (2018) [6].

In questo studio vengono descritti i risultati ottenuti su sette pazienti portatori di ostemielite cronica da DFU degli arti inferiori.

Materiali e metodi

Preparazione di PRF

Sono stati raccolti campioni di sangue con il consenso informato di tutti i sette volontari indagati. Tutte le procedure di coinvolgimento dei partecipanti in questo studio sono state eseguite in conformità con gli standard etici del comitato di ricerca istituzionale e/o nazionale e con la Dichiarazione di Helsinki del 1964 ed i suoi emendamenti successivi. Il Comitato Etico ha rinunciato ad una richiesta etica per questo studio poiché il sangue non è stato usato come una fonte identificabile [7] *(Researchregistry: n° 5927).*

I fattori che influenzano la formazione e la struttura del coagulo di fibrina includono fattori genetici, fattori acquisiti (come una concentrazione anormale di trombina e del fattore XIII nel plasma, il flusso sanguigno, l'attivazione piastrinica, lo stress ossidativo, l'iperglicemia, l'iperomocisteinemia, i farmaci e il fumo di sigaretta) ed altri parametri (come microgravità, pH, temperatura) [7,8]. È stato confermato che tutti i donatori sono portatori di osteomielite cronica da ulcera diabetica delle estremità inferiori.
Il CBC (Conta Cellulare Ematica) dei donatori è stato anche studiato prima di iniziare gli esperimenti per confermare l'intervallo standard del conteggio delle cellule ematiche.
Al fine di classificare quantitativamente e seguire il decorso clinico della riparazione, è stato stabilito un punteggio di gravità della ferita osservando la ferita e segnando le diverse variabili cliniche, anatomiche dei pazienti (*Wound Severity Score* Tabb. I-IV).
Il sangue è stato raccolto in provette di vetro per A-PRF (Advanced PRF) senza anticoagulante né un gel separatore (provette per A-PRF Vacutainer per siero 9,0 ml), per la produzione di coaguli e membrane PRF. Il sangue è stato raccolto rapidamente con un ago nelle provette (22" di valore medio, inferiore a 25" per provetta) e immediatamente (entro 1 min) centrifugato secondo la descrizione ad una temperatura superiore a 21°C (tra 21° e 30°C). Usando il L-PRF Wound Box, il processo di compressione della membrana

Tabella I. Caratteristiche del paziente.

N° soggetto	Età	Sesso	Durata ammissione (giorni)	Comorbidità	DDY	Dimensione della ferita (cm) L x W x H	Sede della ferita	Tempo di trattamento	Follow-up (giorni)	Risultato	Punteggio di gravità totale
1	68	M	103	PAD, Osteomelite	25	2 x 2 x 5	Terzo inferiore gamba sinistra	40	1825	Chiusura spontanea	25
2	71	F	64	PAD, Osteomelite, HTN	40	1 x 1 x 2	Piede destro V° dito	25	365	Chiusura spontanea	24
3	63	F	56	PAD, Osteomelite, ESRD	24	2 x 2 x 2	Pianta piede destro	32	180	Chiusura spontanea decesso per CAD	40
4	60	M	46	PAD, Osteomelite, HTN	20	1 x 3 x 5	Piede sinistro V° dito	27	120	Chiusura spontanea	15
5	66	M	45	PAD, Osteomelite, ESRD	15	1 x 2 x 5	Piede destro I° dito	33	211	Chiusura spontanea	20
6	58	M	94	PAD, Osteomelite, HTN	23	1 x 1 x 5	Pianta piede sinistro	33	388	Chiusura spontanea	35
7	70	M	86	PAD, Osteomelite, HTN	35	2 x 2 x 5	Pianta piede destro	30	905	Chiusura spontanea	23
Media ± D.S.	65,14 ± 4,61	5/2	70,57 ± 22,88		26,0 ± 8,0	1,4 x 1,8 x 4,1		31,43 ± 4,5	570,6 ± 566,4		26,0 ± 8,0

*il miglioramento è definito come recupero degli arti entro un anno e mezzo, ma senza chiusura della ferita. DDY: anno di diagnosi del diabete; PAD: Arteriopatia periferica; ESRD: malattia renale allo stadio terminale; HTN: ipertensione; CAD: Malattia Coronarica Arteriosa.

Tabella II. Punteggio totale della ferita - Parametri generali della ferita.

	Nessuna	Lieve	Marcata	Total
Eritema perilesionale	0	2	5	7
Edema perilesionale	1	2	4	7
Purulenza della ferita	0	3	4	7
Fibrina della ferita	0	2	5	7
Edema violaceo	1	2	4	7
Edema rosso	0	3	4	7
Granulazione della ferita	0	0	0	7

Tabella III. Punteggio totale della ferita – Considerazioni anatomiche.

Osso esposto	Score	Tendine esposto	Score	Dorsale		Posteriore	
				Pulsazione pedidia	Score	Pulsazione tibiale	Score
Si	10	Si	7	0-1+	5	0-1+	5
No	0	No	0	2+	2	2+	2
				3-4+	0	3-4+	0

Tabella IV. Punteggio totale della ferita - Misurazioni della ferita.

Dimensione (cm2)	Score	Profondità	Score	Indeterminato (mm)	Score	Durata	Score
< 1	0	< 5	0	< 2	3	< 8 settimane	0
1-2	1	5-10	3	2-5	5	8 settimane-6 mesi	1
2-5	3	10-20	7	>5	8	6 mesi-1 anno	2
5-10	6	> 20	10			2-3 anni	5
10-30	8					5-10 anni	7
> 30	10					10 anni	9

nei coaguli viene eseguito attraverso una leggera e omogenea compressione, e la membrana finale rimane sempre omogeneamente bagnata e imbevuta di siero.
La tecnica di produzione del PRF è molto semplice ed ha richiesto solo un campione ematico e una centrifuga da tavolo appositamente progettata per questa applicazione (DUO Quattro per PRF) [6-9].
Il protocollo seguito è il seguente: i campioni di sangue vengono raccolti in provette di vetro da 9 mL, senza anticoagulante o gel di separazione, e vengono immediatamente centrifugati secondo il seguente programma: accelerazione di 30 sec, 8 min a 1300 rpm (189 g), 36 sec di decelerazione e arresto. Dopo la centrifugazione, tre parti sono localizzate nel tubo: i globuli rossi sul fondo, un coagulo di fibrina che rappresenta il PRF nel mezzo e il plasma acellulare nella parte superiore. Si estrae il coagulo di fibrina dalla provetta con una pinza sterile ed eliminando il coagulo rosso dalla sua estremità inferiore si ottiene il PRF. Il successo di questa tecnica dipende interamente dalla facilità di raccolta del sangue e dalla velocità di trasferimento nella centrifuga [10]. L'intero processo deve essere sempre effettuato in modo sterile, perché i fattori di crescita contenuti stimolano la rigenerazione dei tessuti e, quindi, probabilmente, anche quella dei batteri. Questo metodo delicato evita l'estrazione e la perdita di una quantità significativa di fattori di crescita. I PRF-Box presenti sul mercato sono disponibili in una varietà di forme ed esercitano, attraverso la piastra di compressione, diverse pressioni in base al peso, dando origine a una membrana di spessore, larghezza e lunghezza variabili. Il Wound L-PRF

Box progettato dagli Autori [10] è costituito da un contenitore metallico di 17,5 × 7,6 × 2 cm contenente una piastra di acciaio perforata di 150 × 68 × 1,5 mm. Esiste una seconda piastra in acciaio che funge da compressore, 150 × 68 × 1,5 mm, con un peso di 148 grammi. Questa seconda piastra sagomata ad U esercita una pressione di 142,437 Pa/cm^2. In questo studio, la compressione per produrre le membrane è stata esercitata sul coagulo per 2 minuti. Ogni membrana è separata in tre aree di uguale dimensione: prossimale (testa), centro (corpo) e distale (coda) attraverso un taglio con bisturisterile.
È stata utilizzata solo la parte prossimale della membrana [9,10] e, solo se necessario, la parte centrale (Fig. 1).
Con la procedura di preparazione del PRF, la coagulazione

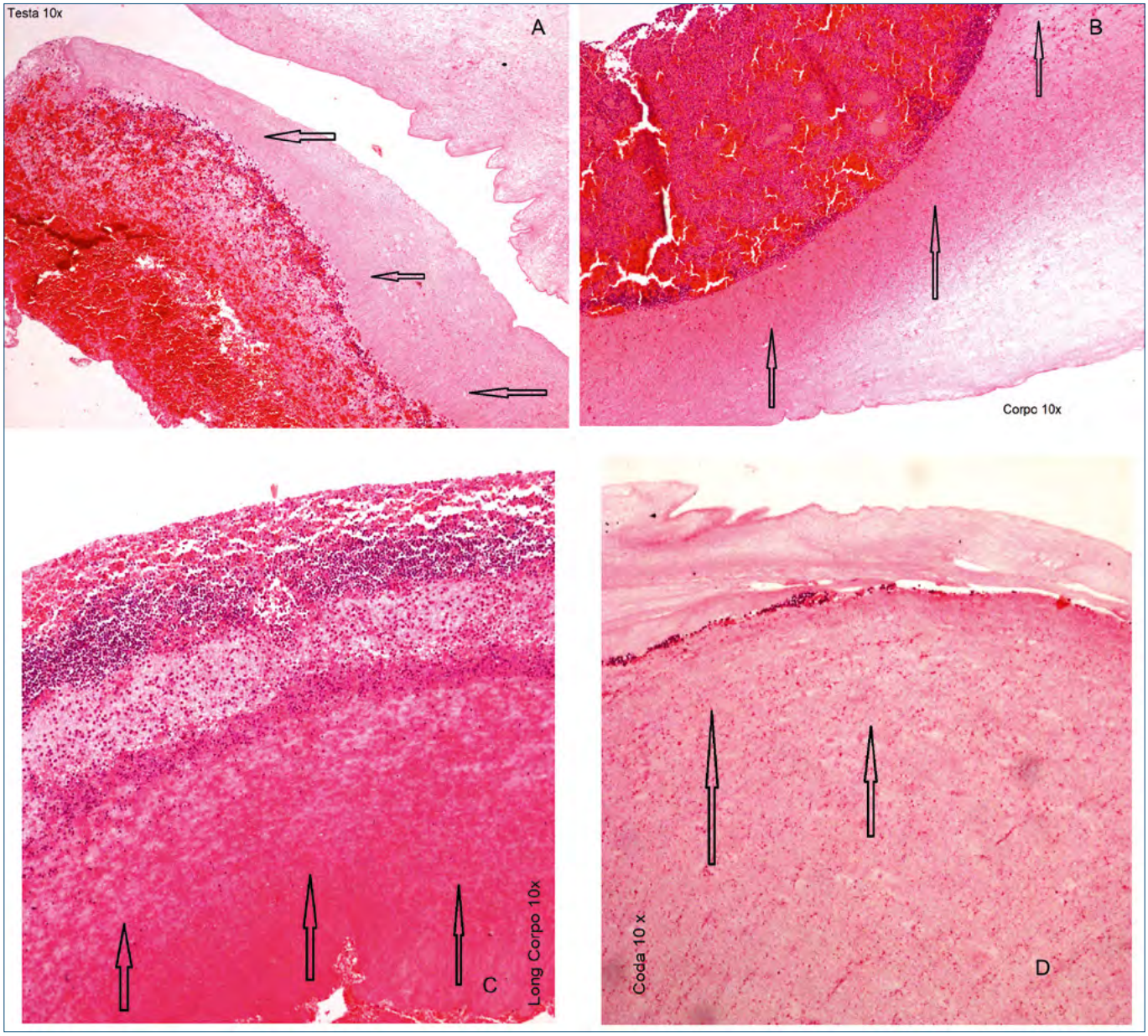


Figura 1. Advanced-PRF (A-PRF). Distribuzione di piastrine e leucociti in matrici preparate usando provette in vetro per A-PRF+ a bassa centrifugazione (1300 rpm, 8 minuti). Sezioni delle 10 × regioni della testa (A), corpo (B, C) e la coda (D), macchiata di ematossilina/eosina. Le frecce indicano la direzione della forza centrifuga. I margini superiori della membrana PRF, a cui sono attaccate le cellule del sangue e le proteine del siero, rappresentano la regione di fronte la parete interna della provetta.

del sangue inizia appena dopo il prelievo istantaneamente quando viene a contatto con la superficie di vetro della provetta, per via della mancanza di anticoagulante. Se il tempo richiesto per la raccolta di sangue e l'inizio della centrifugazione (vari rpm, g/min) è estremamente prolungato, la polimerizzazione della fibrina è così diffusa che sarà ottenuta solo una piccola parte del coagulo senza consistenza (PRF-like). Di conseguenza, la raccolta del sangue deve essere facile e rapida, seguita da una centrifugazione immediata ed è un prerequisito nelle specifiche dell'output della PRF. È formulato per produrre una membrana spessa circa 3 mm (3,08 ± 0,5) [10], omogeneamente idratata e con un essudato ricco di piastrine, leucociti, vitronectina e fibronectina, espressi nel reticolo di fibrina che si forma, nonché di cellule staminali ematopoietiche CD34+ [11]. Il fibrinogeno è inizialmente concentrato nella parte superiore della provetta, fino a causare la formazione della trombina autologa circolante che lo trasforma nella rete di fibrina. Il risultato è un coagulo di fibrina contenente le piastrine situate al centro, proprio tra lo strato inferiore di globuli rossi e la parte superiore acellulare plasmatica. Il coagulo di PRF così ottenuto viene poi posizionato sulla griglia nella scatola metallica del Wound L-PRF Box e coperto con il coperchio compressore. La scatola L-PRF è progettata per la produzione di membrane a spessore costante che rimangono idratate per diverse ore e consente il recupero dell'essudato sierico espresso dai coaguli di fibrina, questo è ricco di proteine (vitronectina e fibronectina) [7]. Il coagulo L-PRF sembra essere responsabile di un lento rilascio di fattori di crescita e glicoproteine dalla matrice (≥ 7 dd fino a 28 dd) [8]. Le proteine adesive: fibrinogeno (Fg), fibronectina (Fn), vitronectina (Vn) e trombospondina-1 (TSP-1) sono abbondanti nella struttura fibrinosa. Tra i fattori di crescita immagazzinati nelle piastrine e che sono essenziali per la riparazione delle ferite, vi sono PDGF, con -AB e -C; sono anche presenti come VEGF-A, TGF-β1, EGF (Fig. 2), FGF-2, HGF e il fattore di crescita insulino-simile-1 (IGF-1).

Analizzando tre citochine proinfiammatorie (IL-1β, IL-6, TNF-α), una citochina infiammatoria (IL-4) e un promotore dell'angiogenesi (VEGF), è stato dimostrato che il PRF potrebbe essere anche un punto cruciale nella modulazione immunitaria con abilità nel controllo dell'infiammazione e nella proliferazione delle cellule staminali adulte, incluse le cellule progenitrici CD34+, MSC (cellule staminali mesenchimali), progenitrici di SMCs (cellule muscolari lisce) e progenitrici endoteliali [8-11]. La multipotenza di questi tipi di cellule staminali e la loro capacità di aumentare la riparazione del tessuto vascolare e dovuta ai meccanismi paracrini, li rendono anche veicoli terapeutici in medicina rigenerativa. Inoltre, i danni ai tessuti generano forti segnali chemoattraenti per le cellule staminali, fornendo la base per la loro attività rigenerativa. Le piastrine regolano il reclutamento di cellule staminali adulte verso le cellule ferite e può dunque essere un meccanismo sostanziale nell'esecuzione di risposte cellulari rigenerative. Le piastrine attivate rilasciano HGF e sono state descritte promuovere l'assunzione di MSC nelle cellule endoteliali di arteria umana. La proliferazione delle cellule staminali umane (hMSCs) è proporzionale alla concentrazione piastrinica nel A-PRF.

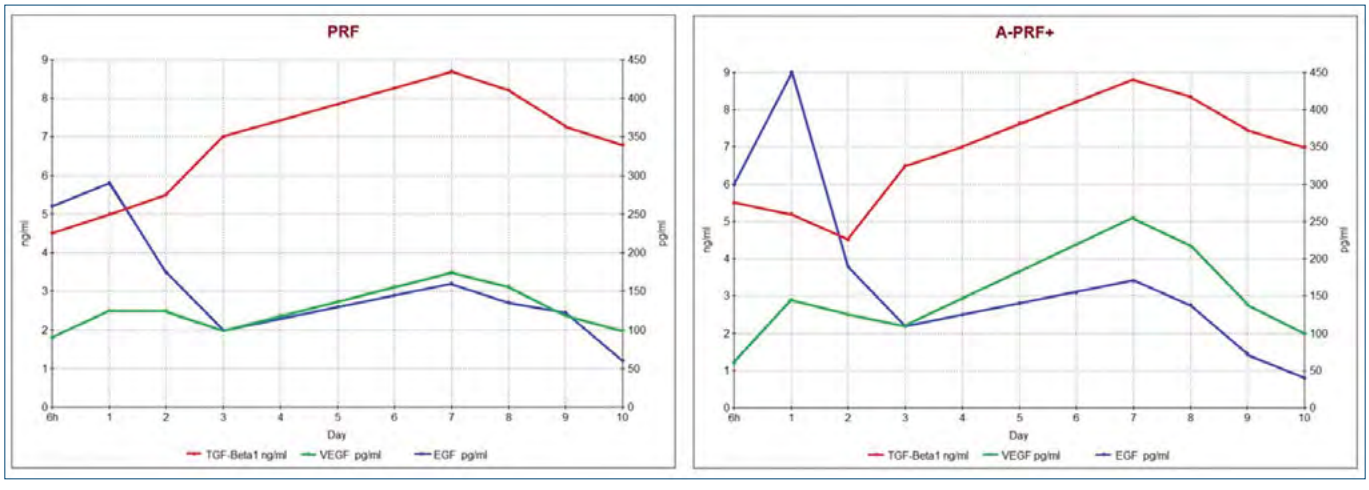


Figura 2. Diversa concentrazione dei fattori di crescita TGF-β1, VEGF, EGF nel tempo prodotta da L-PRF e A-PRF. Analisi statistica dei rilasci del fattore di crescita per punti temporali come media ± deviazione standard per PRF e A-PRF+. VEGF, TGF-β1 rilasciato, EGF rilasciato (da Crisci et al., 2020, mod.) [23,24].

Analisi ematochimiche

Sono stati prelevati anche campioni di sangue da ciascun paziente per eseguire un esame emocromocitometrico (CBC) utilizzando le provette K3E con 5.4 mg di EDTA (VacuMed). In accordo con studi precedenti [6-11] tre campioni di sangue sono stati prelevati dalla vena brachiale sinistra di ciascun paziente attraverso un ago da 18 gauge, due per la produzione di PRF e uno per il conteggio ematico cellulare. Gli esami sono stati eseguiti con un contatore di cellule Cell Dyn 3500 R (ABBOTT). La valutazione diagnostica dell'OM nei pazienti studiati è stata effettuata prima attraverso il metodo *Probe-to-Bone* (PTB) e poi attraverso una risonanza magnetica e una coltura di cellule ossee per l'evidenza microbiologica.

Procedura di innesto di A-PRF

Ciascuno dei sette pazienti dopo una preparazione appropriata (sospensione da almeno 7 giorni dei farmaci anticoagulanti e sostituzione con eparina a basso peso molecolare per via sottocutanea) è stato sottoposto a *debridement* chirurgico, in anestesia sub aracnoidea, in sala operatoria, con rimozione di tessuti non vitali e possibili frammenti ossei sul fondo della lesione, anche per eseguire i test di coltura batterica pianificati. Non sono stati utilizzati farmaci vasodilatatori periferici (iloprost, alprostadil). Dopo la disinfezione della lesione chirurgica con una miscela al 50% di perossido di idrogeno e iodopovidone e appropriato controllo dell'emostasi con elettrocauterio, A- PRF è stato preparato sotto forma di membrane dopo compressione del coagulo per 2 minuti. Il surnatante derivato dalla spremitura è stato raccolto dal Wound L-PRF Box con una siringa sterile da 10 cc ed è stato inserito con cura nella lesione cutanea fino all'osso insieme al frammento di PRF costituente il terzo prossimale della membrana A-PRF [10,11]. Prima dell'innesto di PRF la lesione è stata lavata con perossido di idrogeno poiché il sanguinamento attivo impedisce l'azione dei fattori di crescita. La medicazione è stata eseguita con garza grassa, garza sterile, cotone germanico e bendaggio elastico adesivo. La terapia farmacologica post-chirurgica è stata con levofloxacina 500 mg cp, 1 cp al giorno per 5 giorni ed eparina a basso peso molecolare (enoxaparina sodica) per 7 giorni, in aggiunta ai farmaci che ogni singolo paziente assume regolarmente per le altre patologie. Sulla base dei risultati della coltura e dell'antibiogramma, sono stati aggiunti antibiotici specifici per uso generale per 15 giorni. La prima medicazione è stata eseguita dopo 7 giorni. I pazienti sono stati esaminati ogni settimana ambulatorialmente fino alla guarigione. Se non ci fossero segni di guarigione della ferita, la PRF sarebbe riapplicata 5 settimane più tardi. Tutti i residui di PRF sono stati rimossi con acqua e garza sterile alla prima applicazione. I pazienti hanno continuato con una medicazione rifatta tra le sessioni di PRF come era stato utilizzato in precedenza.
Per due pazienti è stato necessario eseguire la procedura una seconda volta dopo 40 giorni.

Severity Score della ferita

Un punteggio della gravità della ferita è stato assegnato in base alla situazione clinica, anatomica, e misurando la ferita e le variabili del paziente. I punteggi sono stati assegnati arbitrariamente e ponderati utilizzando l'esperienza clinica tradizionale sulla guarigione delle ferite. Questi parametri generali della ferita sono elencati nella Tabella II. Considerazioni anatomiche come la presenza di osso esposto o tendine, la posizione della ferita, e la qualità degli impulsi dell'arteria pedidia e della tibiale posteriore (e la posizione rispetto alla ferita) sono stati registrati e ottenuti (Tab. III). Le ferite sono state misurate per determinare la superficie totale della ferita, la profondità e l'estensione dello scollamento. La misurazione della superficie della ferita è stata determinata fotografando la ferita e confrontandola con una striscia graduata al millimetro e poi analizzata con un software di misurazione (IC Measure 2.0.0.133), repertito gratuitamente sul Web.
Tre misurazioni sono state fatte e la superficie finale era la media tra le tre misurazioni. La durata della ferita è stata determinata dalla storia del paziente. I punteggi assegnati a queste varie misurazioni della ferita si trovano nella Tabella IV. Sono stati registrati i punteggi iniziali e successivi della ferita e tabulati ad ogni visita clinica da due clinici ricercatori e da infermieri specialisti nella guarigione delle ferite. Queste determinazioni sono state periodicamente controllate dal proponente investigatore.
Il *Severity Score* della ferita è riportato in Tabella I per ogni paziente.

Definizione di successo della guarigione

La comparsa di nuovo epitelio di copertura è stata considerata come indice di avvenuta guarigione della ferita. Questo è stato determinato visivamente durante la valutazione della ferita effettuata nel corso del programma di follow-up di routine. Ad ogni visita sono state prese le misure e le fotografie della ferita per documentare lo stato di avanzamento. Il risultato del trattamento è basato sulla variazione percentuale della superficie e volume, calcolato come misurazione meno misurazione al giorno della valutazione iniziale diviso per la misurazione iniziale (IDR) (Fig. 3).

Risultati

Gli autori hanno prodotto e utilizzato membrane A-PRF create da sangue periferico, in pazienti con osteomielite,

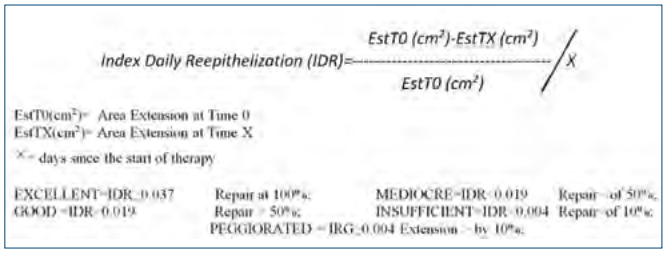


Figura 3. Indice ri-epitelizzazione giornaliera (IDR).

con lesioni cutanee dei piedi per almeno 6 mesi. Le membrane, insieme al liquido derivato dalla compressione del Wound L-PRF Box, sono state inserite nella lesione cutanea, fino all'osso, dopo lo sbrigliamento chirurgico. L'evoluzione delle lesioni è stata successivamente analizzata nel tempo.

I risultati ottenuti con questa tecnica sono riportati in Tabella I, insieme alle caratteristiche globali dei pazienti trattati.

L'età media dei pazienti trattati è 65,14 anni ± 4,61, con un rapporto maschi/femmine di 5/2, tutti i pazienti erano portatori di Osteomielite Cronica ed Arteriopatia Cronica Ostruttiva in Malattia Diabetica non Insulino-dipendente diagnosticata da 26,00 anni ± 8,0 in media. La durata media della patologia osteomielitica era di 70,57 giorni ± 22,88. Il punteggio medio del *severity score* dei pazienti trattati è stato di 26,0 ± 8,0 (Tab. I).

Tutti i pazienti hanno mostrato positività al test PTB, e la Risonanza Magnetica Nucleare ha mostrato un ispessimento cortico-periostale e/o osteolisi con focolai della cortico- spugnosa, adiacente all'ulcera. Era anche presente osteonecrosi con severa frammentazione ed erosione a carico delle ossa (Figg. 4-6).

I batteri Gram-positivi sono stati trovati nei nostri pazienti nel 52% dei casi. Tra gli agenti trovati vi sono cocci Gram-positivi come S. *aureus* (15,6%), Streptococchi β-emolitici (12,1%), S. *viridans* (7,1%) e bacilli Gram-negativi come *Pseudomonas* (10,6%), *Proteus* (7,8%), *Enterobacter* (5,7%). La candida era presente nel 2,8% dei casi.

Il tempo medio del trattamento dopo l'innesto di PRF è stato di 31,43 giorni ± 4,5. Il follow-up medio ad oggi è di 570,6 giorni ± 566,4.

Discussione

A tutt'oggi, le lesioni osteomielitiche cutanee sono guarite in tutti i pazienti trattati (solo un paziente dopo due anni dall'intervento è deceduto per cause cardiache, ma la lesione era già completamente guarita), senza segni di infezione o ricadute. In uno dei pazienti (n. 1) stiamo osservando a distanza di cinque anni dalla cicatrizzazione della lesione cutanea una certa ricrescita ossea (Fig. 4F). L'uso di PRF nel trattamento delle lesioni cutanee del piede da parte degli autori può aver contribuito ad ottenere i risultati riportati, con uno sforzo moderato in termini di tecnica chirurgica, e costi economici per la struttura sanitaria in cui i pazienti sono stati trattati. Inoltre, anche il rischio chirurgico a cui il paziente è sottoposto è basso.

Il trattamento della DFU è correlato a un onere finanziario significativo e il costo aumenta con la permanenza prolungata e la necessità di un intervento chirurgico. La presenza di osteomielite quindi, è un fattore critico per costi elevati, maggiore durata della degenza, uso di antibiotici a lungo termine e necessità di amputazione. Inoltre, tra tutti i fattori che influenzano la qualità delle cicatrici, quello che sembra avere il maggiore impatto è il tempo che ci vuole per guarire una ferita [13]. Un'ampia letteratura sostiene l'affermazione che la guarigione della ferita entro 21 giorni riduce al minimo le cicatrici. Pertanto, una delle principali aree di ricerca sulle ustioni e sulla guarigione delle ferite è quella di chiarire la fisiopatologia del processo di guarigione di una ferita, accorciando i tempi di chiusura della ferita stessa, i fattori di rischio legati al processo cicatriziale e la conversione di queste conoscenze in soluzioni terapeutiche. L'uso del PRF nella guarigione della ferita come acceleratore della riparazione della ferita sembra giustificarne l'uso. L'inclusione dei leucociti nel PRF deve essere attentamente valutata in particolare quando il biomateriale viene utilizzato per la riparazione della ferita e quando la formazione della cicatrice è una delle principali preoccupazioni.

Un punto da considerare è l'inclusione dei leucociti. L'opinione di Marx et al. (1998) [14] secondo cui il tasso di concentrazione ideale delle piastrine era 3-4 volte nelle preparazioni del PRP suggerisce la necessità di evitare non solo piastrine altamente concentrate, ma anche l'inclusione dei leucociti. Fino ad oggi, questo è stato un argomento di dibattito: alcuni ricercatori, tra i quali gli Autori, sostengono che i leucociti dovrebbero essere inclusi per facilitare lo sbrigliamento delle ferite, la guarigione delle ferite e la successiva rigenerazione dei tessuti, mentre alcuni sono preoccupati per l'inaspettata esacerbazione dell'infiammazione [15]. Pertanto, altre domande ed ulteriori indagini, saranno necessarie al fine di giungere a conclusioni.

In questo studio tutti e sette i pazienti hanno eseguito il test "Probe-To-Bone" con esito positivo, la RMN ha rilevato ispessimento cortico-periosteale e/o punti focali di osteolisi cortico-spongiosa con ridotta intensità del segnale nell'adiacenza dell'ulcera cutanea. Sono stati riscontrati inoltre edema dovuto a infiammazione settica e ascessi dei tessuti molli (Tab. IV). Nei nostri pazienti, come accade

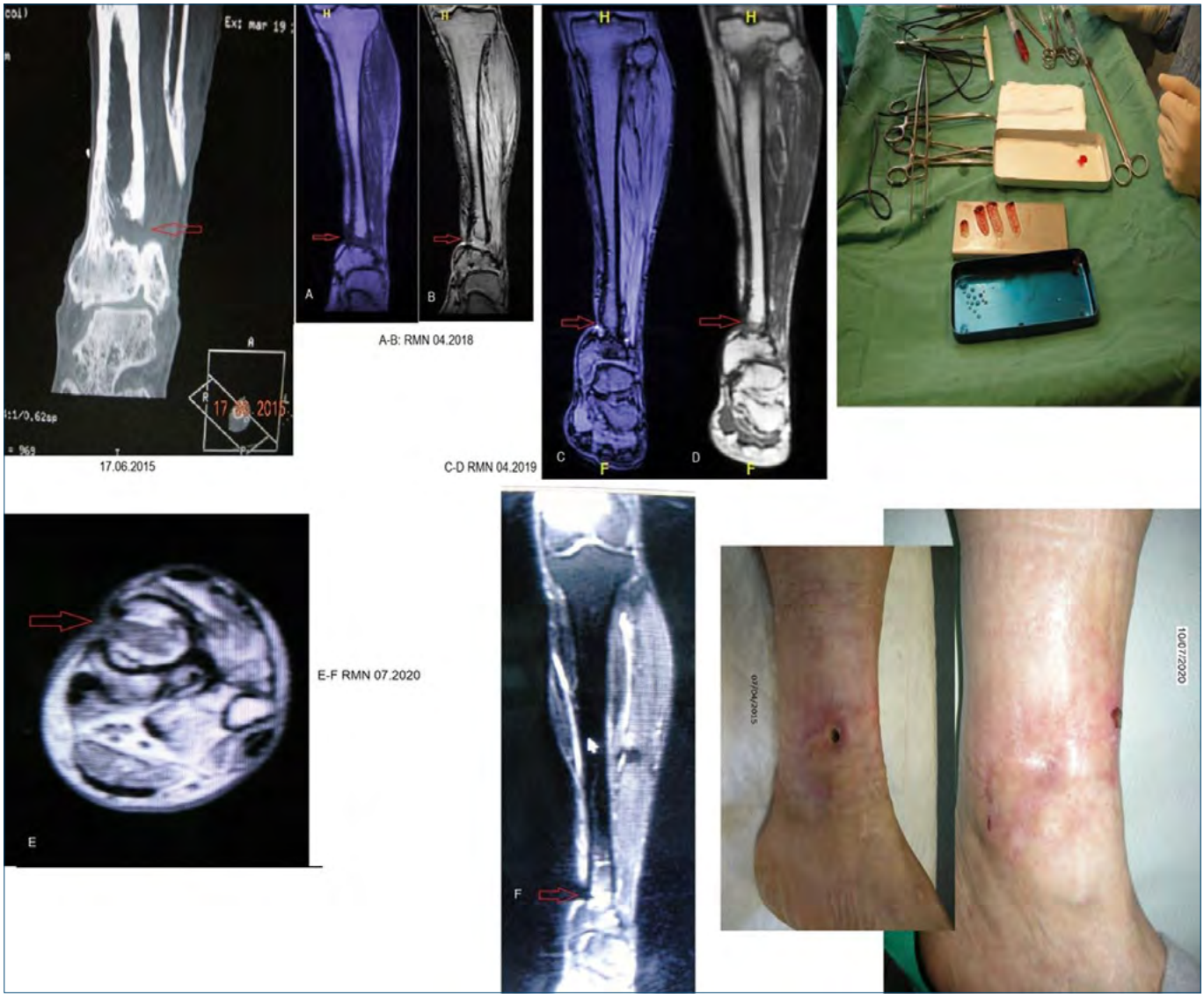


Figura 4. Paziente n. 1. In A-C-D-E-F, RMN in vari momenti nell'evoluzione della ferita fino alla guarigione, stabile dopo cinque anni. Alla RNM ultima si apprezza anche una certa ricrescita ossea (da Crisci et al., 2020, mod.) [23,24].

frequentemente nelle lesioni croniche, sono stati trovati diversi germi contemporaneamente: i batteri sono i patogeni di più comune riscontro, ma sono state identificate anche infezioni fungine.

Il trattamento dell'osteomielite cronica è attualmente costituito da trattamento chirurgico, antibioticoterapia, ossigenoterapia iperbarica (OTI), stimolazione antibatterica attiva (ITSB). Il trattamento chirurgico è il punto fondamentale della terapia [16]. L'obiettivo è la rimozione dell'infezione ed il ripristino funzionale del segmento osseo in trattamento. Con le procedure chirurgiche fino ad ora adottate per la terapia dell'osteomielite la possibilità di eradicare l'infezione è quella di asportare l'osso e tutti i tessuti limitrofi interessati fino ad arrivare al tessuto vitale sano. Talvolta può però bastare una piccola asportazione che non compromette né la stabilità né la funzione dell'arto trattato, ma in molti casi dopo la rimozione dell'osso infetto si rende necessaria una idonea ricostruzione chirurgica. Insieme ai tessuti infetti è altresì opportuno rimuovere tutti i mezzi di sintesi interna (placche, viti, chiodi, cambre, ecc.) presenti nell'area infetta, e ricorrere a una nuova stabilizzazione mediante fissazione esterna. Tutte le tecniche chirurgiche esistenti possono offrire ottimi risultati, ma a fronte di trattamenti estremamente lunghi ed impegnativi, e ad un rischio di complicanze e falli-

Figura 5. Paziente n. 4. In A situazione radiografia del V dito, B: Condizioni intraoperatorie; C: Innesto di L-PRF profondamente nella lesione; D: evoluzione della ferita fino alla guarigione dopo 4 mesi ed un solo innesto di PRF; E: RNM al 16/07/2020 a guarigione ottenuta (da Crisci et al., 2020, mod.) [23,24].

menti non trascurabile. L'utilizzazione di A-PRF nelle lesioni osteomielitiche da noi trattate hanno dato i risultati riportati con un impegno moderato in termini di tecnica chirurgica ed economico per la struttura sanitaria dove viene operato il paziente. Inoltre, è basso anche il rischio chirurgico a cui viene sottoposto il paziente (i nostri pazienti sono stati trattati tutti in anestesia sub-aracnoidea). Inoltre, l'effetto del PRF sulle cellule ossee non può essere dovuto all'azione di un singolo fattore di crescita, ma agli effetti sinergici di vari fattori di crescita piastrinici.
Ulteriori studi clinici, istologici e statistici sono richiesti per comprendere i vantaggi di questa nuova tecnica. Tuttavia, non si può ignorare che poiché ottenuto da un campione di sangue autologo, il PRF prodotto è scarso e solo un volume limitato può essere utilizzato. Questo fatto limita l'utilizzazione sistematica di PRF in grosse lesioni osteomielitiche. Anche se le potenziali applicazioni di PRF sono quindi ampie, è necessaria un'accurata conoscenza del funzionamento del biomateriale, la sua biologia, l'efficienza ed i limiti, per ottimizzare il suo utilizzo nella pratica clinica quotidiana.

Conclusioni

Nel complesso, il A-PRF è meccanicamente resistente, in grado di sopportare carichi, ha una capacità di due volte di stirarsi sotto tensione e mantiene le suture chirurgiche in modo da poter suturare due o più membrane tra loro con punti chirurgici (si deforma in modo significativo prima della lacerazione; modulo:0.2 MPa; sforzo:140%; energia alla rottura:3.2 N.mm) [16-20]. La membrana ha mostrato una resistenza alla rottura equivalente a quella necessaria a rompere un'aorta intatta ed è molto maggiore rispetto ai tradizionali coaguli di PRP [21].
L'obiettivo era quello di istituzionalizzare l'utilizzo di PRF in pazienti con osteomielite, per utilizzare questo concentrato piastrinico di seconda età, incoraggiando le forme di guarigione. Usando il A-PRF in casi di OM da ulcera su piede diabetico miglioreremo sicuramente la nostra comprensione sulla guarigione delle ferite, in particolare nella terapia rigenerativa delle lesioni cutanee croniche.
I risultati ottenuti in questi sette casi suggeriscono che le membrane PRF possono diventare in futuro un'opzione terapeutica in questa patologia di difficile trattamento. A

Figura 6. Paziente n. 5. In A e B situazione RMN del I° dito, C: Condizioni intraoperatorie; D: Innesto di L-PRF profondamente nella lesione; E, F, G: evoluzione della ferita fino alla guarigione dopo 6 mesi ed un solo innesto di PRF (da Crisci et al., 2020, mod.) [23,24].

partire da questa esperienza, intendiamo eseguire uno studio randomizzato per confermare l'effetto clinico di A-PRF e dei derivati, come i-PRF, anche in funzione della sua azione antibatterica. I motivi importanti per spiegare la probabile variabilità che si può osservare nei risultati, potrebbero essere attribuiti ai tipi di concentrati piastrinici utilizzati (PRP, PRF) che possono differire nella forma (gel o liquido), nonché nella concentrazione di piastrine, nel contenuto di leucociti, nella densità della rete fibrina, nella modalità di attivazione che può verificarsi naturalmente per contatto con i tessuti o può essere indotta dalla trombina o dal cloruro di calcio.

Gli Autori suggeriscono di utilizzare formulazioni contenenti leucociti e piastrine in combinazione dopo l'intervento chirurgico di debridement per ridurre la carica batterica (uccidendo i batteri e inibendo la formazione del biofilm), e stimolare la guarigione.

Anche se i Concentrati Piastrinici di seconda generazione (PC) hanno effetti deboli sulla sola rigenerazione tissutale, questi biomateriali possono essere in grado di massimizzare l'efficacia di una primaria o iniziale terapia, come interventi chirurgici o farmaci, osservando un potenziamento della risposta del sistema immunitario agli antigeni [15]. La terapia PC può anche essere considerata una "terapia sostitutiva".

In entrambi i casi, i PC forniscono gli elementi necessari per la rigenerazione dei tessuti, inclusi i fattori di crescita e i materiali per ponteggi, che non possono essere forniti direttamente da interventi chirurgici o farmaci.

Gli Autori sperano che questo lavoro sia una delle basi

per studi futuri per esplorare ulteriormente il contributo di leucociti nella preparazione di PRF per ottenere una preparazione ottimale sia per combattere le infezioni che per promuovere efficacemente la guarigione delle ferite in particolare in casi di osteomielite cronica.

Bibliografia

1 Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, et al. Optimized platelet- rich fibrin with the low-speed concept: growth factor release, biocompatibility, and cellular response. J Periodontol 2017;88:112-21. https://doi.org/10.1902/jop.2016.160443

2 Toffler M, Toscano N, Holtzclaw D, et al. Introducing, Choukroun mins platelet rich fibrin (PRF) to reconstructive surgery milieu. JIACD 2009;6:21-32.

3 Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. Lancet 2004;364:369-79.

4 Calhoun JH, Manring MM, Shirtliff M. Osteomyelitis of the long bones. Semin Plast Surg 2009;23:59-72. https://doi.org/10.1055/s-0029-1214158

5 Gogia JS, Meehan JP, Di Cesare PE, et al. Local antibiotic therapy in ostemyelitis. Semin Plast Surg 2009;23:100-7. https://doi.org/10.1055/s-0029-1214162

6 Crisci A, Marotta G, Licito A, et al. Use of leukocyte platelet (L-PRF) rich fibrin in diabetic foot ulcer with osteomyelitis (three clinical cases report). Diseases 2018;6:30. https://doi.org/10.3390/diseases6020030.

7 Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Hernandez M, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? Clin Oral Investig 2017;21:2619-27. https://doi.org/10.1007/s00784-017-2063-9

8 Schär MO, Diaz-Romero J, Kohl S, et al. Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro. Clin Orthop Relat Res 2015;473:1635-43. https://doi.org/10.1007/s11999-015-4192-2

9 Miron RJ, Chai J, Fujioka-Kobayashi M, et al. Evaluation of 24 protocols for the production of platelet-rich fibrin. BMC Oral Health 2020;20:310. https://doi.org/10.1186/s12903-020-01299-w

10 Crisci A, Lombardi D, Serra E, et al. Standardized protocol proposed for clinical use of L-PRF and the use of L-PRF Wound Box®. J Unexplored Med Data 2017;2:77-87. https://doi.org/10.20517/2572-8180.2017.17

11 Crisci A, Lombardi D, Serra E, et al. L-PRF: standardized protocol proposed for the use of fibrin rich in leukocite platelet and the use of L-PRF Wound Box. Selection of an animal model. Update in Plastic Surgery 2017;3:141-9.

12 Crisci A. The L-PRF membrane (fibrin rich in platelets and leukocytes) and its derivatives (A-PRF, I-PRF) are useful as a source of stem cells in regenerative wound therapy: experimental work on the horse. Regen Med Ther 2019;3:37-45. https://doi.org/10.36959/654/392

13 D'asta F, Halstead F, Harrison P, et al. The contribution of leucocytes to the antimicrobial activity of platelet-rich plasma preparations: a systematic review. Platelets 2018;29:9-20. https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1317731

14 Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, et al. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998,85:638-46.

15 Kawase T, Mubarak S, Mourão CF. The platelet concentrates therapy: from the biased past to the anticipated future. Bioengineering 2020;7:82. https://doi.org/10.3390/bioengineering7030082

16 Apostólico JS, Lunardelli VA, Coirada FC, et al. Adjuvants: classification, modus operandi, and licensing. J Immunol Res 2016,1459394. https://doi.org/10.1155/2016/1459394

17 Crisci A. La gestione dell'osteomielite nel piede diabetico. In: Crisci A. Il piede diabetico: nuove prospettive di prevenzione e cure. Roma: Edizioni Aracne 2014, pp. 109-113.

18 Madurantakam P, Yoganarasimha S, Hasan FK. Characterization of leukocyte-platelet rich fibrin, a novel biomaterial. J Vis Exp 2015;29:53221. https://doi.org/10.3791/53221

19 Cieslik-Bielecka A, Dohan Ehrenfest DM, Lubkowska A, et al. Microbicidal properties of leukocyte-and platelet-rich plasma/fibrin (L-PRP/L-PRF): new perspectives. JBRHA 2012;2(S):43-52.

20 Crisci A, Benincasa G, Crisci M, et al. Leukocyte Platelet-6. Rich Fibrin (L-PRF), a new bio membrane useful in tissue repair: basic science and literature review. Bio interface Res Appl Chem 2018;5:3635-43.

21 Crisci A, Crisci F, Crisci M. Second-generation platelet concentrates (L-PRF, A-PRF, i-PRF, i-PRF M, i-PRF+) in cutaneous wound surgery of the foot. Adv Res Foot Ankle 2019;2:111. https://doi.org/10.29011/ARFA-111.1000011

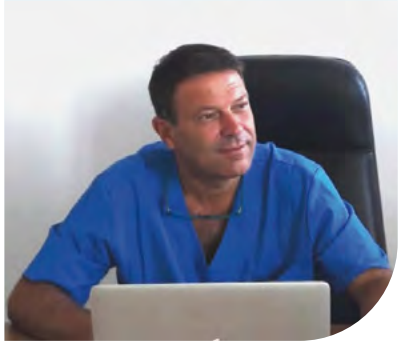
22 O'Connell SM, Hessler K, Darik H. Cascade Autologus System pletelet-rich fibrin in the treatment of chronic leg ulcers. Adv Wound Care (New Rochelle) 2012;1:52-5. https://doi.org/10.1089/wound.2011.0290

23 Crisci A, D'Adamo R, Crisci M. The second-generation platelet concentrates in the treatment of chronic osteomyelitis: one modern regenerative surgery. International Journal of Research - Granthaalayah 2020;8:112-22. https://doi.org/10.29121/granthaalayah.v8.i10.2020.1842

24 Crisci A, D'Adamo R, Crisci M. Clinical trial on solid 2nd generation platelet-concentrates in the management of the chronic osteomyelitis: a advanced regenerative surgeries. Preprints 2020;2020120093. https://doi.org/10.20944/preprints202012.0093.v1

CASO CLINICO

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia
2020;46:264-271; doi: 10.32050/0390-0134-236



Frattura periprotesica ipsilaterale di femore e di tibia associata a rottura della componente protesica femorale: case report

Ipsilateral periprostehic femoral and tibialis fracture associated with breakage of femoral prosthetic component: case report

Achille Pellegrino *(foto)*, Giuseppe Improda, Gaetano Pasquale Cervera, Adriano Santulli

UOC di Ortopedia e Traumatologia, Ospedale "S. G. Moscati", Aversa (CE)

Riassunto

Le fratture periprotesiche di ginocchio, ovvero soluzioni di continuo che si verificano entro quindici centimetri dalle componenti protesiche, rappresentano una causa emergente di revisione e la loro incidenza appare destinata ad aumentare ulteriormente nei prossimi anni, considerando il sempre più alto numero di artroprotesi impiantate. Gli Autori presentano un peculiare caso di frattura periprotesica ipsilaterale di femore e di tibia con rottura della componente protesica femorale, mai descritto in Letteratura, in paziente di sesso femminile di anni 71, sottoposta in precedenza ad impianto di protesi monocompartimentale di ginocchio e a due successive revisioni e trattata con impianto di una megaprotesi, ovvero di un sistema protesico segmentale da grandi resezioni.

Parole chiave: fratture periprotesiche, megaprotesi, artroplastica di ginocchio, ginocchio flottante

Summary

Periprosthetic knee fractures, or fractures that occur within fifteen centimeters from the prosthetic components, represent an emerging cause of revision and their incidence seems destined to further rincrease in the coming years, considering the ever-increasing number of implanted prostheses. The Authors present a peculiar case of ipsilateral periprosthetic fracture of femur and tibia with a rupture of the femoral prosthetic component, never described in Literature, in a 71-year-old female patient, previously undergoing a unicompartimental knee prosthesis implantation and two subsequent revisions and treated with implantation of a megaprosthesis, or a segmental prosthetic system with large resections.

Key words: *periprosthetic fractures, megaprothesis, total knee arthroplasty, floating knee*

Ricevuto: 3 maggio 2020
Accettato: 15 dicembre 2020

Corrispondenza
Achille Pellegrino
ASL Caserta, UOC di Ortopedia e Traumatologia, P.O. "S. Giuseppe Moscati", Aversa (CE)
E-mail: achpell@tin.it

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

Come citare questo articolo: Pellegrino A, Improda G, Cervera GP, et al. Frattura periprotesica ipsilaterale di femore e di tibia associata a rottura della componente protesica femorale: case report. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2020;46:264-271; https://doi.org/10.32050/0390-0134-236

© Copyright by Pacini Editore Srl

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Introduzione

Le fratture periprotesiche di ginocchio (*Total Knee Arthroplasty Periprosthetic Fracture* - TKAPF), ovvero soluzioni di continuo che si verificano entro quindici centimetri dalle componenti protesiche, rappresentano una causa emergente di revisione e la loro incidenza appare destinata ad aumentare ulteriormente nei prossimi anni, a causa del'invecchiamento della popolazione e del sempre più alto numero di protesi impiantate [1-3]. La sede più frequente è il femore distale (con incidenza va-

riabile tra lo 0-3%, al 2,5% dopo protesi primaria e al 38% post-revisione), seguito dalla rotula (0,05-6%) e infine dalla tibia prossimale (0,4-1,7%) [4-6].

Il fattore causale intrinseco principale, dunque, è l'incremento dell'età media della popolazione, in particolare di quella anziana già sottoposta a protesizzazione di ginocchio e caratterizzata da un aumentato rischio di caduta; altri fattori di rischio sono il sesso femminile, le malattie reumatiche, le malattie neurologiche, l'obesità, l'assunzione protratta di corticosteroidi, l'osteoporosi [4,5]. Tra i fattori estrinseci il *notching* femorale anteriore, l'impianto malposizionato, la mobilizzazione o il malallineamento delle componenti protesiche, lo *stress shielding*, l'osteolisi secondaria all'usura del polietilene, la frattura intraoperatoria non rilevata [6].

Per l'inquadramento di queste tipo di fratture sono stati proposti diverse classificazioni: per le fratture femorali una delle più utilizzate è quella di Rorabeck e Taylor [7] che considera la stabilità dell'impianto e la scomposizione della frattura, suddividendole in tre tipi (I-III). Su et al. [8], invece, hanno suggerito un sistema di classificazione basato sul rapporto tra la rima di frattura e la componente protesica femorale (Tipo I-III). Kim et al. [9], invece, hanno proposto una classificazione che tiene conto oltre della stabilità della protesi e della scomposizione della frattura, anche del bone-stock periprotesico, ripartendole in tre tipi (I-III) e il primo in due sottotipi (A e B). Per quanto riguarda le fratture tibiali un sistema utilizzato è quello suggerito da Felix et al. [10], che classifica le soluzione di continuo in quattro tipi (I-IV), ciascuno suddiviso in tre sottotipi (A, B, C) a seconda della sede anatomica e della stabilità dell'impianto protesico tibiale. Di recente è stata elaborata la *Unified Classification System* (UCS) [11]: essa, tiene conto della sede dell'impianto, dell'osso interessato, del tipo di frattura periprotesica e del *bone-stock*, inquadrando tutte le fratture, e quindi anche quelle di ginocchio, mediante un codice alfa-numerico (Fig. 1).

Il trattamento può essere raramente conservativo, nella maggior parte dei casi chirurgico: le opzioni prevedono l'osteosintesi con placca a stabilità angolare o con chiodo endomidollare retrogrado e la sostituzione protesica con impianti da revisione o da grandi resezioni (megaprotesi) [12,13]. È di fondamentale importanza, quindi, possedere un'ampia conoscenza dei "devices" ovvero dei mezzi di sintesi e degli impianti per consentire un miglior outcome e una ripresa funzionale precoce, in modo da limitare il più possibile l'elevato tasso di complicanze, tipico di questi eventi (25-75%) [6,13-15].

Il caso descritto mostra il trattamento di una frattura periprotesica femorale e tibiale ipsilaterale con rottura della componente protesica femorale. Questa lesione così grave e complessa del ginocchio non mai è stata riportata in Letteratura: un caso simile di frattura periprotesica ipsilaterale di femore distale e tibia prossimale, ma con le componenti protesiche integre, fu descritto nel 2006 da Jeong et al. [16].

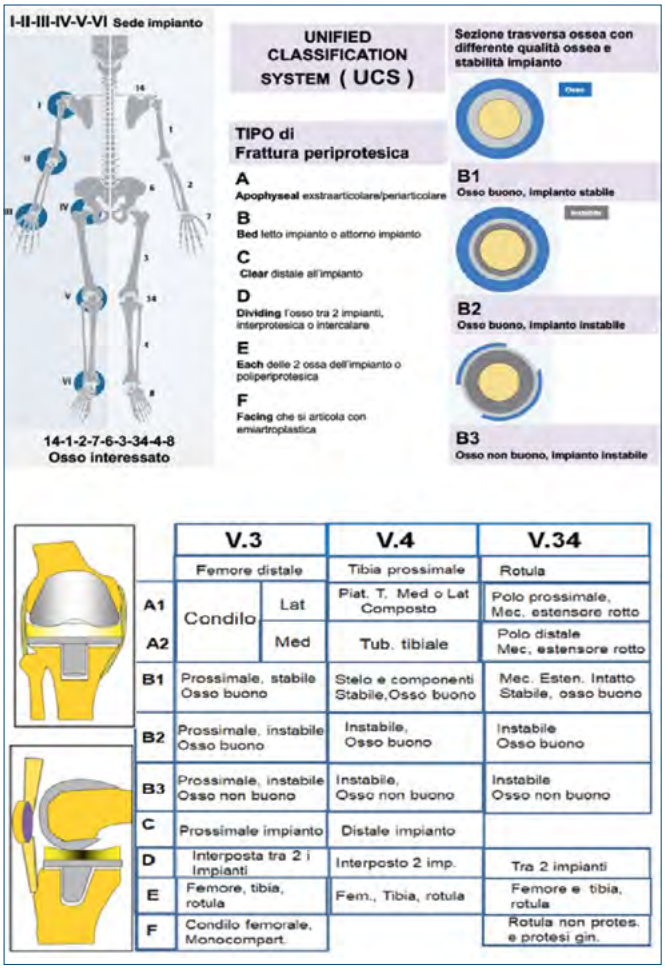


Figura 1. Unified Classification System.

Caso clinico

La paziente L.C. veniva sottoposta ad impianto di protesi mono-compartimentale mediale di ginocchio a sinistra nel 1995 all'età di 48 anni (Fig. 2A) e a due successive revisioni nel corso degli anni, la prima nel 2007 all'età di 60 anni (Fig. 2B) per degenerazione del comparto laterale non protesizzato, e la seconda nel 2014 all'età di 67 (Fig. 2C) per una riferita mobilizzazione asettica, tutte eseguite presso altre Strutture. Nel 2013 veniva protesizzato il ginocchio controlaterale (Fig. 2D). Nel Giugno del 2018 all'età di 71 anni a seguito di un evento traumatico riportava una doppia TKAPF, femorale (Tipo 3 secondo Rorabek e Taylor e

Figura 2. (A) Controllo radiografico p.-o. di impianto di protesi monocompartimentale di ginocchio sinistro 1995 – età di 48 anni; (B) controllo radiografico p.-o. di artroplastica di ginocchio sinistro 2007età 60 anni; (C) controllo radiografico p.-o. di revisione di ginocchio sinistro 2014 età 67; (D) controllo radiografico p.-o. di impianto di artroplastica di ginocchio controlaterale 2013 età 66 anni.

Tipo 3 secondo Kim) [7,9] e tibiale (Tipo 2B secondo Felix) [10] associate a rottura della componente protesica femorale. Durante la degenza la paziente veniva ulteriormente inquadrata: le soluzioni di continuo venivano classificate come fratture V34EB3 secondo la UCS [11] con rottura della componente protesica femorale (Fig. 3). L'esame anamnestico rilevava un trauma domestico accidentale a bassa energia

Figura 3. Quadro radiografico di P.S. Giugno 2018 età 71.

e le seguenti comorbidità: artrite reumatoide, osteoporosi di grado severo, diabete mellito tipo 2, insufficienza venosa, cardiopatia ipertensiva dilatativa con una FE al 32%, ipotiroidismo. Dopo aver praticato tutte le indagini (VES PCR D-dimero, esame del liquido sinoviale con conta dei globuli bianchi e conta differenziale dei polimorfonucleati ed esame colturale) che escludevano una mobilizzazione settica dell'impianto protesico e un accurato planning pre-operatorio, constatata la presenza di un grave difetto osseo combinato tipo F3-T2A secondo la Classificazione AORI descritta da Engh nel 1997 [17], a seguito delle precedenti revisioni, si optava per l'impianto di una megaprotesi. Punti considerati per la scelta del trattamento sono stati il grado di scomposizione della frattura, la sede delle rime di frattura, lo stato del bone-stock, il tipo di impianto, la rottura della componente protesica femorale nonché le condizioni generali della paziente.

Intra-operatoriamente, praticato accesso chirurgico pararotuleo mediale si eseguiva test per l'immunodosaggio di alfa-defensina su liquido sinoviale (Fig. 4) per confermare l'esclusione di un processo settico in atto. Si procedeva, poi, con accuratezza, tenuto conto della scarsa qualità dell'osso ospite, all'espianto delle componenti protesiche, femorale rotta e tibiale mobilizzata (Fig. 5). Dopo accurato *courettage*, per la presenza di un'abbondante metallosi (Fig. 6) a carico dei tessuti molli periprotesici, si armava il femore distale con cerchiaggio metallico preventivo. Si praticava, poi, resezione a livello femorale della regione distale e, con apposito strumentario, alesaggio e washout dei canali, femorale e tibiale. A questo punto si procedeva all'impianto di un sistema protesico segmentale da grandi resezioni, ovvero un sistema di revisione modulare e vincolato (a cerniera rotatoria), *Zimmer Segmental System* (ZSS) (Fig. 7): la componente protesica femorale

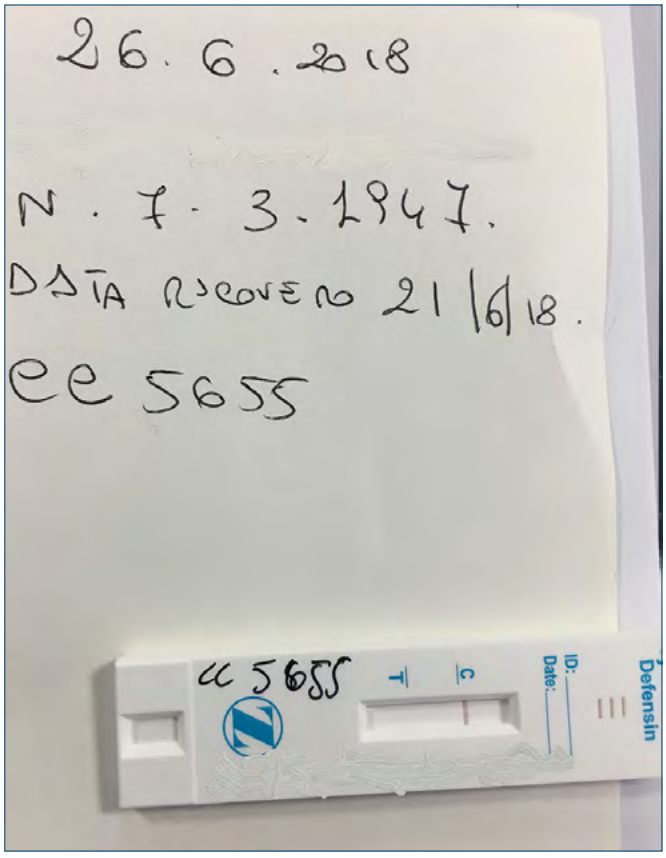


Figura 4. Test intra-operatorio per dosaggio della alfa-defensina.

Figura 5. Componenti protesiche rimosse.

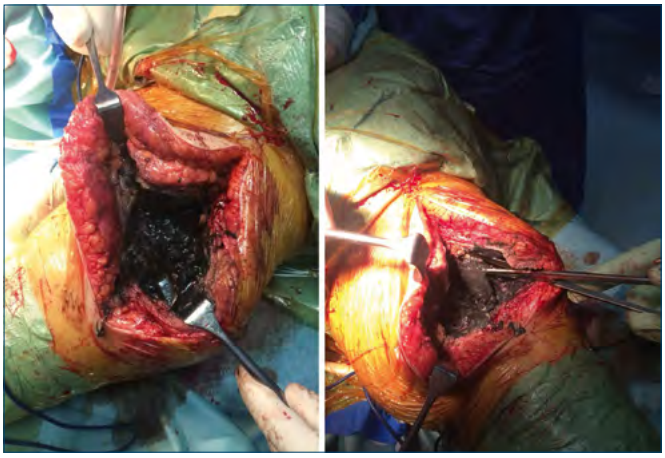


Figura 6. Presenza di metallosi dei tessuti molli periarticolari.

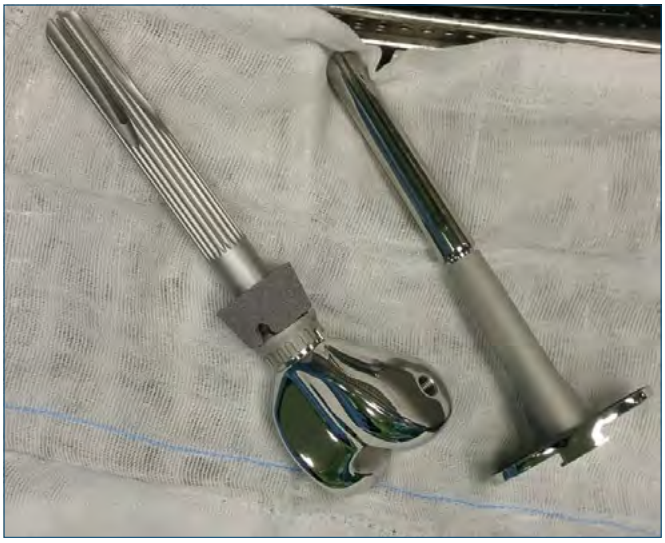


Figura 7. Impianto Zimmer Segmental System (Z.S.S.).

veniva ancorata prossimalmente all'interfaccia osso/protesi tramite un cono in metallo trabecolare, la componente tibiale veniva cementata, l'inserto in polietilene era a piatto rotante [18-20]. Tutti gli *step* chirurgici (Fig. 8), vale a dire la riduzione provvisoria della frattura, la resezione del terzo distale del femore, l'alesaggio dei canali femorali e tibiali, la misurazione della lunghezza degli steli (quest'ultima eseguita in modo da by-passare i siti di frattura di almeno due diametri corticali) e l'impianto della protesi venivano realizzati sotto controllo ampliscopico. Prima della sutura veniva somministrato acido tranexamico intra-articolare (2000 mg) e introdotto un drenaggio sottocutaneo in aspirazione (*redon*) e, successivamente, veniva confezionato un bendaggio compressivo. Nell'immediato post-operatorio

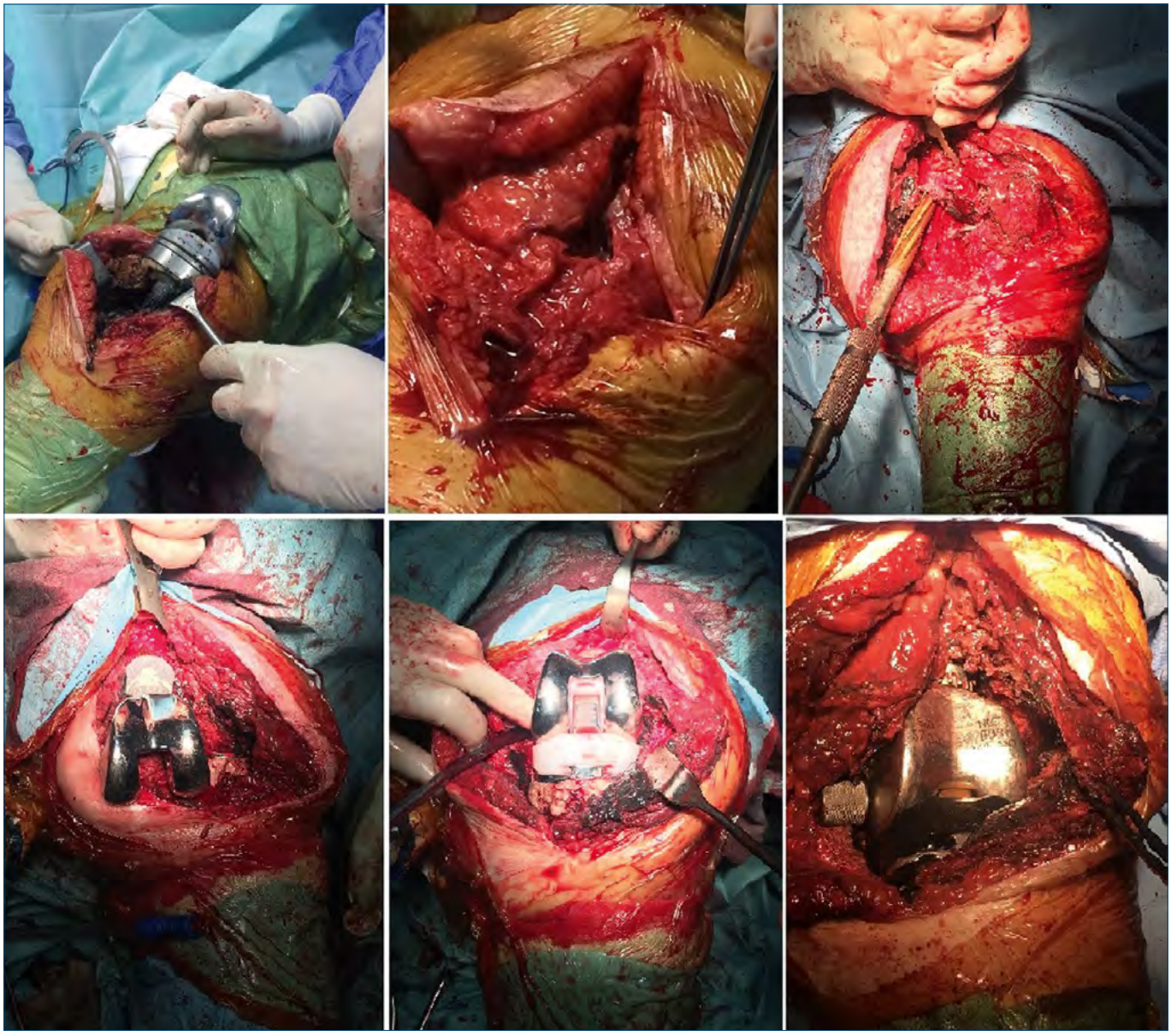


Figura 8. Fasi operatorie.

veniva effettuato un controllo radiografico nelle proiezioni standard (Fig. 9).
Alla paziente, subito profilassata con eparina a basso peso molecolare (BMP) al momento del ricovero, veniva somministrata teicoplanina 800 mg e.v. all'induzione dell'anestesia e successivamente teicoplanina 600 mg e.v. ogni 24 per tre giorni.
Alla rimozione del drenaggio dopo ventiquattro ore dall'intervento, veniva praticata cauta mobilizzazione con *Continuous Passive Motion* (CPM) (Fig. 10A). La concessione di carico cautelato con girello avveniva in ottava giornata al rientro in reparto (Fig. 10B), dato che in terza giornata la paziente veniva trasferita in Unità di Terapia Intensiva Coronarica (UTIC) per un episodio di microboembolia polmonare trattata con nuovi anticoagulanti orali (NAO) ovvero con inibitori diretti del fattore X attivato (rivaroxaban), e superata in breve tempo. La paziente veniva dimessa deambulante in girello e in discrete condizioni generali di salute.
Per la valutazione dei risultati veniva eseguito un follow-up clinico, utilizzando il *Knee Society Score*. L'esame clinico è stato corredato sempre da un follow-up radiogra-

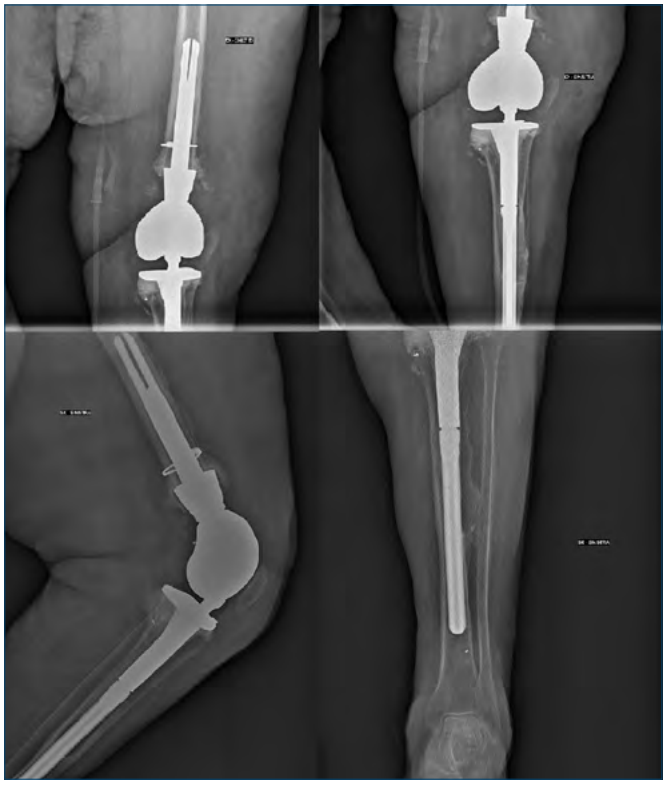


Figura 9. Controllo radiografico post-operatorio.

fico (Fig. 11A-D): le indagini strumentali mostravano una buona tenuta dell'impianto già a tre mesi, mentre il *Knee Society Score* a sei, dodici e a ventiquattro mesi risultava pari rispettivamente a 74, 77 e 78 punti con buon recupero del *Range Of Motion* (ROM) articolare e deambulazione autonoma.

Conclusioni

Le TKAPF a tutt'oggi, rappresentano una causa emergente di revisione [2,3,21,22]. Il loro *management* può presentare complicate e insidiose sfide ricostruttive dato che non solo le procedure chirurgiche sono tecnicamente complesse, ma i pazienti, il più delle volte, presentano diverse comorbidità, che possono provocare complicanze post-operatorie talora anche letali [23]. È stato dimostrato che il tasso di mortalità dopo chirurgia di revisione per fratture periprotesiche di ginocchio può arrivare fino al 50%.

Kuzyk et al. [24] ritengono che scopo principale del trattamento sia ripristinare l'allineamento, la rotazione e la stabilità del ginocchio, in modo da consentire precocemente la mobilizzazione articolare e la verticalizzazione del paziente e che bisogna tenere in considerazione per la scelta dell'impianto il tipo di frattura, il *bone-stock* e l'integrità capsulo-legamentosa. Il trattamento è, comunque, ancora

Figura 10. (A) Mobilizzazione post-operatoria con CPM (Continuous Passive Motion); (B) Deambulazione assistita con girello in ottava giornata.

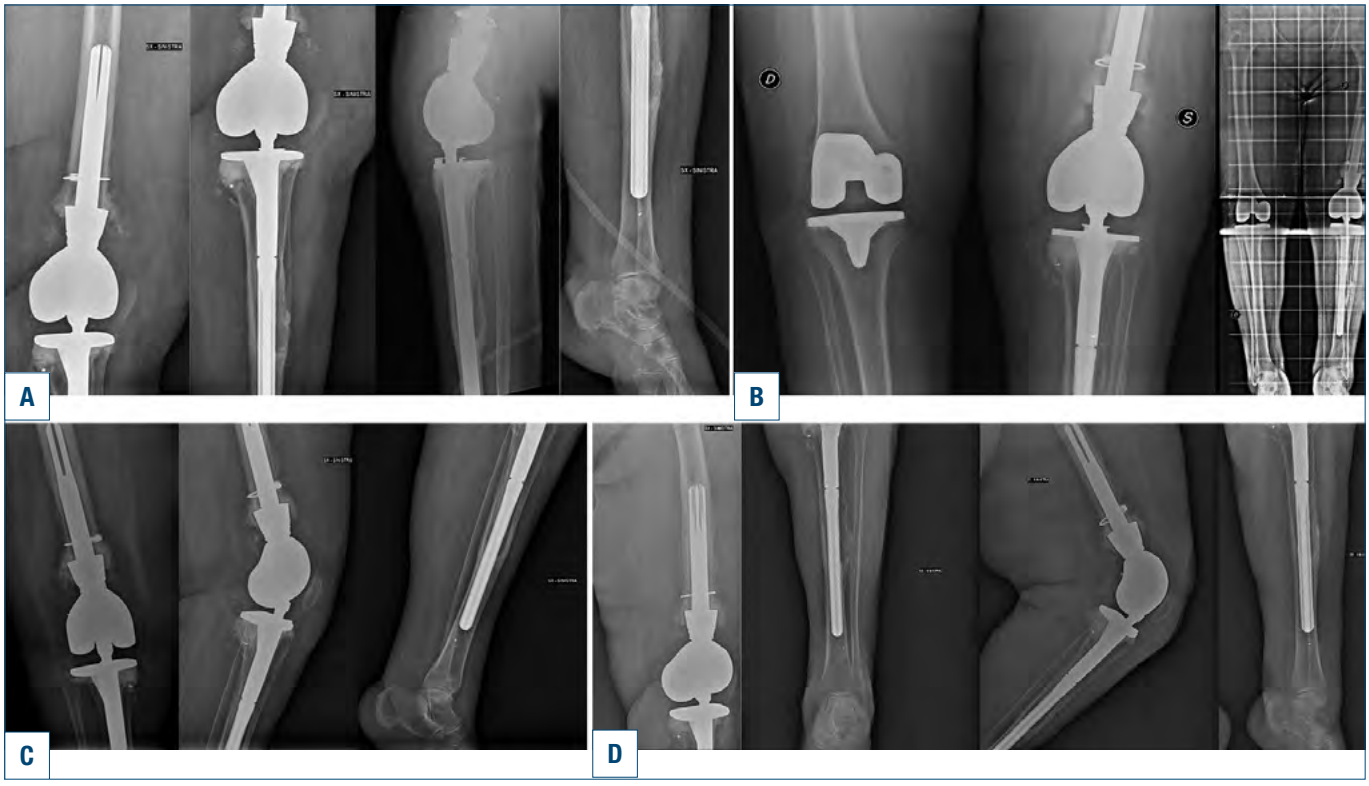


Figura 11. A) Follow-up radiografico a 3 mesi; (B) a 6 mesi; (C) a 12 mesi; (D) a 24 mesi.

dibattuto: Meluzio et al. [25] in una recente *review* ipotizzano che l'uso di protesi tumorali rappresenterebbe una valida opzione di trattamento volta al rapido recupero della funzionalità del ginocchio, alla riduzione dell'allettamento dei pazienti e dei tempi di degenza ospedaliera. Gli Autori rilevano che fino ad oggi non esiste un algoritmo diagnostico-terapeutico che possa mettere in relazione il tipo di frattura con la scelta di un impianto megaprotesico ed inoltre non vi sono studi che mostrano risultati a lungo termine per questi tipi di protesi in pazienti non oncologici. Ciononostante, riteniamo che le megaprotesi possano restituire al paziente una propria autonomia garantendo un completo recupero funzionale. Tali impianti, infatti, inizialmente utilizzati per il trattamento di gravi patologie oncologiche, dove è necessario sostituire anche parti di osso resecato, vengono attualmente impiegati anche nel trattamento di patologie con grosse perdite di sostanza ossea conseguenti ad eventi traumatici o a mobilizzazione protesiche.

Nel caso de quo abbiamo ritenuto l'impianto di una protesi da grandi resezioni una corretta e valida opzione chirurgica, poiché era necessario sopperire alla grossa perdita di sostanza ossea sia a livello femorale che tibiale, provocata verosimilmente dalle precedenti revisioni. Il sistema protesico utilizzato modulare e vincolato, a cerniera rotatoria, con steli lunghi ha consentito un'immediata mobilizzazione passiva prima e attiva poi e un carico precoce, assicurando alla paziente il ritorno a compiere gli atti quotidiani della vita antecedente l'evento traumatico.

Bibliografia

1 National Center for Health Statistics: National Hospital Discharge Survey, 2010. Public-use data file (ftp://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHS/Datasets/NHDS/nhds10/) and documentation (ftp://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHS/Dataset_Documentation/NHDS/NHDS_2010_Documentation.pdf). Hyattsville, MD, US Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. 2012. Accessed May 17, 2017.

2 Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH, et al. Insall Award Paper. Why are total knee arthroplasties failing today? Clin Orthop Relat Res 2002;(404):7-13. https://doi.org/10.1097/00003086-200211000-00003

3 Sharkey PF, Lichstein PM, Shen C, et al. Why are total knee arthroplasties failing today - has anything changed after 10 years? J Arthroplasty 2014;29:1774-8. https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.07.024

4 Douglas AD. Periprosthetic fractures following total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 2001;83:120-30.

5 McGraw P, Kumar A. Periprosthetic fractures of the femur after total knee arthroplasty. J Orthop Traumatol 2010;11:135-41.

6 Della Rocca GJ. Periprosthetic fractures about the knee - an overview. J Knee Surg 2013;26:3-7. https://doi.org/10.1055/s-0033-1333900

7 Rorabeck CH, Taylor JW. Periprosthetic fractures of the femur complicating total knee arthroplasty. Orthop Clin North Am 1999;30:265-77.

8 Su ET, DeWal H, Di Cesare PE. Periprosthetic femoral fractures above total knee replacements. J Am Acad Orthop Surg 2004;12:12-20.

9 Kim KI, Egol KA, Hozack WJ, et al. Periprosthetic fractures after total knee arthroplasties. Clin Orthop Relat Res 2006;446:167-75. https://doi.org/10.1097/01.blo.0000214417.29335.19

10 Felix NA, Stuart MJ, Hanssen AD. Periprosthetic fractures of the tibia associated with total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 1997;345:113-24.

11 No authors listed. Unified Classification System for Periprosthetic Fractures (U.C.P.F.), J Orthop Trauma 2018;32 Suppl 1:S141-S144. https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001068

12 Sarmah SS, Patel S, Reading G, et al. Periprosthetic fractures around total knee arthroplasty. Ann R Coll Surg Engl 2012;94:302-7. https://doi.org/10.1308/003588412X13171221592537

13 Rayan F, Konan S, Haddad FS. A review of periprosthetic fractures around total knee arthroplasties. Current Orthopaedics 2008;22:52-61. https://doi.org/10.1016/j.cuor.2007.12.001

14 Goldberg VM, Figgie MP, Figgie HE 3rd, et al. The results of revision total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 1988;226:86-92.

15 Herrera DA, Kregor PJ, Cole PA, et al. Treatment of acute distal femur fractures above a total knee arthroplasty: systematic review of 415 cases (1981-2006). Acta Orthop 2008;79:22-7.

16 Jeong GK, Pettrone SK, Liporace FA, et al. "Floating Total Knee": ipsilateral periprosthetic fractures of the distal femur and proximal tibia after total knee arthroplasty. J Arthroplasty 2006;21:138-40. https://doi.org/10.1016/j.arth.2004.10.017

17 Engh GA, Ammeen DJ. Classification and preoperative radiographic evaluation: knee. Orthop Clin North Am 1998;29:205-17.

18 Ruder JA, Hart GP, Kneisl JS, et al. Predictors of functional recovery following periprosthetic distal femur fractures. J Arthroplasty 2017,32:1571-5. https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.12.013

19 Hettwer WH, Horstmann PF, Bechmann Hovgaard T, et al. Low infection rate after tumor hip arthroplasty for metastatic bone disease in a cohort treated with extended antibiotic prophylaxis. Adv Orthop 2015;2015:428986. https://doi.org/10.1155/2015/428986

20 Naik AA, Lietman SA. Complications with long cemented stems in proximal femoral replacement. Orthopedics 2016,39:423-9. https://doi.org/10.3928/01477447-20160404-04

21 Hoffmann MF, Jones CB, Sietsema DL, et al. Outcome of periprosthetic distal femoral fractures following knee arthroplasty. Injury 2012,43:1084-9.

22 Bono JV, Scott RD. Revision total knee arthroplasty. 1st ed. New-York: Springer-Verlag 2005.

23 Zuurmond RG, Van Wijhe W, Van Raay JJ, et al. High incidence of complications and poor clinical outcome in the operative treatment of periprosthetic femoral fractures: an analysis of 71 cases. Injury 2010,41:629-33. https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.01.102

24 Kuzyk PRT, Watts E. Revision total knee arthroplasty for the management of periprosthetic fractures. J Am Acad Orthop Surg 2017;25:624-33. https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-15-00680

25 Meluzio MC, Oliva MS, Minutillo F, et al. The use of knee mega-prosthesis for the management of distal femoral fractures: a systematic review. Injury 2020;51 Suppl 3:S17-S22. https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.08.011

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia
2020;46:272-281; doi: 10.32050/0390-0134-297

Il paladino Augusto Pellegrini: paternità italiane da difendere!

Per rivendicare a favore degli italiani le priorità che a loro spettavano non esitava a mettersi in prima linea, quasi contravvenendo al suo abituale modo di agire. Prendeva la parola in congressi o in accademie; scriveva apposite memorie, chiedendone la pubblicazione; inseriva l'argomento persino nel suo *curriculum vitae*, come fosse un requisito – per non dire un attestato – della sua formazione professionale. Lo fece per gli altri, soprattutto, e anche per sé stesso.

Il suo impegno in tal senso non risultò vano. Se avesse seguito la strada del silenzio e della noncuranza, il suo amico Giuliano Vanghetti non avrebbe probabilmente ricevuto tutta la gloria che meritava per l'invenzione delle protesi cinematiche. Mentre lui, Augusto Pellegrini, avrebbe per sempre lasciato al solo tedesco Alfred Stieda l'eponimo della sindrome caratterizzata dalla calcificazione del legamento collaterale mediale del ginocchio, passata alla storia come *Malattia di Pellegrini-Stieda*.

Storie ordinarie di paternità sottratte, contese, a volte restituite. Due tra le tante che hanno visto l'ortopedia italiana, nei secoli, confrontarsi e dibattere con quelle straniere. Storie dietro le quali si scoprono spesso personaggi straordinari, i cui meriti vanno al di là di attribuzioni legittime, e anzi a volte le relegano a una importanza marginale. Augusto Pellegrini, umile e valoroso chirurgo della prima metà del Novecento, fu uno di questi.

Augusto Pellegrini (1877-1958): il chirurgo che si intendeva di protesi cinematiche e di ossificazioni legamentose.

Ricevuto e accettato: 15 luglio 2020

Corrispondenza
Nunzio Spina
via Cioci 50, 62100 Macerata
Tel. +39 0733 30827
E-mail: nunziospina6@gmail.com

Conflitto di interessi
L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Spina N. Il paladino Augusto Pellegrini: paternità italiane da difendere! Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2020;46:272-281; https://doi.org/10.32050/0390-0134-297

© Copyright by Pacini Editore Srl

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Gloria alle protesi cinematiche nell'Ospedale militare di Chiari

Un chirurgo di provincia, nel senso più genuino e più rispettoso del termine. Perché in provincia era nato, a Fucecchio, nel Valdarno Inferiore, il 26 giugno del 1877; e perché in provincia svolse, praticamente per intero, la sua attività professionale, dirigendo gli ospedali di Città di Castello in Umbria, di Marradi in Toscana, di Chiari in Lombardia. Sembrava proprio che si sentisse a suo agio in questi posti, a debita distanza dalle città capoluogo, lui che poteva comunque vantare il ruolo di insegnamento di *Medicina operatoria* a Firenze e poi un incarico di direttore della *Clinica chirurgica* di Perugia, dove avrebbe messo radici se solo avesse ceduto alle lusinghe degli amministratori locali. Per non parlare poi del primo posto *ex aequo* ottenuto nei concorsi per *Primario chirurgo* a Brescia, a Cremona e a Cagliari, che però servirono solo – suo buongrado – ad abbellire il proprio elenco di titoli.

Chiari, comune della Bassa Bresciana quasi al confine con la provincia di Bergamo, diventò il teatro principale delle sue piccole grandi imprese. Un periodo lungo quarant'anni, nel corso del quale Augusto Pellegrini fece dell'*Ospedale "Mellino Mellini"* un centro chirurgico di prim'ordine, che attirava pazienti da una vasta area del circondario, capoluoghi di provincia compresi.

Inaugurato nel 1714, grazie alla munificenza del nobile Mellino Mellini, il nosocomio clarense era stato appena ricostruito ex novo quando Pellegrini ne assunse la direzione, nel dicembre del 1913. Riorganizzò personale e servizi, ma presto si trovò investito dalla emergenza della Prima guerra mondiale, per la quale ogni struttura sanitaria, anche lontana dalla linea del fronte, fu costretta a modificare la sua fisionomia e a raddoppiare la propria attività. L'ospedale di Chiari, che era risorto con una grande struttura a padiglioni, ebbe la possibilità di cederne uno alla Sanità militare, facendone un *Ospedale di Riserva*, e un altro alla Croce Rossa Italiana, che se ne servì come *Ospedale territoriale*, per una disponibilità complessiva di 250 posti letto. Al capitano medico Pellegrini (presto promosso maggiore) fu affidato il comando dell'uno e dell'altro.

La modernità degli impianti e l'isolamento di ogni padiglione fornivano, più che in tante altre sedi, condizioni favorevoli alla cura dei militari malati e feriti reduci dal fronte, senza peraltro intralciare l'assistenza dei civili, comunque garantita. L'ubicazione della locale stazione ferroviaria lungo la linea principale Milano-Venezia rendeva particolarmente agevole la raccolta dei pazienti dai treni-ospedale, e ben presto si sentì l'esigenza di adibire a luogo di ricovero altri ospedali nelle vicinanze (a Coccaglio, a Castrezzato) o anche edifici di altra natura (un convento, un orfanatrofio). Consapevole di questo importante ruolo assunto dal suo nuovo ospedale, Pellegrini si impegnò con tutte le forze per offrire un servizio di qualità, orientato più che altro al trattamento delle ferite di guerra. Venne anche mobilitato in prima linea, nel 1917, presso l'*Ospedale da campo* di Plava, nel Medio Isonzo (installato addirittura in una caverna), da dove poi passò a dirigere il reparto chirurgico dell'*Ospedale Contumaciale* di Udine. Esperienza breve ma intensa, che lo fece rientrare a Chiari con maggior fiducia in sé stesso, non foss'altro per essere scampato miracolosamente alla morte nella Ritirata di Caporetto.

In divisa da ufficiale medico della Croce Rossa Italiana, Pellegrini fu impegnato nella Prima guerra mondiale, sia al fronte che nelle retrovie.

L'ortopedia e la traumatologia, verso cui aveva mostrato simpatie già dai primi anni della carriera di chirurgo generale, guadagnarono così un posto di preminenza nei suoi interessi e nella sua pratica attività quotidiana. E tra le tante problematiche scaturite dall'evento bellico, Pellegrini fu colpito soprattutto da quella dei mutilati agli arti, ai quali solo una protesi ben congegnata e funzionale poteva ridare loro una certa capacità nella vita di relazione.

Ecco allora affiancarsi la figura di Giuliano Vanghetti, colui che avrebbe cominciato ad agitare il suo animo con i primi sussulti di rivendicazioni "patriottiche". Pellegrini conosceva bene Vanghetti, un modesto medico condotto di Empoli (pochi chilometri da Fucecchio), che amava industriarsi a fabbricare siringhe, cateteri e cannule, più che stare a contatto del malato; e che un bel giorno – facendo esperimenti sulle galline nella sua casa di campagna – escogitò

la protesi cinematica, cioè la protesi artificiale che, ancorandosi in vario modo ai tendini recisi di un arto amputato, era in grado di eseguire movimenti elementari, comandati dalla contrazione volontaria dei muscoli residui.
In quel mare di diffidenza che si era creato attorno a questa invenzione – peraltro alimentata dal fatto che, non essendo chirurgo, Vanghetti non aveva potuto sperimentarla personalmente sull'uomo – Pellegrini era stato tra i pochi a restarne positivamente suggestionato, già nei primi tempi dopo la laurea, e a credere nella sua reale utilità pratica. Quando il prof. Antonio Ceci, direttore della *Clinica chirurgica* di Pisa, l'aveva per primo messa in pratica, allestendo un'ansa tendinea sul moncone di braccio di un operaio (era il 2 dicembre del 1900), il giovane Augusto si trovava ancora nel mezzo del cammino del corso di laurea. Ma prima che la Grande Guerra portasse il suo ingente contributo di amputati, aveva anche lui avuto modo di verificare, nelle sue prime esperienze da primario chirurgo, la bontà del nuovo metodo.
Nel momento in cui lo stabilimento di Chiari venne parzialmente trasformato in ospedale militare, Pellegrini non trovò di meglio che invitare Giuliano Vanghetti a raggiungerlo, affidandogli l'incarico di organizzare e dirigere un reparto adibito proprio all'applicazione delle protesi cinematiche secondo la sua idea. Un gesto di grande riconoscenza verso il collega più anziano (di sedici anni), al quale veniva così offerta l'opportunità di avvalersi di risorse ben più adeguate di quanto potesse averne a disposizione nel suo romito laboratorio domestico. La divisa di capitano medico della Croce Rossa che Vanghetti si ritrovò addosso diede ancora più dignità al proprio nuovo ruolo.
Dagli *ospedali da campo* o *di tappa* ne arrivavano già a centinaia di soldati amputati agli arti; altri restavano in attesa di sottoporsi all'inevitabile mutilazione. Era soprattutto sui monconi degli arti superiori che si sentiva la necessità di allestire chirurgicamente i cosiddetti "motori plastici" (lembi tendinei di varia forma) ai quali agganciare una sorta di laccio per trasmettere il movimento a una protesi artificiale. Pellegrini faceva la sua parte in sala operatoria; in officina, un abile artigiano di Brescia, tale Alessandro Zerlini, confezionava protesi secondo i meccanismi richiesti. Collaborando da una parte e dall'altra, Vanghetti aveva il compito di coordinare e di indirizzare tutto verso il miglior risultato funzionale possibile.
Il reparto di "*Plastica cinematica*" (questa l'intestazione che gli venne data) costituì davvero un raro esempio di modernità e di efficienza nel campo della chirurgia di guerra, tanto da meritarsi la visita e gli apprezzamenti di varie delegazioni medico-militari straniere: francese, inglese, americana. Nell'ottobre del 1919 (meno di un anno dopo l'armistizio di Villa Giusti che avrebbe posto fine alle ostilità), Pellegrini venne inoltre incaricato dalla CRI di recarsi

Uno dei tanti militari amputati all'arto superiore, ai quali venne applicata la protesi cinematica, ancorata ai *motori plastici* del moncone.

a Parigi (presso la *Société de Chirurgie de Paris*), per diffondere le proprie moderne conoscenze, sotto l'etichetta nazionalistica di *Riforma Italiana delle mutilazioni*. E dire che erano stati proprio certi ambienti della nostra sanità militare a manifestare la maggiore diffidenza sulla bontà del nuovo metodo. La direzione della CRI di Milano, addirittura, aveva in molti casi disposto che i feriti di sua competenza non venissero ricoverati a Chiari, o da là fossero prontamente trasferiti in altri presìdi.
Per nulla scoraggiato dai pareri altrui, Pellegrini si distinse comunque tra i più convinti cultori e utilizzatori del metodo di Vanghetti; e ne fu sicuramente il più strenuo difensore della paternità, lasciata per lungo tempo alla mercé di appropriazioni indebite, soprattutto all'estero. Onori e meriti, del resto, esaltavano più facilmente il chirurgo di turno, in grado di trasferire sull'uomo ciò che era stato solo sperimentato sulle galline. Il tedesco Ernst Ferdinand Sauerbruch, per esempio, proprio in quegli anni di guerra, aveva maturato sull'altro fronte una casistica spaventosa di amputazioni, impiegando per l'appunto la tecnica della *cinematizzazione* dei monconi. Gli ottimi risultati raggiunti ebbero una tale risonanza che si parlò di "*metodo di*

Sauerbruch" o di "*mani artificiali di Sauerbruch*", tralasciando del tutto il contributo – per non dire il modello originale – italiano.
Ogni occasione e ogni mezzo erano buoni per restituire a Vanghetti, da parte sua remissivo per indole a qualsiasi tipo di confronto (tra l'altro non volle mai brevettare la sua invenzione), ciò che gli spettava. Pellegrini ne perorò la causa, presentando l'esperienza del *Mellini* non appena ci fu la possibilità di riprendere l'attività scientifica; parlò all'Accademia di Medicina di Torino, al congresso nazionale di ortopedia a Milano, a quello di chirurgia a Trieste. Nel suo *curriculun vitae*, inoltre, cominciò ad inserire una appendice dal titolo "*Rivendicazioni di priorità ad Italiani*", dove quella relativa alle plastiche cinematiche risultava la più importante.
E poi c'erano le pubblicazioni. Allo specifico argomento ne dedicò ben ventisei. Tra queste è compresa anche una monografia, dal titolo "*Il primo trentennio dell'amputazione cinematica*", che vinse un premio messo in palio a Venezia nel 1926, al congresso nazionale della *Società Italiana di Ortopedia*. Un volume di 195 pagine, corredato da 254 tra disegni e fotografie, che risultò una vera e propria consacrazione dell'idea vanghettiana e dei risultati che aveva permesso di ottenere. L'autore non perse occasione per definire l'amputazione cinematica come "*una gloria della moderna chirurgia italiana, fiorita sotto il bel cielo toscano*". Ci furono applausi e riconoscimenti unanimi per lui, in occasione della consegna del premio per mano del maestro Vittorio Putti, nella edizione successiva del congresso al Rizzoli di Bologna; un cerimoniale che legittimava in qualche modo l'appartenenza alla *Società*, pur non essendo Pellegrini uno specialista ortopedico.

Giuliano Vanghetti (a sinistra) e Augusto Pellegrini: un binomio professionale che rese famoso il reparto militare dell'ospedale di Chiari, in provincia di Brescia.

Una ossificazione del ginocchio scoperta e dimenticata per anni

Si accanì molto meno per difendere la priorità che gli apparteneva, cioè la descrizione della *ossificazione del legamento collaterale interno del ginocchio*. Anche stavolta risuonò la sua voce rivendicatrice, ma qui fu piuttosto un autore straniero – come vedremo – a rendergli giustizia, sgombrando il campo da ogni sospetto di imparzialità.
Era il 1905 quando il giovane Augusto diede alla stampa la sua prima comunicazione sul tema. Si era laureato appena due anni prima, a Firenze, e là ancora si trovava, assistente nella *Clinica chirurgica* diretta dal prof. Enrico Burci (nome che peraltro avrebbe trovato posto nell'elenco dei presidenti della *Società Italiana di Ortopedia*). Tra studi su malattie vascolari, anomalie dell'apparato urogenitale e complicanze di appendicite, Pellegrini si fece incuriosire da un reperto radiografico riscontrato nel ginocchio di un bracciante di 36 anni, caduto cinque mesi prima da una altezza di due metri. Notò che lungo il decorso del legamento collaterale interno era presente una calcificazione che ne riproduceva la forma. Seguì il caso fino all'atto operatorio e all'esame istologico del pezzo asportato, quindi pensò bene di renderlo noto pubblicamente.
"*Ossificazione traumatica del legamento collaterale tibiale dell'articolazione del ginocchio sinistro*", questo il titolo della "*memoria originale*" che in quell'anno trovò spazio sulle pagine de "*La Clinica Moderna*", periodico edito proprio a Firenze. "*L'ossificazione che ho avuto l'opportunità di studiare…* – scriveva Pellegrini nella introduzione – *si è sviluppata in seguito ad un traumatismo: essa presenta molta somiglianza colle ossificazioni muscolari traumatiche… Ma mentre queste sono conosciute e studiate da tempo… così non può dirsi delle ossificazioni primitive dei legamenti, giacché l'osservazione presente, se le mie ricerche bibliografiche sono complete (come spero), sareb-*

be la prima il cui sviluppo sia stato posto in rapporto sicuro e diretto con un trauma".
Il paziente presentava una tumefazione "*della grossezza di un piccolo uovo di piccione*" e di forma allungata; non dolente, essa tuttavia ostacolava sempre più la deambulazione, e soprattutto l'attività lavorativa, che era più precisamente quella di *sterratore* (eseguiva opere di scavo). Questa fu la motivazione che giustificò l'intervento chirurgico, atto praticato dal prof. Burci, e che permise a Pellegrini di ricavare elementi patogenetici in più, grazie a un successivo esame macroscopico e microscopico.
Che fosse perfettamente capace di condurre indagini di questo tipo non c'erano dubbi. Da studente era stato per un anno allievo interno nel *Laboratorio di Patologia chirurgica* e per due nell'*Istituto di Anatomia umana normale* diretto dal celebre prof. Giulio Chiarugi; mentre da neolaureato continuava a frequentare l'*Istituto di Anatomia patologica* dell'altrettanto famoso prof. Guido Banti, familiarizzando ancor più con preparati istologici e microscopio. Solida preparazione di base, quindi, per la sua inclinazione chirurgica; che in quel caso lo autorizzava a formulare la teoria secondo la quale, nella genesi della ossificazione, si possono contemplare due meccanismi conseguenti al trauma: una irritazione del periostio che si trova in corrispondenza della inserzione femorale del legamento e, soprattutto, un processo di metaplasia ossea del legamento stesso.
Di lavori scientifici ne aveva già prodotti una decina, spaziando tra variazioni anatomiche delle arterie succlavia e ascellare, sieroreazione nelle malattie tubercolari, ematometra ed ematosalpinge. Insomma, la calcificazione del legamento del ginocchio era solo uno dei tanti suoi oggetti di studio. Dirottata subito l'attenzione verso altri argomenti (tumori maligni del rene, cisti congenite del collo), su quella osservazione non tornò più per un po' di tempo. E probabilmente non ci sarebbe più tornato, se non fosse venuto a conoscenza del fatto che a quel quadro patologico da lui descritto era stato affiancato il nome di un autore tedesco. Nel frattempo, però, erano trascorsi più di vent'anni; e quindi vale la pena riprendere il discorso più avanti.

Nella *Clinica chirurgica* di Firenze, Pellegrini era ufficialmente entrato il giorno dopo la laurea, conseguita l'8 luglio 1903. Vi rimase esattamente tre anni, occupandosi delle più svariate mansioni, da laboratorista ad anatomopatologo, da anestesista a medico di corsia. Fu invitato a interessarsi anche della redazione della rivista prima citata, "*La Clinica moderna*". Assistette a più di 2500 interventi chirurgici, e il prof. Burci volentieri gliene affidò un certo numero come primo operatore. Fu un tirocinio quanto mai proficuo, anche perché in ospedale vi alloggiava, e le notti le trascorreva spesso in piedi, chiamato per le urgenze dai reparti o dal Pronto Soccorso.

Nel 1906, a 29 anni, era già in grado di assumere un incarico da *primario*. Si trasferì in Umbria, a Città di Castello, ma fece appena in tempo a guadagnare le prime dimostrazioni di stima dalla gente del luogo che già dopo due mesi cambiò sede. Aveva vinto un concorso per *Medico e Chirurgo primario e Direttore sanitario* all'ospedale di Marradi, paesino arroccato sul versante romagnolo dell'Appennino Tosco-Emiliano, facente parte comunque della provincia di Firenze. Qui la permanenza fu decisamente più duratura, di sette anni; ebbe così tutto il tempo di dare un volto nuovo a quel piccolo e fatiscente nosocomio che aveva trovato al suo arrivo, rinnovandolo nell'igiene, nelle attrezzature e soprattutto nel livello di assistenza. Marradi – come Chiari qualche anno dopo – divenne un centro che richiamò malati da un ampio territorio, a dispetto della sua defilata posizione geografica. Tanto che il Consiglio comunale, a un certo punto, si sentì in dovere di accordargli un compenso straordinario.
Questa sistemazione, tra l'altro, gli offriva l'opportunità della relativa vicinanza con Firenze e col suo ambiente universitario. Tornò a frequentare le varie *Cliniche*, compreso

Una delle prime immagini radiografiche utilizzate da Pellegrini per rappresentare la "*ossificazione traumatica del legamento collaterale tibiale dell'articolazione del ginocchio*".

il reparto di *Maternità,* visto che nel suo ospedale doveva provvedere anche alla nascita dei bambini. Stimolato dallo studio, concorse per la libera docenza in *Medicina operatoria*, che ottenne nel 1910, presso il *Reale Istituto di Studi Superiori*; il prof. Burci, dopo avergli affidato il compito di seguire gli studenti negli esercizi pratici, lo incaricò di tenere un corso ufficiale di insegnamento.

Il suo ingresso in campo accademico, in una sede importante come Firenze, non poteva passare inosservato. Nel 1913 la Facoltà Medica dell'Università di Perugia lo chiamò a sostituire provvisoriamente il titolare dell'insegnamento di *Clinica chirurgica*; e quasi contemporaneamente gli venne concesso analogo mandato nel ruolo di *primario* dell'unico servizio di chirurgia dell'*Ospedale Civile*. A furia di rinnovargli questi incarichi, lo avrebbero prima o poi trattenuto nel capoluogo umbro, ma anche stavolta Pellegrini preferì il posto sicuro al precariato, la riservata vita di provincia alle luci della città. L'esito di un concorso per *Direttore e Chirurgo Primario* dello *Spedale Mellini di Chiari* lo vide al primo posto assoluto. Non ci pensò due volte a cambiare nuovamente rotta, forse non immaginando che proprio in terra bresciana avrebbe messo radici per sempre.

Padiglioni dell'*Ospedale "Mellino Mellini"* di Chiari. Pellegrini lo guidò, in qualità di direttore sanitario e primario chirurgo, per circa quarant'anni.

Della lunga esperienza di Chiari, che ebbe inizio nel 1913, e delle imprese che riuscì a compiervi, sappiamo già. Quelle relative alla Grande Guerra furono forse le più eclatanti, ma non le sole. Diede infatti ben altre prove di capacità professionali, mostrando sempre una certa intraprendenza nel volere adeguarsi al progresso scientifico, se non a precorrere i tempi. Fu tra i primi, ad esempio, a esaltare i vantaggi pratici della disinfezione delle mani con solo alcool, o a utilizzare la paraffina come medicazione negli innesti cutanei; sicuramente il primo in Italia ad adottare l'esame radiologico senza preparazione (cosiddetto *in bianco*) nei casi di addome acuto, per molti dei quali sosteneva l'utilità dell'intervento chirurgico in urgenza.

In un'epoca in cui si affermavano già le varie discipline chirurgiche specialistiche, Pellegrini rappresentava ancora il modello di chirurgo generale capace di affrontare le patologie di quasi tutti gli apparati: praticava gastroenterostomie, resezioni del fegato, toracoplastiche e interventi per gravidanze extra-uterine, con la stessa destrezza con la quale allestiva monconi d'amputazione. Del resto, in una sede di provincia come quella, non poteva permettersi il lusso di fare altrimenti. I risultati dovevano essere buoni, se è vero che l'affluenza di malati faceva registrare numeri ragguardevoli, e se, per andare incontro alle richieste, gli vennero messe a disposizione anche le sale operatorie degli ospedali più piccoli della zona, a Palazzolo sull'Oglio, ad Adro, a Iseo, a Rovato.

Operatore instancabile, dunque; che tuttavia non rinunciava alla sua vocazione per le indagini cliniche. Gli studi sulle *angiectasie a corona toraco-basilari* nella cirrosi epatica o sulla invaginazione intestinale come complicanza della gastroenterostomia (solo due tra i tanti) ebbero l'onore di essere citati dagli autori che se ne occuparono in seguito. Il suo spirito di osservazione lo portò addirittura a svelare casi di Sodoku, una rara malattia infettiva caratterizzata da esantema e febbre, trasmessa dal morso di topo.

La Prima guerra mondiale rappresentò senz'altro un momento di esaltazione per lui e per il suo ospedale. Ma al di là delle protesi cinematiche, che procurarono alla cittadina di Chiari una straordinaria notorietà anche all'estero, c'erano altre opportunità di progresso da cogliere. Per esempio quella della *Scuola Infermiere Volontarie della CRI*, istituita dallo stesso Pellegrini nel 1914, proprio per la impellente necessità di reclutare personale di assistenza ai militari. A conflitto terminato, pensò bene di tenerla in vita e di restarne a capo, affinché la sua opera umanitaria si potesse trasferire anche in ambito civile. Fu proprio in questa scuola che conobbe, nel 1916, la donna della sua vita, presa in sposa l'anno dopo.

Altro spunto offerto dall'emergenza sanitaria bellica fu quello della sieroprofilassi e della sieroterapia nella gangrena gassosa, complicanza che si era mostrata letale nelle ferite d'arma da fuoco. Pellegrini, che era riuscito in qualche modo a procurarsi i sieri e a proteggere fin dove

poteva i soldati ricoverati nelle sue corsie, chiese poi al Ministero delle Finanze l'autorizzazione a introdurli in Italia. Fu il primo a utilizzarli sistematicamente dopo la guerra; sarebbero presto entrati nella pratica comune.

Tra rivendicazioni e compromessi, meriti restituiti al chirurgo toscano

Di questo e altro si era occupato Augusto Pellegrini in quei vent'anni e più che erano trascorsi tra l'inizio e la ripresa del suo interessamento per il quadro patologico caratterizzato dalla "*ossificazione del legamento collaterale mediale del ginocchio*". Nel frattempo, il mondo dell'ortopedia italiana lo aveva accolto tra i suoi adepti, riconoscendogli pieni meriti. Per cui, quando nel 1926, in occasione del già citato congresso nazionale di Venezia, prese la parola per difendere pubblicamente la paternità di quella sua prima osservazione, tutti gliene riconobbero il pieno diritto. "*È inesatto parlare di Malattia di Stieda…*– informò la platea – *perché la descrizione da me fatta ha preceduto di due anni quella dello Stieda*".

Alfred Stieda era un chirurgo di origine estone, otto anni più grande di Pellegrini, docente alla Università di Königsberg, città affacciata sul Mar Baltico, appartenente alla Prussia orientale e poi alla Germania (oggi capoluogo di una exclave russa, sotto il nome di Kaliningrad). Nel 1907, al congresso dei radiologi tedeschi, Stieda parlò per la prima volta del reperto di una ossificazione sul versante interno del ginocchio. La relativa pubblicazione (prima e unica!) comparve l'anno successivo, sulla rivista "*Archiv für Klinische Chirurgie*", col titolo "*Über eine typische Verletzung am unteren Femurende*" ("*Su una tipica lesione dell'estremità inferiore del femore*"). Che il contributo di Pellegrini, datato marzo 1905, fosse antecedente a quello di Stieda era incontestabile. Ma al di là di questa priorità temporale, c'è da dire che Stieda attribuì la patogenesi della ossificazione a una frattura del condilo femorale interno (e solo a quella), mentre il neolaureato medico toscano, attraverso i suoi attenti studi anatomo-patologici, aveva identificato una patogenesi multipla, dove comunque prevaleva la metaplasia ossea del legamento.

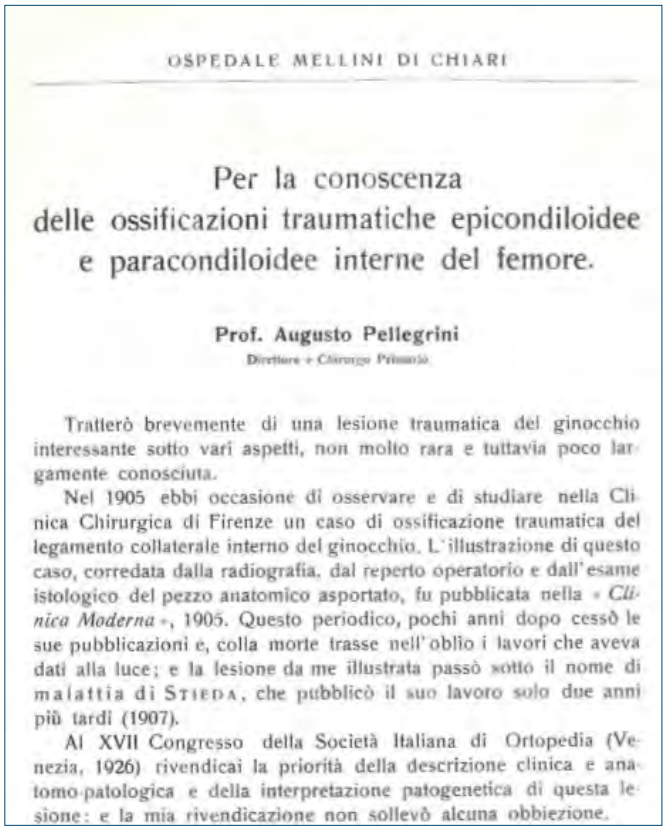
A onor del vero, e per stessa ammissione di Pellegrini, nel 1905 un altro autore tedesco, Alban Köhler, aveva segnalato questo tipo di ossificazione. Chi tra i due fosse arrivato per primo è impossibile stabilirlo; di certo, l'una osservazione non aveva influenzato l'altra. Anche perché Köhler, che a Wiesbaden dedicava tutto il suo tempo all'attività di *röntgenloge* (cioè di radiologo), si era limitato – appunto – a una semplice nota in un atlante radiografico. Il suo nome, quindi, restò decisamente in secondo piano nella disputa dell'eponimo. In compenso ne avrebbe poi guadagnato altri, e in forma più legittima, identificando la osteocondrosi giovanile dello scafoide tarsale (*morbo di Köhler I*) e quella della base del 2° metatarso (*morbo di Köhler II* o *di Köhler-Freiberg*).

A queste prime relazioni sulle ossificazioni del ginocchio ne seguirono molte altre negli anni seguenti, ma evidentemente furono solo quelle in lingua tedesca ad avere un seguito. I vari autori che seguirono la scia di quel tema, infatti, adottarono disinvoltamente la definizione "*Malattia di Stieda*", o anche "*Frattura di Stieda*" (visto che come tale era stata interpretata); al massimo, ci fu chi si sbilanciò in un "*Malattia di Köhler-Stieda*". All'autore italiano, nessun cenno.

Una spiegazione a tutto questo poteva esserci, e fu lo stesso Pellegrini a manifestarla, quasi a voler giustificare la negligenza dei colleghi. Il periodico "*La Clinica Moderna*", dove sappiamo era comparso il suo contributo, aveva poco tempo dopo cessato le sue pubblicazioni, per cui "*colla morte* – confidò, forse con un pizzico di sconsolata ironia – *trasse nell'oblio i lavori che aveva dato alla luce*". In realtà, quella *memoria originale* (che risultava davvero un dettagliato ed esauriente resoconto di ben sette pagine, su una entità nosologica così circoscritta e praticamente sconosciuta) qualche interesse lo aveva subito suscitato, visto che era stata segnalata e riassunta, già nel 1906, da due riviste specialistiche di più larga diffusione: la prima era "*La Clinica Chirurgica*"; la seconda, "*Zentralblatt für Chirurgie*", voce autorevole proprio in Germania.

Voluta o meno, a questa indifferenza nei suoi confronti Augusto Pellegrini fece per anni buon viso a cattivo gioco. Aveva sicuramente ben altro a cui pensare, tra i doveri da assolvere in prima persona negli ospedali di provincia da lui diretti e il pesante impegno che si era assunto per la cura e la riabilitazione dei feriti provenienti in gran numero dal fronte della guerra. Se mai, era stata la rivendicazione della priorità di Giuliano Vanghetti, sulle protesi cinematiche, a dargli più pensiero e a scatenare una sua reazione; quella sì che era una invenzione di grande valore pratico, e che meritava pertanto di essere riconosciuta come "*gloria italiana*". La "sua" *ossificazione del ginocchio* si poteva anche trascurare, ma quando vide che non solo autori tedeschi o francesi, ma anche diversi colleghi italiani le avevano affiancato il nome di Stieda, ignorando il suo, si sentì finalmente in dovere di far sentire le proprie ragioni. E a Venezia, nel XVII congresso della *Società Italiana di Ortopedia*, proprio quello in cui venne indetto il concorso da lui poi vinto, chiese la parola e fece quell'annuncio: "*É inesatto parlare di Malattia di Stieda…*".

Era alquanto scontato che questa prima dichiarazione pubblica di Pellegrini non sollevasse obiezioni tra i colleghi ortopedici riuniti in congresso. Si può dire che giocava in



OSPEDALE MELLINI DI CHIARI

Per la conoscenza
delle ossificazioni traumatiche epicondiloidee
e paracondiloidee interne del femore.

Prof. Augusto Pellegrini

Direttore e Chirurgo Primario

Tratterò brevemente di una lesione traumatica del ginocchio interessante sotto vari aspetti, non molto rara e tuttavia poco largamente conosciuta.

Nel 1905 ebbi occasione di osservare e di studiare nella Clinica Chirurgica di Firenze un caso di ossificazione traumatica del legamento collaterale interno del ginocchio. L'illustrazione di questo caso, corredata dalla radiografia, dal reperto operatorio e dall'esame istologico del pezzo anatomico asportato, fu pubblicata nella «*Clinica Moderna*», 1905. Questo periodico, pochi anni dopo cessò le sue pubblicazioni e, colla morte trasse nell'oblio i lavori che aveva dati alla luce; e la lesione da me illustrata passò sotto il nome di malattia di STIEDA, che pubblicò il suo lavoro solo due anni più tardi (1907).

Al XVII Congresso della Società Italiana di Ortopedia (Venezia, 1926) rivendicai la priorità della descrizione clinica e anatomo-patologica e della interpretazione patogenetica di questa lesione: e la mia rivendicazione non sollevò alcuna obbiezione.

Frontespizio di una delle tante pubblicazioni (questa comparsa nel 1928 su "*Chirurgia degli Organi di Movimento*") con cui Pellegrini rivendicava per sé la priorità delle ossificazioni para-articolari.

casa, e tra l'altro quelli erano gli anni in cui ogni esaltazione dell'italianità, piccola o grande che fosse la proprietà da difendere, veniva da tutti bene accolta e sostenuta. Però non bastava. Ci voleva qualcosa che lasciasse una traccia più profonda. Per esempio una pubblicazione. Ne presentò una nel 1928, su "*La Chirurgia degli Organi di Movimento*", il giornale scientifico fondato e diretto da Vittorio Putti. Titolo: "*Per la conoscenza delle ossificazioni traumatiche epicondiloidee e paracondiloidee interne del femore*".

Risultò sicuramente il mezzo più efficace per ribadire, e non solo all'interno dei confini nazionali, le proprie convinzioni sulla legittimità di un eponimo piuttosto che un altro. E lo fece anche attraverso l'esposizione di nuovi casi clinici che nel frattempo erano capitati alla sua osservazione e l'aggiunta di ulteriori approfondimenti patogenetici. La distorsione in valgo del ginocchio rappresentava, secondo lui, il meccanismo traumatico maggiormente chiamato in causa, responsabile di una distrazione nel contesto del legamento collaterale mediale e, di conseguenza, di un suo passaggio verso il tessuto calcifico (processo che rispettava i dettami del suo maestro di anatomia, Chiarugi).

La sede, la direzione e la forma della ossificazione – affusolata, curva e con superfici regolari – riproducevano nella maggior parte dei casi quelle del legamento. Più raramente, invece, lo stesso tipo di trauma poteva provocare un distacco della inserzione legamentosa prossimale, oppure un distacco osseo allo stesso livello; e in tali casi l'ossificazione era aderente all'epicondilo e irregolare.

Secondo Pellegrini questo quadro patologico era sottostimato dal punto di vista statistico, in quanto il ricorso all'esame radiografico si limitava alla fase vicina al trauma e non anche a quella più lontana di mesi, dopo che l'eventuale ossificazione si era formata. Del resto, la presenza della calcificazione, nella maggior parte dei casi, non si associava a una sintomatologia dolorosa o a una compromissione funzionale tali da richiedere una nuova indagine rx. In ogni caso, però, era una sindrome da non sottovalutare, se non altro per la perdita di elasticità che inevitabilmente interessava il legamento, soggetto così più facilmente a nuove alterazioni. Insomma, una entità nosologica che bisognava ben conoscere e di cui tener conto, anche da un punto vista medico-legale.

Esauriente e chiarificatrice questa seconda pubblicazione di Pellegrini, a distanza di ventitré anni dalla prima. A risultare più convincente ai fini della paternità, tuttavia, risultò una voce straniera, una che non poteva in alcun modo essere tacciata di partigianeria. Arrivò nel 1930; era del radiologo francese Roger Petrignani, che in una sua monografia, pubblicata anche sul *Journal de Radiologie et d'Electroradiologie*, scrisse in maniera inequivocabile: "*En realité c'est à A. Pellegrini qu'échoit l'honneur d'avoir le prémier parfaitement décrit et interpreté cette nouvelle maladie*". E aggiunse, con domanda retorica: "*Est-il besoin de remarquer d'ores et déja que la multitude de travaux qui ont porté ultérieurement sur ce sujet n'a, pour ainsi dire, rien ajouté aux conclusions premières du Professeur de Florence?*". No, nessun lavoro aveva apportato qualcosa di nuovo alle conclusioni di Pellegrini! E a proposito della denominazione di "malattia di Kohler-Stieda", Petrignani commentava: "*…rien n'est moins justifié!*".

Più chiaro ed esplicito non poteva essere, il buon Petrignani (con l'accento sulla "i" finale). Andava dato a Pellegrini quel che era suo. E allora ecco insinuarsi, a poco a poco, il nuovo eponimo. Il processo fu alquanto articolato; si passò attraverso la "*Frattura di Stieda-Pellegrini*", la "*Malattia di Köhler-Pellegrini-Stieda*" e la più rivoluzionaria "*Sindrome di Pellegrini*", prima di arrivare, e ad assestarsi, al binomio "*Pellegrini-Stieda*". Una sorta di compromesso storico, che dava la giusta precedenza all'autore italiano, mentre al tedesco lasciava comunque il merito di avere contribuito col suo nome – più che con la sua opera – alla volgarizzazione di quella patologia. E così sarebbe per sempre rimasta: "*Malattia di Pellegrini-Stieda*". Con la sola

Immagine radiografica più recente della "*Malattia di Pellegrini-Stieda*", secondo l'eponimo che la storia ha reso ormai universalmente accettato.

variante della definizione nosologica, utilizzando indifferentemente anche i termini "*Morbo*" o "*Sindrome*".

Il pretesto della rivendicazione aveva riacceso l'interesse di Pellegrini verso questo piccolo capitolo della traumatologia, lasciato lì per anni in un angolo. Nel 1931 ne presentò un'altra di pubblicazione su "*La Chirurgia degli Organi di Movimento*", dal titolo "*Per la storia delle ossificazioni post-traumatiche della regione laterale interna del ginocchio*", dove oltre a riesaminare tutta la bibliografia sul tema, fece notare il progressivo incremento delle varie casistiche, legato al diffondersi degli infortuni sul lavoro, ma anche delle discipline sportive, soprattutto calcio e sci. A quel punto cominciò ad allargare il suo campo di esplorazione, ricercando e svelando ossificazioni di natura post-traumatica anche a livello del gomito, della colonna vertebrale, del tarso, del carpo, ricavandone via via altre pubblicazioni negli anni seguenti. Senza volerlo, Pellegrini aveva così aperto un nuovo ed esteso capitolo di clinica e di infortunistica, che avrebbe visto poi riconosciute diverse sedi di calcificazioni post-traumatiche, etichettate come paracondiloidee femorali e omerali, paracarpali, paratarsali, paramalleolari, paravertebrali, parafalangee.

Dei congressi della *Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia* restò un assiduo frequentatore, pur non rivestendo cariche importanti nel consiglio direttivo. Accolto come nuovo socio nel famoso congresso post-bellico del 1918 a Milano, risultò per una volta vice-presidente di congresso, a Roma nel 1930, al fianco del prof. Riccardo Dalla Vedova. Nel 1946 entrò a far parte dell'elenco dei soci onorari.

Al mondo dell'ortopedia lasciò questa eredità. Piccola cosa, se vogliamo, rispetto alla grandezza della sua opera, che si fece apprezzare non solo nel campo della chirurgia, ma anche in quello sociale e dell'insegnamento. La *Scuola Infermiere Volontarie* proseguì ininterrottamente la sua attività fino al 1950, distinguendosi sempre per qualità di preparazione e numero di partecipanti. Grande affluenza fecero registrare pure alcuni corsi di cultura medica, che Pellegrini organizzò all'*Ospedale Mellini*, tra la metà degli anni Venti e la fine degli anni Trenta. Prestigiosi i nomi dei docenti che riuscì a fare accorrere a Chiari: citiamo solo il pediatra Giovanni De Toni, i chirurghi Davide Giordano, Ottorino Uffreduzzi, Vittorio Puccinelli.

Da parte sua Pellegrini, oltre a far crescere attorno a sé una valida schiera di collaboratori e di allievi, che volentieri si facevano coinvolgere dalla sua passione per l'attività pratica sul malato e per quella scientifica, contribuì anche alla formazione di studenti della Università di Milano, dove venne chiamato a tenere un corso libero di Clinica chirurgica.

Si fece trovare pronto e disponibile anche allo scoppio del-

La Principessa Maria Josè di Savoia (al centro, con divisa di ispettrice nazionale della C.R.I.) in visita all'ospedale di Chiari, nuovamente a disposizione della sanità militare, nel corso della Seconda guerra mondiale. In camice bianco, a sinistra, il prof. Pellegrini.

la Seconda guerra mondiale, nonostante avesse già sorpassato ampiamente i sessant'anni. Col grado di *Tenente Colonnello* della *Croce Rossa Italiana*, venne posto nuovamente alla direzione di un *Ospedale territoriale*, sempre a Chiari, per tutto il lungo periodo bellico. A lui, che era stato già insignito di diplomi, medaglie e croci al merito per l'opera prestata nel corso del precedente conflitto, vennero ancora una volta riconosciuti perizia e spirito di abnegazione; qualcuno sottolineò anche la professionalità con la quale accoglieva e curava – con pari dedizione – militari italiani e prigionieri di guerra di varia nazionalità. La visita ufficiale della principessa Maria Josè di Savoia, nella veste di ispettrice nazionale delle infermiere volontarie della C.R.I., rappresentava a quei tempi un attestato di merito.
Il figlio Gianfranco, divenuto anch'egli chirurgo di fama, oltre che docente alle Università di Sassari e di Milano, raccontava di avere accompagnato più di una volta il papà – su una *500* scoperta, quanto mai esposta ai pericoli – quando veniva chiamato d'urgenza a operare militari e civili negli ospedali dei paesi vicini. Un giorno, era una domenica pomeriggio, fu un'automobile della X-MAS a prelevarlo, per portarlo all'Ospedale di Iseo. Gianfranco, che gli stava vicino anche in quella circostanza, restò impressionato dal numero di feriti e di morti che al loro arrivo trovarono stesi per terra; erano tutti occupanti di un battello che un aereo nemico aveva avvistato e mitragliato sul vicino lago.
Nonostante l'impegno nel suo lavoro, Augusto Pellegrini riusciva a trovare anche il tempo e la voglia di dedicarsi agli svaghi della vita privata. Aveva una passione innata per la campagna, direttamente trasmessa dalla sua famiglia di agricoltori, che era stata impegnata nella bonifica del *Padule* di Fucecchio (la più estesa palude interna sul territorio nazionale). L'ingegno e la caparbietà dei suoi avi si erano riflessi in lui, se è vero che nel podere messo su a Chiari si distinse per i risultati ottenuti nella cosiddetta "battaglia del grano" (lanciata dal regime fascista allo scopo di perseguire l'autosufficienza produttiva di frumento in Italia), e poi anche per la coltura estensiva della frutta e del tabacco, dove sperimentò nuove tecniche. Si può dire che avesse, in questo campo, lo stesso senso pragmatico che lo portava a risolvere i problemi chirurgici.
Morì l'11 giugno del 1958, e venne sepolto nella tomba di famiglia del cimitero di Chiari. L'ospedale della città gli avrebbe poi dedicato un busto in bronzo, ancora lì in bella mostra nel salone di ingresso.

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia
2020;46:282-286; doi: 10.32050/0390-0134-226

Le lesioni dei rami sensitivi del nervo radiale nella chirurgia della malattia di De Quervain e rilevanze di natura medico-legale

Radial nerve sensory branches lesions in De Quervain's disease surgical treatment: clinical and medico-legal aspects

Federico Amadei[1] *(foto)*, Giuseppe Basile[2]

[1] Centro di Chirurgia della Mano e Microchirurgia dei Nervi Periferici, Ortopedia e Traumatologia III, Cof Lanzo Hospital, Alta Valle Intelvi (CO); [2] Servizio di Medicina Legale dell'Istituto Clinico San Siro, Milano

Riassunto

Il trattamento chirurgico della Malattia di De Quervain, ottiene buoni risultati con una procedura eseguibile in anestesia locale. Può fornire un recupero funzionale completo e può offrire una soluzione a lungo termine. Ma ha un numero relativamente elevato di complicazioni, secondo una revisione della letteratura dal 9 al 27% dei casi.

In questo studio analizziamo le complicanze della chirurgia in una serie randomizzata di 20 pazienti trattati dalla stessa Equipe Operatoria e con la stessa tecnica chirurgica (incisione cutanea trasversale e tenolisi), soffermandoci in particolare sulle lesioni dei rami sensitivi del nervo radiale, che possono incorrere tra il 2 ed il 24% dei casi in letteratura. L'intervento chirurgico della malattia di De Quervain è una tecnica comune e affidabile ma non scevra da complicazioni, in particolare le lesioni dei rami sensitivi del nervo radiale, che incidono sensibilmente sul risultato funzionale e sulla soddisfazione del paziente, con relativi aspetti e sviluppo medico legali.

Parole chiave: De Quervain, complicanze, lesioni rami nervo radiale

Summary

Surgical treatment of De Quervain, obtains good results with a local anesthesia procedure. It can provide complete pain and functional recovery and may offer a long-term solution. But it has a relatively large number of complications, according to a review of the literature into 9 to 27% of the cases.

On this study we analyse the surgical complications in a randomized series of 20 patients treated by the same surgeon and with the same technique (transverse skin incision and tenolysis), particulary for the frequency of radial nerve sensitive branches lesions (form 2 to 24% in literature).

Treatment of De Quervain's disease is a simple, safety and reliable technique but with many complications, above all the radial nerve sensory branch injury who invalidates the functional results and the satisfaction of the patient, and with related medico legal aspects.

Key words: *De Quervain's disease, complications, radial nerve lesions*

Ricevuto: 9 aprile 2020
Accettato: 5 novembre 2020

Corrispondenza
Federico Amadei
via Giolitti 22, 20025 Legnano (MI)
E-mail: amafede@libero.it

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

Come citare questo articolo: Amadei F, Basile G. Le lesioni dei rami sensitivi del nervo radiale nella chirurgia della malattia di De Quervain e rilevanze di natura medico-legale. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2020;46:282-286; https://doi.org/10.32050/0390-0134-226

© Copyright by Pacini Editore Srl

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Introduzione

La tendinopatia di De Quervain è una patologia responsabile di dolore e tumefazione a livello del polso in prossimità del processo stiloideo del radio.
Questa malattia è determinata dal rigonfiamento dei tendini abduttore lungo ed estensore breve del pollice che scorrono all'interno del suddetto compartimento, oltre che da un ispessimento del retinacolo degli estensori che rappresenta il tetto del compartimento attraverso il quale scorrono i tendini stessi [1].
Istologicamente alcuni studi anatomici mostrano la presenza di una degenerazione myxoide dei tendini, con collagene disorganizzato e matrice cellulare aumentata; vi sono anche prove di fenomeni infiammatori a livello del retinacolo [2].
Clinicamente il dolore è localizzato sulla superficie esterna e dorso-radiale del polso e può irradiarsi al pollice ed all'avambraccio. Generalmente è evocato da attività che comportino ripetuti movimenti torsionali e può associarsi la perdita di forza e difficoltà prensile.
Alcuni pazienti possono anche notare "gonfiore" ed ispessimento locale e nei casi più gravi una nodularità dura e palpabile a livello del primo compartimento dorsale, sul lato radiale del polso.
Nelle fasi avanzate della malattia il dolore permane anche a riposo [3].
Tale quadro morboso è più comune nelle donne, anche se l'incidenza varia a seconda dei vari Autori. È stata segnalata un'incidenza di 2,8 casi per 1.000 donne contro 0,6 casi per 1.000 uomini.
I soggetti più interessati appartengono alla classe d'età tra i 30 e i 50 anni, non vi è alcuna preferenza per la mano dominante e la patologia può manifestarsi bilateralmente nel 30% dei casi.
Trattasi di malattia tipicamente multifattoriale, le cui variazioni anatomiche sono state riconosciute come un importante fattore eziopatogenetico.
Ad esempio, il numero di canali presenti nel primo canale osteofibroso radiale dorsale, può essere correlato con una predisposizione alla sindrome; in alcuni studi anatomici come quello di Kulthanan del 2007, infatti, si rileva la presenza di un doppio canale per l'abduttore lungo del pollice, mentre è sempre singolo ed esclusivo il canale per l'estensore breve del pollice [4,5].
La malattia può avere una maggiore incidenza nei soggetti che svolgono determinate attività ludico-sportive, come ad esempio la pallavolo, il paddle o negli assidui utilizzatori del cellulare o dei dispositivi elettronici di gioco.
La malattia appartiene infine ad un gruppo di disturbi dell'arto superiore associati all'attività lavorativa, potendosi anche considerare una patologia lavoro correlata, dipendente da movimenti ripetitivi e posture forzate [6,7].
La diagnosi si fonda sulle caratteristiche cliniche del dolore e sui rilievi semeiologici acquisiti nel corso della vista medica, in particolare la positività del test di Finkelstein e del test di Brunelli.
L'esame diagnostico principe, oltre alla radiografia convenzionale che chiarisce l'eventuale presenza di fenomeni rizoartrosici o di altre patologie scheletriche [8-10], è rappresentata dall'ecografia, indagine fondamentale per valutare la presenza di eventuali variazioni anatomiche nel primo compartimento e l'ispessimento del retinacolo come ben descritto da Choi nel suo lavoro pubblicato su *Radiology* nel 2011 [11].
In casi selezionati specifici, ci si potrà avvalere anche di esami diagnostici complementari, rappresentati dalla risonanza magnetica e dalla elettromiografia [12].
La diagnosi differenziale deve essere posta con l'artrosi del pollice, l'intrappolamento del nervo radiale all'avambraccio (sindrome di Wartemberg), i gangli, le artropatie indotte da cristalli o i depositi di idrossiapatite di calcio.
Il trattamento può essere conservativo, mediante terapie fisiche (laser, ultrasuoni, tecar) o, nei casi non responsivi, si ricorre all'intervento chirurgico.
Ci si potrà avvalere di ortesi di riposo, crioterapia e in casi selezionati infiltrazioni di corticosteroidi [13-16].

Materiali e metodi

Il trattamento chirurgico del De Quervain si pone come obiettivo la scomparsa della sintomatologia, la ripresa funzionale della mano e il ritorno anticipato al lavoro del paziente [17].
L'intervento viene eseguito in regime ambulatoriale e in anestesia locale e prevede una incisione cutanea trasversale, l'isolamento e la protezione dei rami sensitivi del radiale con divaricatori atraumatici e l'apertura del primo canale degli estensori mediante sezione dorsale del retinacolo.
La sinoviectomia, con eventuale istologia del tessuto asportato, viene eseguita solo in casi selezionati, nella nostra metodica non attuiamo la ricostruzione del retinacolo e/o la plastica del retinacolo.
Nell'immediato post-operatorio la mano viene lasciata libera e si richiede al paziente una mobilizzazione precoce evitando sforzi per 30 giorni.
La procedura è gravata da una serie di possibili complicanze che vanno dalle più comuni, come il sanguinamento, l'infezione e la produzione di cicatrice dolorosa, alle più problematiche, come la sublussazione residua tendinea e le lesioni dei rami sensitivi del nervo radiale, di seguito richiamate nel dettaglio [18-20].
In letteratura abbiamo riscontrato un tasso complessivo di complicanze che varia dal 9 al 27% dei casi trattati.
Per ciò che concerne il ramo sensitivo del nervo radiale (Fig. 1), responsabile della sensibilità del dorso della mano, anatomicamente diviene più superficiale vicino al

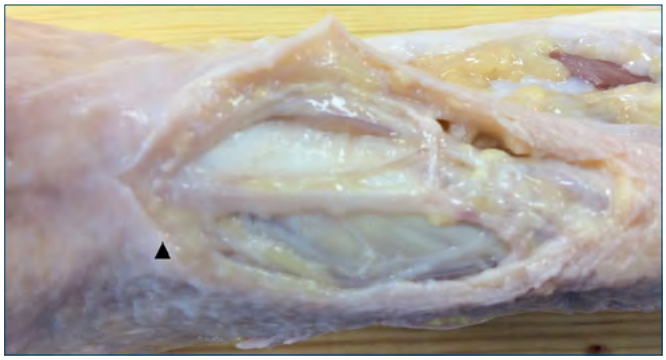


Figura 1. preparato anatomico con evidenza del ramo sensitivo del radiale e sua divisione.

polso, attraversa la tabacchiera anatomica, perfora la fascia profonda e si divide in due o tre rami sensitivi che danno quattro o cinque nervi digitali dorsali per il primo, secondo e terzo raggio [21].

Le lesioni di tali rami nervosi, secondo la classificazione di Seddon del 1943, possono essere di 3 tipi: *neuroaprassia*, *axonotmesi* e *neurotmesi*.

NEUROAPRASSIA = blocco locale della conduzione, nella quale la continuità dell'assone e l'eccitabilità delle strutture nervose distalmente alla lesione sono preservate.

AXONOTMESI = perdita della continuità dell'assone, sebbene i tubi endoneurali rimangono preservati. Il recupero della funzione avviene coi tempi della rigenerazione nervosa all'interno dei tubi endoneurali intatti.

NEUROTMESI = perdita della continuità di alcuni o di tutti gli elementi del tronco nervoso, inclusi i tubi endoneurali, il perinevrio e l'epinevrio.

In questo studio abbiamo analizzato le complicanze della chirurgia in una serie di 20 pazienti, trattati dalla stessa équipe operatoria e con la medesima tecnica chirurgica (incisione cutanea trasversale, isolamento e protezione dei rami sensitivi del radiale, apertura del primo canale radiale).

Nella analisi retrospettiva relativa alla nostra esperienza chirurgica riportiamo 4 pazienti (20% dei casi) con un danno temporaneo del ramo sensitivo del nervo radiale (neuropraxia).

Con un tempo di recupero sensitivo post lesione di 3 mesi nei 4 pazienti riportati. In 1 paziente è residuata una cicatrice dolorosa (5% dei casi). Nessun caso di infezione o ematoma, né tendenza alla lussazione volare dei tendini post-operatoria è stato rilevato.

Il deficit sensitivo da stupor è stato valutato mediante esame clinico obiettivo, test della sensibilità con monofilamenti di Semmens-Weinstein e test di discriminazione di due punti di Weber e Dellon, eseguito con strumento DeMayo *Two point discrimination device* [22,23].

Discussione

Nella letteratura scientifica viene indicato con chiarezza che ogni tipo di incisione chirurgica per il trattamento del De Quervain, può essere gravata da rischi di danni ai rami terminali del nervo radiale superficiale, e non è ancora condiviso quale sia la più sicura con minori pericoli tra quella longitudinale e quella trasversale come ben descritto ad esempio nel lavoro di Abrisham del 2011 [19,24,25].

Nella nostra esperienza privilegiamo l'incisione trasversale per i minori esiti cicatriziali cutanei e quindi aderenze cicatriziali secondarie, tenendo però presente che visto il maggior rischio di lesioni nervose, la procedura deve necessariamente venir eseguita con ausilio di mezzi ottici di ingrandimento e che durante la procedura chirurgica si dovrà porre assoluta attenzione a non ledere i rami cutanei del nervo radiale, per scongiurare il manifestarsi di problematiche da non sottovalutarsi dal punto di vista clinico-funzionale, consistenti nello stupor (neuroaprassia), fino alla comparsa di un vero e proprio neuroma doloroso d'amputazione (neurotmesi), ragion per cui è richiesto un accurato isolamento e protezione dei rami nervosi, prima di eseguire l'apertura del primo compartimento [26].

L'incidenza delle lesioni di tali rami nervosi nella nostra casistica (20%) è sovrapponibile ai dati della letteratura, che riportano lesioni del nervo radiale dal 2 al 24% dei pazienti trattati.

Occorre chiarire che in alcuni lavori vengono considerate solo le lesioni con neuroma (neurotmesi) e non le neuroaprassie, dal momento in cui il paziente tollera bene la problematica relativa allo stupor e ritiene di non rivolgersi più al Chirurgo per il deficit sensitivo residuale (Fig. 2), avendo risolto il "dolore tendineo".

La lesione transitoria del nervo radiale da stupor è quindi, a nostro avviso, molto più frequente che in letteratura e

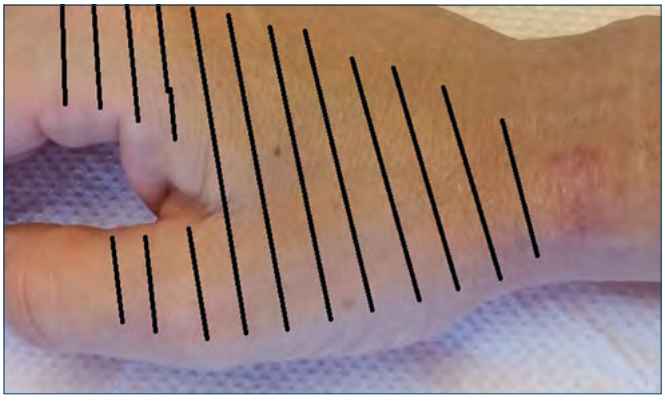


Figura 2. Immagine postoperatoria con cicatrice residua all'intervento e in neretto area di innervazione cutanea dei rami sensitivi del nervo radiale.

può arrivare fino al 30% dei casi trattati, potendo persistere i disturbi correlati possono fino a 3-4 mesi dopo la procedura.
Ne deriva come sia da considerarsi di fondamentale importanza l'aspetto dell'**informazione del paziente** e del recepimento del consenso all'atto chirurgico, i cui contenuti traggono origine principalmente dall'art. 33 del Codice di Deontologia Medica.
A tal riguardo, riteniamo che l'informazione **non sia da considerarsi un atto cristallizzato**, ma **dinamico**, non rappresenta un fine, bensì uno strumento, non è il bene del paziente, ma deve ordinarsi ad esso.
Per questo deve essere "personalizzata", capace cioè di modificarsi (sia nei contenuti, sia nella modalità di trasmissione) a seconda del paziente e del suo contesto globale, posto che, come di frequente, i casi di contenzioso medico-legale nell'ambito della chirurgia della mano, derivano da una **scarsa**, quando non addirittura **assente**, **comunicazione tra medico e paziente.**
Spesso l'inadeguata informazione del paziente genera aspettative irrealistiche o comunque eccessive, circa i risultati ottenibili e talvolta la comparsa di complicanze (eventi previsti ma in concreto imprevedibili) viene erroneamente percepita come "errore tecnico".
La tempistica e la modalità di espletamento della informazione e successivo recepimento del consenso, possono influenzare il rischio di richiesta di risarcimento, con decremento in caso tali fasi abbiano luogo nello studio del professionista, incremento nel caso avvengano nell'area preoperatoria o in reparto.
Il chirurgo deve pertanto istruire il paziente circa le tecniche diagnostico-terapeutiche proposte, le eventuali alternative tecniche, i rischi comuni od individuali, i risultati conseguibili (siano essi favorevoli o non favorevoli), i tempi di recupero, le eventuali complicanze, ivi compreso la possibilità di un peggioramento del quadro clinico originario.
L'informazione costituisce pertanto il momento preliminare all'acquisizione di un consenso valido alla procedura chirurgica, il quale per essere considerato giuridicamente valido e sufficientemente "rispettoso", dovrà essere **personale**, **consapevole**, ossia scaturire da una completa esposizione circa la natura, finalità del trattamento e comparazione di vantaggi, rischi, complicanze e scelte alternative, **attuale** e manifestato in modo chiaro e indiscutibile, **libero**, ovvero, privo di vizi e tale da essere esplicita l'espressione di volontà genuina e reale del paziente.

Conclusioni

In conclusione, l'intervento chirurgico della malattia di De Quervain è da considerarsi affidabile in termini di risultati funzionali, seppur gravata da complicazioni, in particolare per ciò che concerne le possibili lesioni dei rami sensitivi del nervo radiale.
Dal punto di vista medico legale tali lesioni appaiono prevedibili, sono riportate e ben descritte in letteratura e con elevata incidenza, e prevenibili, mediante adeguato isolamento e protezione dei rami nervosi stessi durante la procedura.
Tuttavia, anche la tutela di protezione può a sua volta rappresentare fattore scatenante, a causa delle necessarie manovre di mobilizzazione, di fenomeni neuroaprassici, del tipo *stupor*, causa delle disestesie postoperatorie residue, ragion per cui è imposta una adeguata ed esaustiva informazione del paziente. Nella maggior parte dei casi tali lesioni dei rami nervosi comportano disturbi sensitivi e dolore per un periodo di tempo limitato post chirurgico.

Bibliografia

1 Kay NR. De Quervain's disease: changing pathology or changing perception? J Hand Surg Br 2000;25:65-9. https://doi.org/10.1054/jhsb.1999.0277
2 Clarke MT, Lyall HA, Grant JW, Matthewson MH. The histopathology of De Quervain's disease. J Hand Surg 1998;23:732-4. https://doi.org/10.1016/s0266-7681(98)80085-5
3 Kuo YL, Hsu CC, Kuo LC, et al. Inflammation is present in de Quervain disease- correlation study between biochemical and histopathological evaluation. Ann Plast 2015;74 suppl 2: S146-51.
4 Wolf JM, Sturdivant RX, Owens BD. Incidence of de Quervain's tenosynovitis in a young, active population. J Hand Surg Am 2009;34:112-25.
5 Kulthanan T, Chareonwat B. Variations in abductor pollicis longus and extensor pollicis brevis tendons in the De Quervain syndrome: a surgical and anatomical study. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 2007;41:36-8. https://doi.org/10.1080/02844310600869720
6 Stahl S, Vida D, Meisner C, et al. Work related etiology of de Quervain's tenosynovitis:a case-control study with prospectively collected data. BMC Musculoskelet Disord 2015;16:126. https://doi.org/10.1186/s12891-015-0579-1
7 Stahl S, Vida D, Meisner C, et al. Systematic review and meta-analysis on the work-related cause of de quervain tenosynovitis: a critical appraisal of its recognition as an occupational disease. Plast Reconstr Surg 2013;132:1479-91. https://doi.org/10.1097/01.prs.0000434409.32594.1b
8 Dawson C, Mudgal CS. Staged description of the Finkelstein test. J Hand Surg 2010;35A:1513-5. https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2010.05.022
9 Brunelli G. Finkelstein's versus Brunelli's test in De Quervain tenosynovitis. Chir Main 2003;22:43-5. https://doi.org/10.1016/s1297-3203(02)00005-7
10 Goubau JF, Goubau L, Van Tongel A, et al. The wrist hyper-

flexion and abduction of the thumb (WHAT) test:a more specific and sensitive test to diagnose de Quervain tenosynovitis than the Eichhoff's test. J Hand Surg Europ 2014;39:286-92. https://doi.org/10.1177/1753193412475043

11 Choi SJ, Ahn JH, Lee YJ, et al. De Quervain Disease: US identification of anatomic variations in the first extensor compartment with an emphasis on subcompartmentalization. Radiology 2011;260:480-6. https://doi.org/10.1148/radiol.11102458

12 Glajchen N, Schweitzer M. MRI features in de Quervain's tenosynovitis of the wrist. Skeletal Radiol 1996;25:63-5. https://doi.org/10.1007/s002560050033

13 Menendez ME, Thornton E, Kent S, et al. A prospective randomized clinical trial of prescription of full-time versus as-desired splint wears for de Quervain tendinopathy. Int Orthop 2015;39:1563-9. https://doi.org/10.1007/s00264-015-2779-6

14 Goel R, Abzug JM. De Quervain's tenosynovitis:a review of the rehabilitative options. Hand (N Y) 2015;10:1-5. https://doi.org/10.1007/s11552-014-9649-3

15 Homayouni K, Zeynali L, Mianehsaz E. Comparison between kinesio taping and physiotherapy in the treatment of de Quervain's disease. J Musculoskelet Res 2013;16(4).

16 Bionka MA, Huisstede J, Coert H, et al. Consensus on a Multidisciplinary Treatment Guideline for de Quervain Disease:Results From the European HANDGUIDE Study. Phys Ther 2014;94:1095-110. https://doi.org/10.2522/ptj.20130069

17 Lee HJ, Kim PT, Aminata IW, et al. Surgical release of the first extensor compartment for refractory de Quervain's tenosynovitis: surgical findings and functional evaluation using DASH scores. Clin Orthop Surg 2014;6:405-9. https://doi.org/10.4055/cios.2014.6.4.405

18 Mellor SJ, Ferris BD. Complications of a simple procedure: de Quervain´s disease revisited. Int J Clin Pract 2000;54:76-7.

19 Abrisham SJ, Karbasi MH, Zare J, et al. De Quervain tenosynovitis: clinical outcomes of surgical treatment with longitudinal and transverse incision. Oman Med J 2011;26:91-3. https://doi.org/10.5001/omj.2011.23

20 Poublon AR, Kleinrensink GJ, Kerver A, et al. Optimal surgical approach for the treatment of Quervains disease: a surgical-anatomical study. World J Orthop 2018;18;9:7-13. https://doi.org/10.5312/wjo.v9.i2.7

21 Robson AJ, See M, Ellis H. Applied anatomy of the superficial branch of the radial nerve. Clinical Anatomy 2008;21:38-45. https://doi.org/10.1002/ca.20576

22 da Paz Quaggio CM, Martelozo Soares FA, Ximenes Correia Lima MA. Use of the semmes Weinstein monofilament the past five years: literature review. Rev Salusvita (Online) 2016;35:129-42.

23 Dellon AL. The moving two-point discrimination test:clinical evaluation of the quickly adapting fiber/receptor system. J Hand Surg Am 1978;3:474-81. https://doi.org/10.1016/s0363-5023(78)80143-9

24 Scheller A, Schuh R, Honle W, et al. Long term result of surgical release of de De Quervain stenosing tenosynovitis. Int Orth 2009 33:1301-3. https://doi.org/10.1007/s00264-008-0667-z

25 Rask MR. Superficial radial neuritis and De Quervain's disease. Report of three cases. Clin Orthop Relat Res 1978;(131):176-82.

26 Rogozinski B, Lourie G. Dissatisfaction after first dorsal compartment release for de quervain tendinopathy. J Hand Surg Am 2016;41:117-9. https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2015.09.003

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia
2020;46:287-292; doi: 10.32050/0390-0134-299

PTX3 per la diagnosi di infezione periprotesica di anca e ginocchio: studio pilota di un nuovo biomarcatore

PTX3 for the diagnosis of hip and knee periprosthetic joint infection: a pilot study of a new biomarker

Mattia Loppini[1,2] *(foto)*, Roberta Avigni[3], Roberto Leone[3], Barbara Bottazzi[3], Alberto Mantovani[2], Giovanni Riccio[4], Guido Grappiolo[1]

[1] Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Unità di Ortopedia dell'Anca e Chirurgia Protesica, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (MI); [2] Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University, Pieve Emanuele (MI); [3] Laboratorio di Immunofarmacologia, Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano (MI); [4] Centro Specialistico Regionale MIOS Malattie Infettive Ortopedia Settica, Ospedale Santa Maria di Misericordia, Albenga (SV)

Riassunto

Introduzione. Lo scopo dello studio era di valutare l'accuratezza diagnostica di PTX3 sinoviale ed ematica per l'infezione su protesi totale di anca (PTA) e ginocchio (PTG).

Materiali e metodi. La diagnosi di infezione periprotesica è stata formulata con i criteri della Società di Infezioni Muscoloscheletriche (MSIS). L'accuratezza diagnostica di PTX3 è stata analizzata con l'analisi della curva ROC.

Risultati. Sono stati arruolati 62 pazienti sottoposti a revisione di PTA (n = 52) o PTG (n = 10) dolorosa. Dieci casi sono stati classificati come settici. Il livello medio di PTX3 sinoviale era significativamente più elevato nei pazienti con infezione periprotesica. Per un valore soglia di 3 ng/mL, la PTX3 sinoviale ha dimostrato sensibilità 100% e specificità 85%, mentre la PTX3 ematica ha dimostrato 78% e 50%, rispettivamente.

Conclusioni. La PTX3 sinoviale ha dimostrato una forte abilità diagnostica per infezione periprotesica di anca e ginocchio.

Parole chiave: infezione periprotesica, PTA, PTG, PTX3

Summary

Introduction. *The aim of the study was to evaluate the diagnostic ability of synovial and serum PTX3 for the infection of total hip arthroplasty (THA) and total knee arthroplasty (TKA).*

Materials and methods. *Musculoskeletal Infection Society (MSIS) criteria were used as reference standard for diagnosis of periprosthetic joint infection (PJI). Receiver operating characteristic (ROC) curve analyses was performed to assess the ability of serum and synovial PTX3 concentration to determine the presence of PJI.*

Results. *We enrolled 62 patients undergoing revision of painful THA (n = 52) or TKA (n = 10). Ten cases were septic. The average synovial concentration of PTX3 was significantly higher in patients with PJI. For a threshold value of 3 ng/mL, synovial PTX3 demonstrated sensibility 100% and specificity 85%, while serum PTX3 demonstrated 78% and 50%, respectively.*

Conclusions. *Synovial PTX3 demonstrated a strong diagnostic ability for hip and knee PJI.*

Key words: *periprosthetic joint infection, THA, TKA, PTX3*

Ricevuto: 19 ottobre 2019
Accettato: 20 aprile 2020

Corrispondenza
Mattia Loppini
Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Unità di Ortopedia dell'Anca e Chirurgia Protesica, Humanitas Clinical and Research Center, Via Alessandro Manzoni 56, 20089 Rozzano (Milano)
Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University, via Rita Levi Montalcini 4, 20090 Pieve Emanuele (Milano)
Tel. + 39 02 8224 8225
E-mail: mattia.loppini@gmail.com

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

Come citare questo articolo: Loppini M, Avigni R, Leone R, et al. PTX3 per la diagnosi di infezione periprotesica di anca e ginocchio: studio pilota di un nuovo biomarcatore. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2020;46:287-292; https://doi.org/10.32050/0390-0134-299

© Copyright by Pacini Editore Srl

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Introduzione

L'infezione periprotesica rappresenta una delle complicanze più gravi in chirurgia protesica ortopedica. Essa costituisce la causa di fallimento dell'impianto protesico di anca (PTA) e ginocchio (PTG) nel 15% e 25% dei casi, rispettivamente [1,2]. L'incidenza delle complicanze infettive è stimata intorno a 1,7% negli impianti primari di anca e 2,5% negli impianti primari di ginocchio [3].

La diagnosi di infezione periprotesica si basa attualmente su diversi elementi strumentali quali misure locali di infiammazione sinoviale (conta dei globuli bianchi nel liquido sinoviale e istologia del tessuto sinoviale) [4], misure sistemiche di infiammazione (VES, PCR, IL-6) [5], test radiologici (radiografie, scintigrafia ossea, risonanza magnetica, TC, PET) [6], e tecniche di isolamento dell'agente patogeno (colorazione di Gram, colture) [7]. Infine, alcuni autori hanno dimostrato il ruolo diagnostico dell'esterasi leucocitaria sinoviale misurata con striscia reattiva colorimetrica, riportando una sensibilità e una specificità per la diagnosi di infezione periprotesica pari a 93% e 89% rispettivamente [8,9].

Al fine di rendere più accurata la diagnosi in questi pazienti, la Società di Infezioni Muscoloscheletriche (MSIS) ha elaborato una definizione di infezione periprotesica che si basa sull'integrazione di dati clinici e laboratoristici [10]. Negli ultimi anni, la ricerca si è inoltre focalizzata sul possibile ruolo di biomarcatori contenuti nel liquido sinoviale, dimostrando che alcune citochine e proteine con funzione antimicrobica presentano concentrazioni elevate nel liquido sinoviale in caso di infezione periprotesica [11]. L'identificazione di biomarcatori a concentrazioni elevate nel sangue e/o nel liquido sinoviale correlate all'infezione periprotesica può presentare il notevole vantaggio di ottenere una diagnosi di infezione in fase di studio preoperatorio del paziente. Crescenti evidenze scientifiche avvalorano il ruolo della Pentraxina lunga 3 (PTX3) non solo come un sensibile biomarcatore di fase acuta di infiammazione [12], ma anche di infezione al sistema respiratorio e urinario [13,14]. Inoltre, alti livelli di PTX3 correlano con una prognosi peggiore in pazienti settici [15].

L'obiettivo del presente studio pilota era di valutare l'accuratezza diagnostica di PTX3 ematica e sinoviale per l'infezione periprotesica in pazienti sottoposti a revisione di PTA e PTG.

Materiali e metodi

I pazienti candidati a intervento di revisione di PTA e PTG sono stati arruolati in modo prospettico e consecutivo. I criteri di inclusione nello studio erano: PTA o PTG dolorosa da almeno 3 mesi; presenza di sufficienti dati clinici e di laboratorio per definire presenza o meno di infezione periprotesica in accordo con i criteri MSIS [10]; sufficiente volume di liquido sinoviale periprotesico per l'esecuzione del test oggetto dello studio. I criteri di esclusione dallo studio erano: terapia antibiotica sospesa da meno di 2 settimane oppure in atto al momento del prelievo di liquido sinoviale periprotesico; pregressa infezione periprotesica trattata con posizionamento di spaziatore in pazienti candidati a reimpianto di PTA o PTG; intervento di revisione di PTA o PTG per usura del polietilene o rottura di una o più componenti protesiche con nessun sospetto di infezione periprotesica; intervento di revisione di PTA o PTG per lussazione dell'impianto; metallosi.

I criteri MSIS sono stati usati come *gold standard* per la diagnosi di infezione periprotesica [10]. L'infezione è stata quindi definita dal riscontro di almeno uno dei seguenti criteri:

- isolamento dello stesso microrganismo da due o più colture di liquido articolare o biopsie di tessuto periprotesico;

oppure

- presenza di un tragitto fistoloso comunicante con la protesi e/o la cavità articolare;

oppure

- riscontro di 3 dei seguenti criteri minori:
  - valori di VES >30 mm/h e PCR >10 mg/L nel siero,
  - numero di leucociti nel liquido articolare >3,000 cellule/µl oppure striscio positivo (++) per esterasi leucocitaria,
  - percentuale di neutrofili >80% nel liquido articolare,
  - infiammazione acuta dei tessuti periprotesici all'esame istologico (≥5-≤10 polimorfonucleati neutrofili per campo ad alto ingrandimento (600-400x) in ciascuno di 5 campi esaminati),
  - una coltura di liquido articolare o biopsia di tessuto periprotesico positiva.

I pazienti arruolati sono stati sottoposti ad intervento di revisione *one-stage* o *two-stage* in base alla presenza o meno di infezione periprotesica. Il risultato dell'analisi della PTX3 ematica e sinoviale non era noto al chirurgo al momento della chirurgia, pertanto non ha influenzato né la diagnosi di infezione periprotesica né la scelta del tipo di trattamento di ciascun paziente.

In tutti i pazienti, il campione per il dosaggio ematico della PTX3 è stato ottenuto con prelievo di sangue periferico in Vacutainer con EDTA eseguito immediatamente prima dell'intervento chirurgico. Il campione di liquido sinoviale per il dosaggio di PTX3, è stato prelevato durante l'intervento chirurgico, prima di eseguire l'artrotomia in modo da limitare il più possibile la contaminazione ematica. I campioni sono stati inviati al laboratorio nel minor tempo possibile e, comunque, entro lo stesso giorno di prelievo. I campioni raccolti sono stati centrifugati a 2000 rpm per 10

minuti a temperatura ambiente, il liquido sinoviale/plasma è stato quindi recuperato, aliquotato e conservato a -80°C fino al momento del dosaggio. Tutti i campioni ematici e sinoviali per il dosaggio di PTX3 sono stati analizzati nello stesso processo in modo da minimizzare bias di misurazione dovuti a reagenti differenti. I livelli di PTX3 sono stati misurati con un sistema ELISA basato sull'anticorpo MNB4 in cattura e su un siero policlonale di coniglio purificato e biotinilato per il rilevamento di PTX3.
Per gli esami colturali, aliquote di almeno 1 ml di liquido sinoviale sono state inoculate in fiasche da emocoltura per microrganismi aerobi e anaerobi. Le fiasche sono state incubate per 14 giorni.
I campioni bioptici sono stati prelevati intraoperatoriamente in numero multiplo al fine di aumentare la sensibilità dei metodi colturali e distinguere i microrganismi contaminanti dai patogeni. Ciascuna biopsia di tessuto periprotesico è stata prelevata con strumentazione separata e conservata in un contenitore dedicato, al fine di minimizzare il rischio di contaminazioni crociate dei campioni inviati per l'esame colturale. Il numero di biopsie periprotesiche prelevate è stato non inferiore a 3, includendo un campione rappresentativo della interfaccia protesi-osso e due della capsula articolare. Nei casi di evidenza di una zona con segni macroscopici di infezione, sono stati prelevati tutti i tessuti interessati. Nei medesimi punti in cui è stato prelevato materiale per l'esame microbiologico è stato eseguito un numero equivalente di biopsie per esame istologico al fine di eseguire una valutazione dello stato infiammatorio.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita tramite il software SPSS versione 24. Per entrambe PTX3 sinoviale ed ematica è stato calcolato valore soglia, sensibiltà, specificità, valori predittivi positivo e negativo, likelihood ratios positivo e negativo utilizzando la curva ROC (receiver operating characteristic curve) e l'indice di Youden (J).
Ogni curva ROC è stata espressa mediante l'area sottesa alla curva (AUC) con valori di AUC superiori a 0,9 suggestivi di una eccellente potenza diagnostica del test. L'indice di Youden è stato usato per identificare il valore soglia ottimale per ciascun biomarcatore. Tale indice è funzione sia della sensibilità sia della specificità e permette di identificare dove la loro somma è maggiore. Graficamente, tale punto corrisponde alla spalla della curva ROC ovvero il punto della curva più vicino al punto che corrisponde a x = 0 e y = 1 (pari a 100% di sensibilità e specificità).

Risultati

Sono stati arruolati 62 pazienti consecutivi (28 uomini, 34 donne) con un età media alla chirurgia di 64 anni (range, 40-78) sottoposti a revisione di protesi dolorosa di anca (n = 52) o ginocchio (n = 10). In accordo con i criteri MSIS, 10 pazienti erano affetti da infezione periprotesica di anca (n = 6) e ginocchio (n = 4). In Tabella I sono riportati i germi identificati all'esame colturale. Non sono stati riportati casi di infezioni polimicrobiche.

Tabella I. Germi identificati all'esame colturale dei pazienti con diagnosi di infezione periprotesica.

	N
Stafilococcus epidermidis	2
Stafilococcus aureus	2
Stafilococcus capitis	2
Stafilococcus lugdunensis	1
Streptococcus agalactiae	1
Streptococcus sanguinis	1
Enterococcus faecalis	1

Il livello medio di PTX3 sinoviale era 23,56 ± 37,7 ng/ml nei pazienti con infezione periprotesica e 3,71 ± 10 ng/ml nei pazienti sottoposti a revisione asettica (P = 0,002) (Fig. 1). Il livello medio di PTX3 ematica era 5,29 ± 5,4 ng/ml nei pazienti con infezione periprotesica e 3,61 ± 1,8 ng/mL nei pazienti sottoposti a revisione asettica (P = 0,94) (Fig. 2). Il dosaggio di PTX3 ematica non era disponibile in 13 pazienti, di questi solo uno era affetto da infezione periprotesica.
La PTX3 sinoviale ha dimostrato una AUC di 0,93 (IC 95%, 0,86-0,97) (Fig. 3) con sensibilità 100%, specificità 85%, valore predittivo positivo 55%, valore predittivo negativo

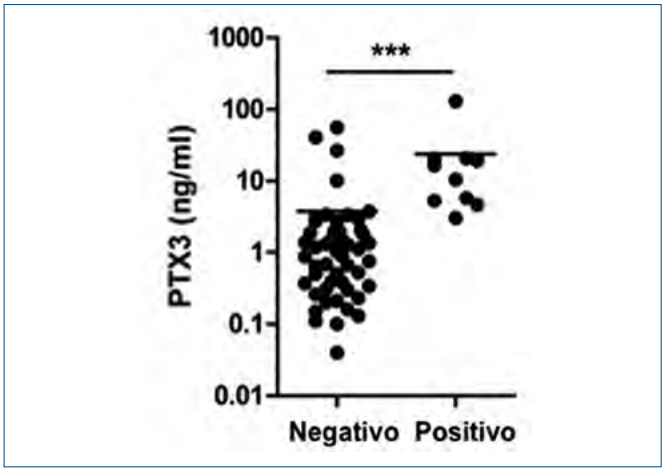


Figura 1. Livelli di PTX3 sinoviale nelle revisioni settiche e asettiche.

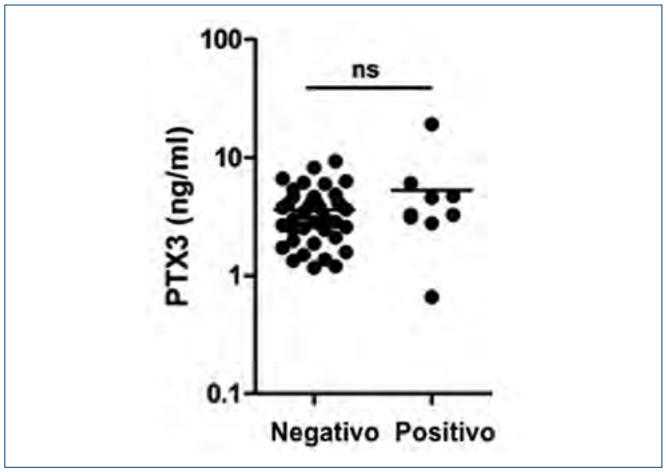


Figura 2. Livelli di PTX3 ematica nelle revisioni settiche e asettiche.

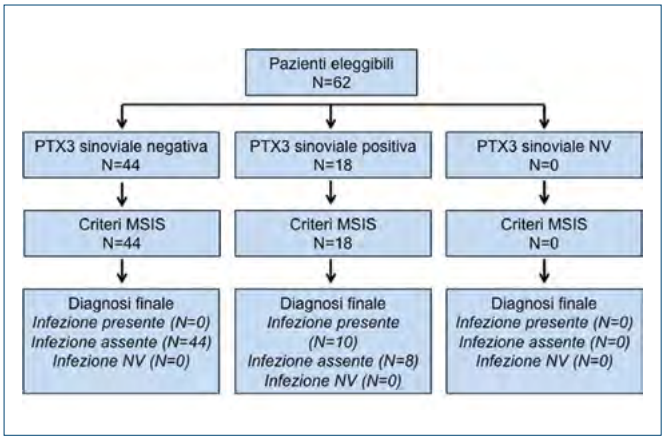


Figura 4. Diagnosi di infezione periprotesica: confronto PTX3 sinoviale e criteri MSIS.

100%, likelihood ratio positivo 6,6 e likelihood ratio negativo < 0,01. La PTX3 sinoviale ha riportato 8 casi di falsa positività e nessun caso di falsa negatività (Fig. 4).
La PTX3 ematica ha dimostrato una AUC di 0,59 (IC 95%, 0,38-0,8) (Fig. 5) con sensibilità 78%, specificità 50%, valore predittivo positivo 25%, valore predittivo negativo 90%, likelihood ratio positivo 1,56 e likelihood ratio negativo < 0,44. La PTX3 ematica ha riportato 21 casi di falsa positività e 2 casi di falsa negatività (Fig. 6). Il valore soglia identificato sia per la PTX3 sinoviale che ematica era di 3 ng/ml.

Discussione

Il presente studio ha dimostrato che un aumento di concentrazione della proteina Pentraxina lunga 3 nel liquido sinoviale di pazienti sottoposti a revisione di protesi dolorosa di anca e ginocchio ha una forte abilità diagnostica per infezione periprotesica. Al contrario, la concentrazione di PTX3 nel sangue ha dimostrato una scarsa abilità diagnostica per le infezioni periprotesiche di anca e ginocchio.
L'immunità innata rappresenta la prima linea di difesa verso i microbi e viene attivata da molecole con pattern di riconoscimento umorale e cellulo-mediato. La Pentra-

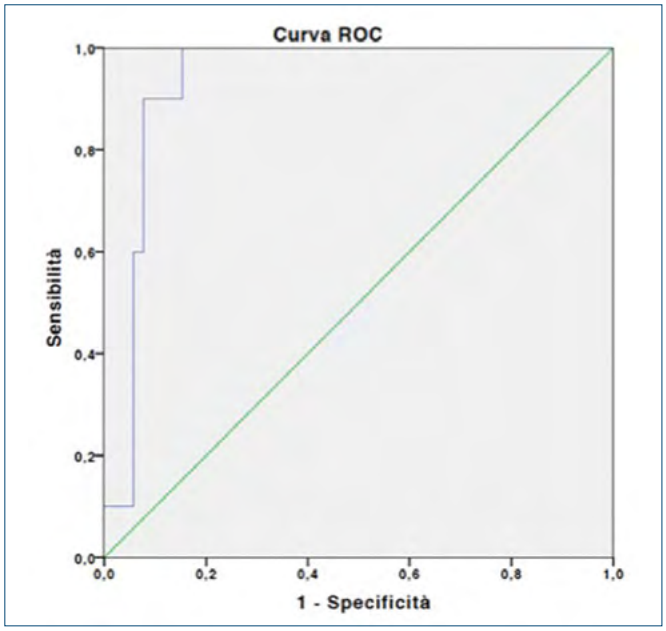


Figura 3. Curva ROC per la PTX3 sinoviale.

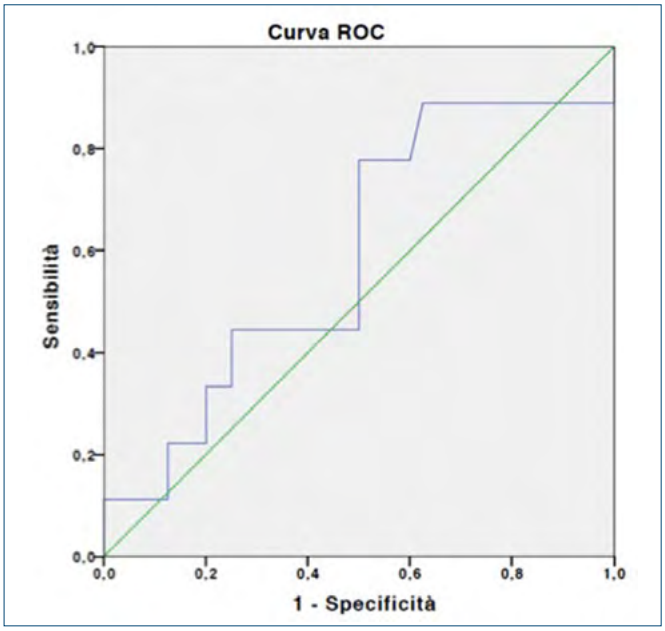


Figura 5. Curva ROC per la PTX3 ematica.

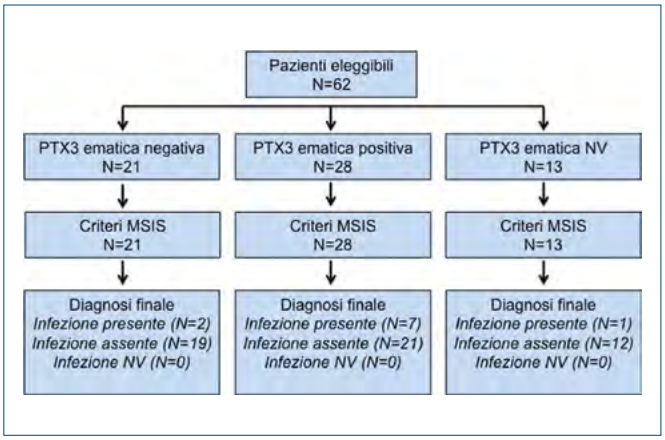


Figura 6. Diagnosi di infezione periprotesica: confronto PTX3 ematica e criteri MSIS.

xina lunga 3 è una glicoproteina multimerica che rientra nel braccio umorale dell'immunità innata [16]. Durante la risposta di fase acuta, macrofagi, cellule dendritiche e cellule endoteliali sintetizzano rapidamente PTX3 che viene quindi rilasciata localmente nel sito di danno tissutale o invasione microbica. Inoltre, la PTX3 viene rilasciata localmente dalle cellule polimorfonucleate che contengono la proteina all'interno dei granuli intracellulari. La funzione di resistenza antimicrobica esercitata dalla PTX3 si estrinseca attraverso differenti meccanismi quali l'opsonizzazione e la promozione della fagocitosi, regolazione dell'attività del complemento e interazione con proteine antimicrobiche [16]. La PTX3 è in grado di legare una grande varietà di microrganismi, inclusi batteri, virus e alcuni funghi.
Negli ultimi anni, sono stati valutati diversi biomarcatori nel sangue e/o nel liquido sinoviale con l'obiettivo di sviluppare nuovi test per rendere più efficace il processo di diagnosi delle infezioni periprotesiche. In particolare, Deirmengian e colleghi [11] hanno dimostrato che l'alfa-defensina umana 1-3, l'elastasi neutrofila tipo 2, la proteina battericida/permeabilizzante, la lipocalina neutrofila gelatinasi-associata e la lattoferrina sono in grado di predirre correttamente la diagnosi di infezione periprotesica secondo i criteri MSIS con sensibilità e specificità pari al 100%.
Tra i differenti biomarcatori proposti, l'alfa-defensina è un peptide antimicrobico che viene secreto nel liquido sinoviale da neutrofili umani in risposta alla presenza di un agente patogeno. Tale peptide si integra nella membrana cellulare del patogeno e ne determina l'uccisione svolgendo quindi un'azione antimicrobica di supporto al sistema immunitario. L'alfa-defensina ha avuto una notevole diffusione negli ultimi anni, anche perché oltre alla metodica di misurazione della proteina nel liquido sinoviale mediante metodica ELISA in laboratorio, è stata sviluppata una metodica mediante immunocromatografia da eseguire su campione di liquido sinoviale direttamente in sala operatoria (kit Synovasure™). Tuttavia, una recente meta-analisi della letteratura ha dimostrato che l'abilità diagnostica delle due metodiche non è sovrapponibile, evidenziando una superiorità della metodica ELISA (sensibilità 97% versus 80%, specificità 97% versus 89%) [17]. Nello stesso studio, gli Autori hanno anche riportato sensibilità e specificità di altri biomarcatori sinoviali quali esterasi leucocitaria (79% e 92%, rispettivamente), interleuchina-6 (76% e 91%, rispettivamente) e proteina C reattiva (86% e 90%, rispettivamente).
Nel presente studio la PTX3 sinoviale ha dimostrato una sensibilità pari a 100% e una specificità pari a 85%. Pertanto, rispetto agli altri marcatori sinoviali quali alfa-defensina, esterasi leucocitaria, interleuchina-6 e proteina C reattiva, essa presenta una sensibilità maggiore, ma una specificità inferiore. In considerazione del valore di sensibilità, il test della PTX3 sinoviale permetterebbe di escludere la diagnosi di infezione periprotesica in caso di test negativo. Al contrario, la positività del test non permette una diagnosi certa di infezione, per tale motivo potrebbe essere utile l'associazione con altri test più specifici.
Nei pazienti sottoposti a revisione *two-stage* non è stato eseguito un ulteriore dosaggio dei livelli di PTX3 sinoviale ed ematica al momento della rimozione dello spaziatore e del reimpianto. Per tale motivo, non è possibile valutare se tale proteina può essere utile per verificare l'eradicazione dell'infezione e identificare il corretto timing per il reimpianto.
Il limite maggiore dello studio è la numerosità ridotta del campione. Inoltre, solo 10 pazienti erano affetti da infezione periprotesica secondo i criteri MSIS. Per tale motivo, sono necessari ulteriori studi diagnostici prospettici con maggiore numerosità campionaria e quindi adeguata potenza statistica per confermare questi risultati. Al contrario, un punto di forza dello studio è rappresentato dall'inclusione di soli pazienti con PTA o PTG dolorosa. In questo modo è stato valutato un campione omogeneo di pazienti con possibile sospetto di infezione, in quanto sono stati esclusi tutti i pazienti con indicazione a chirurgia di revisione per cause francamente asettiche.

Conclusioni

La PTX3 sinoviale ha dimostrato una forte abilità diagnostica per le infezioni periprotesiche. Per tale motivo, la PTX3 potrebbe rappresentare un biomarcatore utile per la diagnosi di infezioni periprotesiche in pazienti sottoposti a revisione per protesi dolorosa di anca e ginocchio. Tuttavia, studi diagnostici su una popolazione più numerosa sono necessari per confermare i dati preliminari del presente studio.

Bibliografia

1 Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, et al. The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. Clin Orthop Relat Res 2010;468:45-51. https://doi.org/10.1007/s11999-009-0945-0

2 Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, et al. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. J Bone Joint Surg Am 2009;91:128-33. https://doi.org/10.2106/JBJS.H.00155

3 Leone S, Borre S, Monforte A, et al. Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of prosthetic joint infections. Int J Infect Dis 2010;14 Suppl 4:S67-77. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.05.005

4 Bedair H, Ting N, Jacovides C, et al. The Mark Coventry Award: diagnosis of early postoperative TKA infection using synovial fluid analysis. Clin Orthop Relat Res 2011;469:34-40. https://doi.org/10.1007/s11999-010-1433-2

5 Ghanem E, Antoci V Jr, Pulido L, et al. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. Int J Infect Dis 2009;13:e444-9. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.02.017

6 Sofka CM, Potter HG, Adler RS, et al. Musculoskeletal imaging update: current applications of advanced imaging techniques to evaluate the early and long-term complications of patients with orthopedic implants. HSS J 2006;2:73-7. https://doi.org/10.1007/s11420-005-0131-1

7 Ghanem E, Ketonis C, Restrepo C, et al. Periprosthetic infection: where do we stand with regard to Gram stain? Acta Orthop 2009;80:37-40. https://doi.org/10.1080/17453670902804943

8 Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. J Bone Joint Surg Am 2011;93:2242-8. https://doi.org/10.2106/JBJS.J.01413

9 Wetters NG, Berend KR, Lombardi AV, et al. Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection. J Arthroplasty 2012;27:8-11. https://doi.org/10.1016/j.arth.2012.03.037

10 Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection. J Arthroplasty 2014;29:77-83. https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.09.040

11 Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, et al. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? Clin Orthop Relat Res 2014;472:3254-62. https://doi.org/10.1007/s11999-014-3543-8

12 Garlanda C, Jaillon S, Doni A, et al. PTX3, a humoral pattern recognition molecule at the interface between microbe and matrix recognition. Curr Opin Immunol 2016;38:39-44. https://doi.org/10.1016/j.coi.2015.11.002

13 Jaillon S, Moalli F, Ragnarsdottir B, et al. The humoral pattern recognition molecule PTX3 is a key component of innate immunity against urinary tract infection. Immunity 2014;40:621-32. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.02.015

14 Mauri T, Coppadoro A, Bombino M, et al. Alveolar pentraxin 3 as an early marker of microbiologically confirmed pneumonia: a threshold-finding prospective observational study. Crit Care 2014;18:562. https://doi.org/10.1186/s13054-014-0562-5

15 Mauri T, Bellani G, Patroniti N, et al. Persisting high levels of plasma pentraxin 3 over the first days after severe sepsis and septic shock onset are associated with mortality. Intensive Care Med 2010;36:621-9. https://doi.org/10.1007/s00134-010-1752-5

16 Daigo K, Inforzato A, Barajon I, et al. Pentraxins in the activation and regulation of innate immunity. Immunol Rev 2016;274:202-17. https://doi.org/10.1111/imr.12476

17 Ahmad SS, Hirschmann MT, Becker R, et al. A meta-analysis of synovial biomarkers in periprosthetic joint infection: synovasure is less effective than the ELISA-based alpha-defensin test. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2018;26:3039-47. https://doi.org/10.1007/s00167-018-4904-8

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia
2020;46:293-297; doi: 10.32050/0390-0134-298

Risultati a medio-lungo termine della artrodesi sottoastragalica con innesto osseo di banca per piede piatto degenerativo dell'adulto

Long-medium term results of subtalar arthrodesis with allograft for adult-acquired flatfoot deformity

Alessandro Pudda[1] *(foto)*, Venanzio Iacono[2], Fabrizio Cortese[3], Claudio Zorzi[2]

[1] Reparto Ortopedia e Traumatologia, Ospedale Centrale di Bolzano (BZ); [2] Divisione Ortopedia, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria Negrar (VR); [3] Unità Operativa Ortopedia e Traumatologia, Rovereto e Arco (TN)

Riassunto

Obiettivi. Il nostro studio si propone di valutare l'outcome funzionale e la qualità di vita, a medio-lungo termine, dei pazienti sottoposti ad intervento di artrodesi dell'articolazione sottoastragalica con alloinnesto di spongiosa da banca, in conseguenza di un piede piatto degenerativo dell'adulto. Questa tecnica ha mostrato dei buoni risultati nel ripristino di un corretto asse del retropiede e nella riduzione del dolore a un follow-up medio di 48 mesi.

Materiali e metodi. Sono stati inclusi nello studio 78 pazienti, 64% donne, di età media 63 anni, con piede piatto degenerativo dell'adulto e dolore resistente alla terapia conservativa per oltre 6 mesi, il follow-up medio è stato di 48 mesi. Sono stati utilizzati per la valutazione dell'outcome funzionale e della qualità di vita il questionario *American Orthopaedic Foot and Ankle Society* (AOFAS) *Ankle-Hindfoot Evaluation Score* nella validazione italiana, e la misurazione del dolore tramite la VAS.

Risultati. I risultati buoni o eccellenti secondo le scale di valutazione utilizzate sono stati il 78%, e la VAS postoperatoria è diminuita di circa 6 punti in media, risultando inferiore a 2 nel 92% dei pazienti a 4 anni circa di follow-up. La fusione, definita dalle immagini radiografiche e dall'assenza di dolore, è stata raggiunta nel 92% dei pazienti, con 6 casi di fallimento che hanno reso necessaria la revisione chirurgica.

Conclusioni. L'intervento di artrodesi della sottoastragalica con innesto osseo di banca ha avuto dei risultati buoni o eccellenti nella diminuzione del dolore e nell'outcome clinico con un miglioramento della qualità di vita e un'importante soddisfazione dei pazienti con una percentuale di complicanze coerente con la letteratura recente.

Parole chiave: sottoastragalica, piede piatto dell'adulto, artrodesi, innesto osseo

Summary

Objectives. *We describe the medium-long term results of subtalar arthrodesis with use of an allograft in patients with Adult-Acquired Flatfoot Deformity. That technique allowed to obtain hindfoot angular correction with bone grafting, and a good rate of fusion, with an important reduction of pain and a good or excellent outcome.*

Material and methods. *From 2012 to 2016, 78 patients were treated with subtalar distraction arthrodesis using a bone allograft, at a mean follow-up of 48 months. 64% were women, at a mean age of 63 years.*

Results. *Were assessed trough the American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) ankle hindfoot score and the VAS score for pain evaluation. Radiographic evaluation included assessment of subtalar fusion.*

Ricevuto: 27 settembre 2019
Accettato: 25 aprile 2020

Corrispondenza
Alessandro Pudda
Ospedale Bolzano, via Lorenz Böhler 5, 39100 Bolzano (BZ)
E-mail: alessandropudda@gmail.com

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

Come citare questo articolo: Pudda A, Iacono V, Cortese F, et al. Risultati a medio-lungo termine della artrodesi sottoastragalica con innesto osseo di banca per piede piatto degenerato dell'adulto. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2020;46:293-297; https://doi.org/10.32050/0390-0134-298

© Copyright by Pacini Editore Srl

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Results. *Clinical results were good or excellent in 78% of patients, VAS score decreased about 6 point from preoperative to follow-up ($p < 0.005$), resulting inferior to 2 in 92% at 4 years. At the time of the follow-up a significant improvement of AOFAS score was detected ($p < 0.005$). 92% of arthrodeses achieved union, with 6 cases that needed revision surgery.*

Conclusions. *Subtalar arthrodesis with use of an allograft in patients with Adult-Acquired Flatfoot Deformity has proved to obtain good or excellent results in relieving pain, and allowed to obtain a good functional outcome with better quality of life. The overall complication rate and non union rate were similar to recent studies in literature.*

Key words: *subtalar, adult-acquired flatfoot deformity, arthrodesis, bone allograft*

Introduzione

L'artrodesi dell'articolazione sottoastragalica è una procedura che costituisce il *gold standard* nel trattamento dell'artrosi, primitiva o post-traumatica, resistente a terapia. Trova indicazione specialmente in esiti di fratture calcaneari, sinostosi del tarso, piede piatto degenerativo conseguente a disfunzioni del tendine tibiale posteriore, o artropatie infiammatorie. Il suo utilizzo non è limitato alla procedura isolata, ma può essere associata a procedure più complesse nell'ambito di correzione delle deformità del retropiede, quali artrodesi triplice, artrodesi della tibio-tarsica, o in associazione alla protesi di caviglia. L'obbiettivo della procedura è eliminare il dolore, migliorare la funzionalità e la qualità di vita del paziente e riallineare il retropiede, ripristinando la stabilità. L'artrodesi sottoastragalica ha un elevato tasso di soddisfazione, conservando il movimento delle articolazioni circostanti, con una ridotta percentuale di complicanze a lungo termine [1-3]. In letteratura sono riportati tassi di unione dell'artrodesi variabili tra il 72% e il 97,5% [3-5], con una percentuale di rimozione dei mezzi di sintesi tra il 13% e il 27% [1,3]. Nel setting di un piede piatto degenerativo conseguente a disfunzioni croniche del tendine tibiale posteriore, la deformità è costituita dall'accorciamento della colonna laterale, mancata copertura della testa dell'astragalo, iperpronazione dell'articolazione sottoastragalica, e valgizzazione del calcagno [6]. La procedura di artrodesi trova indicazione nel grado III e IV della suddetta deformità secondo la classificazione di Johnson-Myerson. Rispetto alla triplice artrodesi, in cui si ha poi un rapido peggioramento della progressione artrosica della caviglia, la fusione isolata dell'articolazione sottoastragalica risparmia un 26% del movimento della articolazione astragalo-navicolare, il 50% della mobilità della calcaneo-cuboidea e il 46% dell'escursione del tendine tibiale posteriore [6]. Con o senza l'apposizione di un cuneo osseo per correggere l'allineamento, la procedura mira a corregge il valgo, l'iperpronazione e a ripristinare l'angolo tra astragalo e primo metatarso.

L'outcome scarso è associato fondamentalmente con la mancata unione, che per quanto riguarda l'artrodesi sottoastragalica varia in letteratura dallo 2,5-28% [1,3,7].

Rispetto all'artrodesi sottoastragalica isolata *in situ*, l'utilizzo di un innesto osseo, autologo o allograft, in pazienti con artrosi associata a perdita dell'altezza articolare porta ad un tasso di fusione più alto [8-10]. Nel caso di innesto autologo la complicanza più frequente è rappresentata dalla morbilità del sito donatore, che può essere evitata tramite l'utilizzo dell'allograft.

Tecnica chirurgica

Il paziente viene posizionato in decubito laterale con il lato da operare verso l'alto e con un tourniquet alla radice della coscia, il piede viene poggiato su un tavolino radiotrasparente che si applica nella parte distale del letto. L'arto controlaterale viene flesso a circa 90° per non interferire con i controlli ampliscopici intraoperatori. L'incisione cutanea viene effettuata a livello del seno del tarso, lunga circa 4 cm. Bisogna prestare attenzione al nervo peroneale superficiale che si verrà a trovare prossimalmente all'incisione cutanea ed ai tendini peronieri che invece si troveranno distalmente. Si procede a dieresi dei piani fino al raggiungimento del seno del tarso, si asportano i legamenti astragalo-calcaneari ed il legamento interosseo. Utilizzando un laminar spreader per l'esposizione e la distrazione della superficie articolare, viene resecata la cartilagine residua e la porzione subcondrale devascolarizzata, fino all'esposizione dell'osso subcondrale sano. Si eseguono, in aggiunta, delle perforazioni dell'osso esposto con un filo di K. Questi accorgimenti sono necessari per favorire il sanguinamento, fase fondamentale per la guarigione e la fusione dell'artrodesi. Viene quindi preparato un cuneo spongioso dall'allograft in modo da mantenere in correzione le superfici articolari, per ottenere un allineamento del retropiede in valgo di circa 5°, la cosa importante è quella di evitare un allineamento in varo. L'allograft viene quindi inserito con un impattatore, mentre viene mantenuto il piede in correzione. Controllato il corretto allineamento del retropiede si procede, sotto guida ampliscopica, alla sintesi con due viti cannulate a doppia filettatura da 7,5 mm oppure una da 7,5 mm e una da 5,5 mm per via percutanea dalla porzione posteriore del calcagno. Nel postoperatorio si confeziona uno stivaletto gessato in scarico articolare, che verrà mantenuto per 5 settimane, successivamente verrà confezionato un gambaletto gessato da carico per ulteriori 4 settimane.

Materiali e metodi

Sono stati proposti per il nostro studio i 109 pazienti operati di artrodesi sottoastragalica in open con allograft di spongiosa per piede piatto degenerativo dell'adulto presso l'IRCCS Sacro Cuore Don Calabria di Negrar (Verona, Italia) tra il 2012 e il 2016.

Dei 109 pazienti 16 sono andati persi durante il FU, 2 sono deceduti, e 13 sono stati esclusi presentando una tra le seguenti condizioni associate: chirurgia associata o pregressa di artrodesi della articolazione tibio-tarsica, pregressa artrodesi sottoastragalica, concomitante protesi di caviglia, importante osteoartrosi della tibio-tarsica. Sono stati quindi inclusi nello studio 78 pazienti, 64% donne, di età media 63 anni (compresa tra 45 e 76), con piede piatto degenerativo dell'adulto e dolore resistente alla terapia conservativa per oltre 6 mesi.

Di tutti i pazienti inclusi nello studio, sono stati visionati esami radiografici sotto carico preoperatori, RX postoperatorie, e RX a sei mesi di follow-up. Sono stati inoltre raccolti i dati sull'outcome clinico tramite il questionario di valutazione *American Orthopaedic Foot and Ankle Society* (AOFAS) e la scala analogico visiva del dolore (VAS) preoperatori ed al follow-up finale. Sono stati quindi valutati tra i parametri la fusione, definita come l'apparire della trabecolatura ossea attraverso il sito di fusione nelle tre proiezioni radiografiche standard (AP, laterale e obliqua), la frequenza di eventi avversi o complicanze, correlate all'alloinnesto, infezioni, pseudoartrosi che richiedano il reintervento, nonché il dolore, misurato tramite la scala VAS. Parametro di primaria importanza è stato come detto anche l'outcome funzionale, misurato tramite la scala AOFAS nella versione validata in italiano [11].

Tutti i pazienti sono stati operati dal chirurgo esperto e valutati clinicamente da un operatore indipendente al follow-up finale nel 2018 e 2019, e a tutti i pazienti sono stati sottoposti i suddetti questionari di valutazione. I dati demografici, anamnestici e associati all'intervento sono stati raccolti tramite intervista dei pazienti e review retrospettivo della documentazione perioperatoria (Figg. 1, 2).

Risultati

Abbiamo valutato i pazienti inclusi nello studio ad un follow-up medio di 48 mesi dall'intervento (range 24-85), utilizzando per la valutazione dell'outcome funzionale e della qualità di vita il questionario AOFAS *Ankle-Hindfoot Evaluation Score* nella versione italiana, e rilevando la VAS. Abbiamo rilevato un incremento significativo tra il valore preoperatorio dello score AOFAS e quello del follow-up finale in media di circa 38 punti, con uno score medio postoperatorio di 84,6 (range 74-92) da 46,2 preoperatorio

Figura 1. Visione posteriore del piede, mostra il ripristino del corretto asse in valgismo del retropiede.

Figura 2. Visione laterale del piede, mostra il ripristino della volta plantare.

Figura 3. Radiografie preoperatorie e a 6 mesi dall'intervento, mostra l'avvenuta fusione.

(range 25-56) ($p < 0,005$). Per quanto riguarda la valutazione dell'entità del dolore tramite VAS abbiamo obiettivato un decremento di 5,8 punti, con una VAS media di 0,9 al follow-up finale (range 0-5), rispetto alla preoperatoria di 6,7 punti (range 4-8) ($p < 0,005$). inoltre la VAS è risultata inferiore a 2 nel 92% dei pazienti.

Abbiamo valutato la avvenuta fusione, intesa come l'apparire della trabecolatura ossea mediante RX nelle tre proiezioni AP, laterale e obliqua. La fusione ossea è stata riscontrata nel 92,3% dei casi, con un 7,7% dei casi in cui è stata repertata una mancata fusione associata a sintomatologia dolorosa persistente. Si è resa pertanto necessaria una chirurgia di revisione, a circa 9 mesi dall'intervento, tramite rimozione dei mezzi di sintesi, cruentazione del focolaio di pseudoartrosi, e revisione della sintesi con utilizzo di innesto autologo prelevato dalla cresta iliaca.

Non sono stati rilevati casi di infezione, o di rottura dei mezzi di sintesi (Fig. 3).

Discussione

Scopo del nostro studio è una valutazione clinica e radiografica retrospettiva dell'outcome a medio-lungo termine (2-7 anni) dei pazienti sottoposti a intervento di artrodesi sottoastragalica con innesto di osso spongioso allograft per artrosi associata a piede piatto degenerativo dell'adulto.

La nostra ipotesi è che l'utilizzo dell'allograft porti ad un tasso di fusione elevato e ad una correzione dell'allineamento e dell'altezza del retropiede, riducendo al contempo la morbilità del sito donatore che è associata all'uso dell'innesto autologo. Inoltre l'obbiettivo è valutare l'outcome funzionale e il dolore a medio-lungo termine, in comparazione con i risultati riportati dalla letteratura recente.

Diversi autori hanno descritto alti tassi di fusione e un outcome clinico buono o eccellente dopo l'intervento di artrodesi sottoastragalica isolata, specialmente nei casi di patologia degenerativa, che non necessita della correzione delle deformità post-traumatiche del calcagno.

Easley et al. hanno rilevato un tasso di fusione dell'84%, con un incremento in media dello score AOFAS di 46 punti, in 184 pazienti. Flemister et al. hanno rilevato un tasso di fusione del 96% con un AOFAS score medio di 75 punti nel postoperatorio in 86 pazienti. Nello studio di Davies et al. nel 94% dei pazienti è stata obbiettivata la fusione con l'utilizzo della TC. Mirmiran et al., in uno studio più recente, hanno valutato un 80% di fusione ossea a 4 mesi dall'intervento.

La principale complicanza dell'intervento di artrodesi sottoastragalica, con o senza innesto spongioso, resta la mancata fusione delle superfici dell'artrodesi. Tutti gli studi più recenti in letteratura concordano che esistono dei parametri di rischio fondamentali per lo sviluppo di questa complicanza. Pazienti ad alto rischio sono specialmente quelli con una storia di pregressa infezione articolare, ma soprattutto tra i fattori di rischio più importanti ci sono il tabagismo, l'obesità, il diabete e l'assunzione di alcolici. Ziegler et al. rilevano un tasso di consolidazione dell'88% in pazienti privi di fattori di rischio, mentre il rischio di fallimento per non unione è 5,5 volte superiore in pazienti con 3 fattori di rischio [3].

Anche nella nostra casistica i pazienti che sono andati incontro alla chirurgia di revisione presentavano in tutti i casi almeno due dei precitati fattori.

Come descritto in letteratura, anche il nostro studio ha rilevato la presenza di un miglioramento clinico significativo rispetto al preoperatorio, specialmente per quanto riguarda la riduzione del dolore, con una bassa percentuale di complicanze, coerentemente con la letteratura recente. Il tasso di fusione, parametro fondamentale per definire il successo dell'intervento, risulta compatibile con molti studi in letteratura.

Bibliografia

1 Joveniaux P, Harisboure A, Ohl X, et al. Long-term results of in situ subtalar arthrodesis. Int Orthop 2010;34:1199-205. https://doi.org/10.1007/s00264-010-1041-5

2 Haskell A, Pfeiff C, Mann R. Subtalar joint arthrodesis using a single lag screw. Foot Ankle Int 2004;25:774-7. https://doi.org/10.1177/107110070402501103

3 Ziegler P, Friederichs J, Hungerer S. Fusion of the subtalar joint for post-traumatic arthrosis: a study of functional outcomes and non-unions. Int Orthop 2017;41:1387-93. https://doi.org/10.1007/s00264-017-3493-3

4 Easley ME, Trnka HJ, Schon LC, et al. Isolated subtalar arthrodesis. J Bone Joint Surg Am 2000;82:613-24. https://doi.org/10.2106/00004623-200005000-00002

5 DiDomenico LA, Butto DN. Subtalar joint arthrodesis for elective and posttraumatic foot and ankle deformities. Clin Podiatr Med Surg 2017;34:327-38. https://doi.org/10.1016/j.cpm.2017.02.004

6 Diezi C, Favre P, Vienne P. Primary isolated subtalar arthrodesis: outcome after 2 to 5 years follow-up. Foot Ankle Int 2008;29:1195-202. https://doi.org/10.3113/FAI.2008.1195

7 Vilá y Rico J, Jiménez Díaz V, Bravo Giménez B, et al. Results of arthroscopic subtalar arthrodesis for adult-acquired flatfoot deformity vs posttraumatic arthritis. Foot Ankle Int 2016;37:198-204. https://doi.org/10.1177/1071100715604237

8 Garras DN, Santangelo JR, Wang DW, et al. Subtalar distraction arthrodesis using interpositional frozen structural allograft. Foot Ankle Int 2008;29:561-7. https://doi.org/10.3113/FAI.2008.0561

9 Chou L, Halligan B. Treatment of severe, painful pes planovalgus deformity with hindfoot arthrodesis and wedge-shaped tricortical allograft. Foot Ankle Int 2007;28:569-74. https://doi.org/10.3113/FAI.2007.0569

10 Monaco SJ, Brandao RA, Manway JM. Subtalar distraction arthrodesis with fresh frozen femoral neck allograft a retrospective case series. Foot Ankle Spec 2016;9:423-8. https://doi.org/10.1177/1938640016656783

11 Leigheb M, Janicka P, Andorno S, et al. Italian translation, cultural adaptation and validation of the "American Orthopaedic Foot and Ankle Society's (AOFAS) ankle-hindfoot scale". Acta Biomed 2016;87:38-45.

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia
2020;46:298; doi: 10.32050/0390-0134-296

Il tributo del dott. Vito Surdo ai morti di colera dimenticati

Una fatica letteraria che diventa una straordinaria opera di recupero culturale in onore del passato. Succede che un inguaribile amante della storia, e delle storie, si lascia incuriosire dal mistero di un cimitero scomparso, che nel lontano 1837 aveva dato sepoltura alle vittime di una epidemia di colera. E tutto quello che trova – scavando tra vecchi romanzi e documenti inerenti alla vicenda – lo mette per iscritto, così da comporre uno dei suoi tanti racconti. Stavolta, però, non si accontenta del "*C'era una volta…*"; ritrova il luogo, lo delimita, richiede permessi e autorizzazioni per edificarvi un monumento funerario. Raggiungerà il suo duplice intento, alla fine: la pubblicazione di un libro, dal titolo "*I morti dimenticati*", e l'edificazione di un cippo, che restituirà a quel cimitero la dignità di un tempo.
Il protagonista di questa impresa è Vito Surdo, uno dei nostri. Giovane ottantenne, ex primario del reparto di Ortopedia e Traumatologia dell'Ospedale di Mirano, dopo circa quarant'anni di onorata carriera ha trovato tempo ed entusiasmo per dare libero sfogo a una delle sue passioni: quella di radunare ricordi e curiosità – personali e altrui – per raccontarli.
Salemi, cittadina siciliana sdraiata su una collina della Valle del Belice, è il suo luogo natio e lo sfondo prediletto delle sue narrazioni. Vito vi trascorre i suoi primi diciotto anni – archiviando nella mente fatti e immagini che riaffioreranno in futuro al momento opportuno –; poi intraprende il suo percorso professionale, raggiungendo a Palermo i traguardi della laurea e della specializzazione. Dopo la frequenza nella locale Clinica ortopedica, il trasferimento definitivo in Veneto, facendo prima tappa a Conegliano da assistente, poi a Mirano, dove tra il ruolo di aiuto e quello di primario trascorrerà più di trent'anni.
È a quest'ultima lunga esperienza che il dott. Surdo ha dedicato uno dei suoi libri più coinvolgenti, "*Una gamba in qualche modo si aggiusta*!", resoconto nostalgico su fatti e personaggi di un reparto di provincia, che nel tempo ha saputo crearsi una propria identità e un certo prestigio. Gli interessi letterari di Surdo, comunque, avevano già spaziato negli ambiti extraprofessionali, soprattutto con i testi dedicati alla sua terra di Sicilia – dove non ha mai smesso di fare ritorno di tanto in tanto –, tra cui un saggio sull'olio d'oliva, "*L'oro verde*", in cui ha riversato tutta la sua competenza da produttore DOC.
La vicenda del cimitero dimenticato riguarda proprio Salemi, che in quel triste 1837, nel giro di un solo mese e mezzo, pagò un tributo di ben 600 vittime. Una tragedia. Impotenti davanti alla violenza del morbo, l'unico provvedimento che si poté prendere fu quello di inumare tutti i morti in una fossa comune fuori dall'abitato. Al pari del cimitero principale, anche questo dei colerosi fu per decenni meta di parenti in preghiera, fino a quando l'oblio e la vegetazione ne cancellarono ogni traccia.
Quando Vito Surdo, otto anni fa, cominciò a invocare permessi per realizzare il suo ambizioso progetto (di tasca propria, a parte qualche offerta), non poteva nemmeno immaginare che l'uscita del libro e l'inaugurazione del restaurato cimitero avvenissero proprio nel corso dell'attuale pandemia di Covid-19. Un involontario premio di "attualità", prima ancora che la critica faccia giungere il suo.

Chiunque è interessato a ricevere il libro "*I morti dimenticati*", come tutti gli altri della collana, può rivolgersi direttamente all'autore, contattandolo su whatsapp (3333151154) o via mail (vitosurdomontalto@gmail.com).

a cura di Nunzio Spina

© Copyright by Pacini Editore Srl

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia
2020;46:299-306; doi: 10.32050/0390-0134-291

La sindrome algodistrofica (*Complex Regional Pain Syndrome*): aggiornamento clinico-terapeutico

Algodystrophy (Complex Regional Pain Syndrome): a clinical-therapeutic update

Massimo Varenna[1], Pietro Randelli[2,3]

[1] Centro per la Diagnosi e il Trattamento dell'Osteoporosi e delle Malattie Osteometaboliche. ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO, Milano; [2] 1° Clinica Ortopedica, ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO, Milano; [3] Laboratorio di Biomeccanica Applicata, Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano

Riassunto

L'algodistrofia, oggi definita Complex Regional Pain Syndrome, è malattia caratterizzata da un'intensa sintomatologia dolorosa, da alterazioni sensitive e vasomotorie, edema e deficit funzionale. Importanti acquisizioni sono state recentemente ottenute circa i meccanismi patogenetici di malattia. L'increzione locale di neuropeptidi proinfiammatori e di alcune citochine potrebbe essere l'evento che innesca e mantiene la malattia, causando iperalgesia e allodinia. Successivamente, l'alterata permeabilità capillare, l'edema interstiziale e la conseguente ipossia e acidosi locale potrebbero costituire le successive dinamiche patogenetiche. La diagnosi tempestiva e il conseguente precoce inizio del trattamento costituiscono i presupposti fondamentali per ottenere i migliori risultati terapeutici. La localizzazione al piede, la fisioterapia prescritta in assenza di una precisa diagnosi e una malattia con un'espressività clinica contenuta, rappresentano variabili in grado di ritardare la corretta diagnosi. Le opzioni terapeutiche più attuali fanno riferimento alla somministrazione di Bisfosfonati a dosaggio elevato. L'elevata concentrazione locale di questi farmaci consente un rapido controllo della sintomatologia dolorosa e un effetto antiflogistico, interrompendo un metabolismo anaerobio, l'acidosi locale e l'increzione locale di neuromediatori. Neridronato somministrato per via endovenosa è la molecola che negli ultimi anni ha raccolto le più convincenti evidenze di efficacia e dal 2014 rappresenta l'unica terapia che possiede la specifica indicazione. Recentemente è stato possibile osservare un'analoga efficacia del farmaco somministrato per via intramuscolare. Tali riscontri accreditano i Bisfosfonati quale miglior strategia terapeutica nel trattamento dell'Algodistrofia quando tuttavia vengano impiegati molecole e schemi terapeutici adeguati.

Parole chiave: algodistrofia, *Complex Regional Pain Syndrome*, diagnosi, trattamento, neridronato

Summary

Algodystrophy, nowadays called CRPS, is a painful syndrome characterized by sensory and vasomotor disturbance, edema and functional impairment. Significant progress in knowledge about the pathogenic mechanisms of the disease has been recently achieved. The local release of pro-inflammatory neuropeptides and some cytokines may be the event that triggers and maintains the disease, causing hyperalgesia and allodynia. In the following phases, the impaired capillary permeability, the interstitial edema and the consequent hypoxia and local acidosis have been proposed as possible pathophysiological pathways. An early diagnosis and an early treatment are

Ricevuto: 12 novembre 2020
Accettato: 24 novembre 2020

Corrispondenza
Massimo Varenna
E-mail: Massimo.Varenna@asst-pini-cto.it

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

Come citare questo articolo: Varenna M, Randelli P. La sindrome algodistrofica (*Complex Regional Pain Syndrome*): aggiornamento clinico-terapeutico. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2020;46:299-306; https://doi.org/10.32050/0390-0134-291

© Copyright by Pacini Editore Srl

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

acknowledged to be essential steps to achieve the best therapeutic results. Foot localization, prior physiotherapy prescribed for symptoms later diagnosed as CRPS, and a disease without overt clinical manifestations are independent predictive factors for a delayed diagnosis. Treatment options are currently addressed to high-dosage bisphosphonates administration. The high local concentrations reached by these molecules allow a prompt pain relief and an anti-inflammatory effect, stopping an anaerobic metabolism, the low ambient pH, and the release of proinflammatory mediators. Among bisphosphonates, neridronate is the drug that in the last years has collected the most convincing evidence of efficacy when intravenously administered and in 2014 Neridronate has been registered as specific treatment for CRPS. Recently, a similar efficacy was also observed when the treatment is administered intramuscularly. These data support that bisphosphonate use could be viewed as a helpful therapeutic strategy for CRPS treatment as long as proper molecules and dose regimens are used.

Key words: *algodystrophy, Complex Regional Pain Syndrome, diagnosis, treatment, neridronate*

È sufficiente passare in rassegna la letteratura medica degli ultimi due decenni per rendersi conto di come l'ampliamento delle conoscenze raggiunto in questo periodo circa la Sindrome Algodistrofica (SA) (*Complex Regional Pain Syndrome*) abbia di gran lunga superato tutto ciò che era stato acquisito fin dalla sua iniziale descrizione, ovvero in oltre un secolo e mezzo. L'affinarsi della ricerca biochimica e la creazione di modelli animali in grado di replicare in modo attendibile la malattia umana, hanno sicuramente contribuito in modo rilevante a tali progressi. Inoltre, le conoscenze circa la centralità del ruolo patogenetico del tessuto osseo [1], del processo di neuroflogosi [2], dei disturbi del microcircolo [3] e del coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale negli stadi più avanzati di malattia, hanno più chiaramente delineato le dinamiche fisiopatologiche e le implicazioni patomorfogenetiche rimaste per decenni sconosciute.

La clinica

La qualità degli studi epidemiologici, superando i confini del singolo centro di riferimento e quindi la pregiudiziale di casistiche gestite da un unico tipo di specialista, ha conosciuto innegabili progressi [4]. A tal proposito ha ricevuto una conferma il ruolo dell'evento traumatico quale principale evento predisponente la comparsa della SA, evento traumatico che prescinde dalla gravità, oscillando da fratture pluriframmentarie con dislocazione alla (micro)frattura da stress (insufficienza) secondaria al microtraumatismo ripetuto o ad un semplice evento distorsivo anche di modesta gravità; in tal senso, più è accurata l'anamnesi, meno frequenti risultano essere le forme "idiopatiche" [5]. Allo stesso modo, l'intervento chirurgico, anche di elezione e a carico solo dei tessuti molli (release del nervo mediano, asportazione di neuroma di Morton, etc.) viene annoverato tra i più comuni fattori predisponenti. A proposito dell'epidemiologia della SA, va anche riportato come nelle casistiche di più recente pubblicazione sembrano ridursi i casi secondari ad altre patologie (per esempio le sindromi emiplegiche o l'infarto del miocardio), verosimilmente per strategie più tempestive circa il percorso riabilitativo di tali pazienti. Un'ultima acquisizione circa la clinica della SA ottenuta in anni recenti e che merita di essere citata è l'inconsistenza delle osservazioni che sostenevano un passaggio obbligato da una fase iniziale "calda", ove prevalgono i fenomeni flogistici, a una fase "distrofica" o "fredda" per arrivare allo stadio terminale ("atrofico") ove prevalgono le manifestazioni legate a un danno anatomico e funzionale permanente [6]. Tale riscontro conferma l'esperienza clinica che individua soprattutto nelle forme pediatriche o degli adolescenti una malattia che si presenta in fase "fredda" sin dall'esordio.

La diagnosi

A dimostrazione che non tutte le novità tecnologiche comportano un effettivo beneficio sulla qualità della gestione clinica del paziente, merita una riflessione il ruolo svolto dalla Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) nella diagnosi della SA. Pur essendo i criteri diagnostici attualmente in uso (criteri di Budapest) [7] uno strumento sicuramente perfettibile, essi si basano esclusivamente sulla rilevazione anamnestica o attraverso l'esame obiettivo di sintomi e segni specifici della malattia algodistrofica (Tab. I). Tali criteri che hanno avuto il pregio di essere adottati a livello internazionale e hanno quindi reso le diverse casistiche sicuramente più omogenee, non prendono in considerazione alcun accertamento strumentale (radiologia standard, scintigrafia ossea, termografia e RMN). Ciò malgrado, l'alterazione di segnale alla RMN usualmente definita "edema osseo", viene a volte erroneamente interpretata come patognomonica di SA, mentre non possiede i necessari requisiti di sensibilità e specificità per poterla considerare come tale. In termini di sensibilità è un riscontro che compare precocemente, ma tende ad attenuarsi e a scomparire nell'arco di alcune settimane, mentre in termini di specificità è un'alterazione di segnale condivisa da almeno una ventina di patologie diverse, spesso per nulla assimilabili alla SA [8] (Tab. II).

Tabella I. Criteri clinici diagnostici della CRPS. IASP Criteria [7].

1. Dolore continuo sproporzionato all'evento scatenante
2. Il paziente deve riferire la presenza di almeno un sintomo in tre delle quattro seguenti categorie:
• Alterazioni sensoriali: iperestesia e/o allodinia
• Alterazioni vasomotorie: asimmetria di temperatura e/o alterazione e/o asimmetria del colorito cutaneo
• Alterazioni sudomotorie/edema: edema e/o anomalie e/o asimmetria della sudorazione
• Alterazioni motorie/trofiche: ridotta escursione articolare e/o anomalie motorie (ipostenia, tremori, distonia) e/o alterazioni trofiche (cute, unghie, annessi piliferi)
3. Devono essere obiettivabili almeno un segno in due o più delle seguenti categorie:
• Alterazioni sensoriali: iperalgesia e/o allodinia
• Alterazioni vasomotorie: evidenza di un'asimmetria al termotatto e/o alterazione e/o asimmetria del colorito cutaneo
• Alterazioni sudomotorie/edema: evidenza di edema e/o anomalie e/o asimmetria della sudorazione
• Alterazioni motorie/trofiche: evidenza di: ridotta escursione articolare e/o anomalie motorie (ipostenia, tremori, distonia) e/o alterazioni trofiche (cute, unghie, annessi piliferi)
4. Assenza di una interpretazione diagnostica alternativa

Tabella II. Patologie per le quali è stato descritto un riscontro di edema midollare osseeo alla RMN [8].

Traumi/Ridotta resistenza meccanica scheletrica
• Fratture (acute, osteoporotiche, da stress)
• Osteoporosi transitoria dell'anca
• Osteoporosi regionale migrante
• Traumi ossei (microfratture?)
• Osteocondrite
Patologie articolari degenerative
• Artrosi
• Artropatia di Charcot
• Neuropatia diabetica degli arti inferiori ed altre neuropatie croniche
Patologie articolari/entesitiche infiammatorie
• Artrite reumatoide
• Artropatia psoriasica
• Spondilartriti/Entesiti
Patologie vascolari
• Necrosi avascolare
• Sindrome Algodistrofica (CRPS)
• Anemia a cellule falciformi
Patologie infettive
• Artriti settiche
• Osteomieliti
Patologie metaboliche
• Condrocalcinosi
• Gotta
Patologie iatrogene
• Chirurgia ossea
• Radioterapia
Patologie neoplastiche

A rendere ancora più complessa la problematica della diagnosi di SA, vi è da citare un'ampiamente condivisa "expert opinion", ovvero che tanto più precoce è la diagnosi e quindi il trattamento della malattia, tanto maggiori sono le probabilità di successo [9] e tale opinione ha trovato negli ultimi anni riscontri comprovati dall'analisi retrospettiva di ampie casistiche [10,11]. Per la rilevanza che ha quest'aspetto nella pratica clinica quotidiana e cioè quelli che devono essere gli sforzi finalizzati al contenimento del ritardo diagnostico, può valere la pena citare i risultati di un recente studio [12]. Tale indagine era finalizzata a individuare le variabili cliniche che correlano con un intervallo di tempo maggiore tra esordio clinico e diagnosi, in buona sostanza le variabili cliniche riferite alla malattia e alla sua gestione che ostacolano una diagnosi precoce. La localizzazione al piede piuttosto che alla mano, qualsiasi evento predisponente diverso dalla frattura, una malattia con espressività clinica incompleta, una fisiokinesiterapia prescritta e praticata prima di porre diagnosi di SA, rappresentano tutti eventi in grado di ritardare significativamente la diagnosi e quindi l'attuazione di un programma terapeutico adeguato. Nel tentativo di interpretare criticamente il significato di tali riscontri, il provvisorio beneficio conferito dalla terapia fisica, ne conferma il ruolo terapeutico complementare, ma che non può prescindere dalla terapia farmacologica; il minor ritardo diagnostico quando l'evento predisponente è la frattura può riferirsi alle maggiori opportunità di arrivare alla diagnosi precoce del paziente già seguito in ambiente specialistico per i postumi dell'evento fratturativo o, alternativamente, della maggior sensibilità dello specialista ortopedico nell'individuare una SA incipiente quale evento subentrante e indipendente dalle sequele dell'evento scatenante, cioè la frattura. Più articolato può essere il percorso interpretativo di come la localizzazione al piede/caviglia

agisca quale evento predisponente il ritardo diagnostico. Speculativamente è possibile ipotizzare che i segni locali di flogosi presenti nelle fasi iniziali della malattia algodistrofica possono più facilmente essere interpretati come la conseguenza di una ritardata risoluzione di un pregresso evento distorsivo o di una frattura. Inoltre, l'impatto funzionale di una localizzazione di malattia a livello del piede è solitamente meno invalidante rispetto alla sintomatologia dolorosa e al deficit funzionale generato da una localizzazione di malattia a livello della mano [13]. Infine, alcuni segni della malattia algodistrofica (edema, subcianosi, alterazioni del termotatto) possono essere erroneamente interpretati come manifestazioni cliniche generate da un disturbo vascolare.

La terapia

La gestione terapeutica ottimale della SA ha incontrato da sempre una serie di problematiche motivate da diversi ostacoli. In primo luogo, l'incompleta conoscenza delle diverse dinamiche patogenetiche condizionava, inevitabilmente, l'impostazione di quello che può essere considerato l'approccio terapeutico più efficace. Altre difficoltà si assommano a far sì che a tutt'oggi non esistano nella letteratura medica delle linee guida unanimemente condivise circa il trattamento ottimale della SA. Ad esempio, la diversa estrazione specialistica di coloro chiamati a curare tale malattia si riflette inevitabilmente sulle scelte terapeutiche; la variabilità delle manifestazioni cliniche nel decorso di malattia condiziona le modalità con cui la SA viene trattata in funzione della fase di malattia; gli studi spesso basati su casistiche che per essere sufficientemente numerose sono inevitabilmente eterogenee per i fattori predisponenti e lo stadio della malattia stessa, impediscono frequentemente il raggiungimento di risultati definitivi. A livello speculativo, un ulteriore possibile fattore confondente, in grado forse di spiegare le discordanze in termini di risultati terapeutici rilevabili nei diversi studi, può essere legato alle modificazioni temporali dei meccanismi patogenetici dominanti e cioè il processo flogistico locale, il disturbo del microcircolo, la sensibilizzazione degli afferenti somatosensoriali (periferica) e una possibile sensibilizzazione centrale. Tali possibili dinamiche presentano verosimilmente un profilo di rilevanza che, intersecandosi e modificandosi nel tempo e nei diversi pazienti, può condizionare una diversa risposta terapeutica ai diversi trattamenti. Tali problematiche trovano un corrispettivo nell'elevatissimo numero di terapie proposte (oltre 60) che spaziano da approcci estremamente conservativi come il solo supporto psicologico del paziente a interventi decisamente più radicali come l'amputazione del segmento anatomico interessato.

I bisfosfonati

La classe farmacologica che a tutt'oggi offre le maggiori garanzie di efficacia nel trattamento della SA è rappresentata dai bisfosfonati e questa è la conclusione alla quale sono giunte diverse meta-analisi pubblicate nell'ultimo decennio, ovvero lo strumento più attendibile di dimostrazione di evidenza scientifica [14-18]. Il razionale d'impiego di tali farmaci ha fatto inizialmente riferimento all'interessamento del tessuto osseo in corso di SA e cioè l'osteoporosi regionale, e all'efficacia analgesica di questi farmaci nel trattamento di alcune patologie scheletriche quali, ad esempio, il morbo di Paget o la malattia metastatica. Il loro più noto effetto biologico è la riduzione del rimodellamento osseo attraverso l'inibizione dell'attività osteoclastica, evento che, paradossalmente, non trova riscontri istologici o biochimici in corso di SA. Il reale meccanismo d'azione dell'effetto terapeutico dei Bisfosfonati deve quindi fare riferimento alle molteplici azioni farmacologiche che tali molecole possono esercitare una volta che raggiungano localmente concentrazioni elevate, come dimostra la valutazione scintigrafica in corso di SA impiegando quale *carrier* del Tecnezio^{99} il metilenbisfosfonato, offrendo quindi il corrispettivo iconografico della farmacocinetica di tali farmaci in corso di SA [19].

Esistono infatti evidenze di altri effetti biologici extra-scheletrici. In particolare i bisfosfonati sembrano avere effetti antinfiammatori, influenzando la produzione locale di citochine proflogistiche [20]. Oltre a un possibile effetto di inibizione della dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite indotta dall'acidosi locale [21], è verosimile ipotizzare che l'effetto citotossico diretto sulle popolazioni cellulari midollari inibisca il metabolismo cellulare anaerobio determinato dal disturbo del microcircolo, la produzione di acido lattico e, quindi, la stimolazione nocicettiva generata dal ridotto pH locale [22]. L'efficacia dell'azione analgesica e la capacità di contrastare i fenomeni flogistici potrebbero inoltre essere in relazione all'interferenza con la sintesi locale di alcuni mediatori (IL-6, TNFα, prostaglandina E_2) che numerosi studi hanno individuato quali verosimili mediatori delle prime fasi di malattia [23]. Contrastando il disturbo del microcircolo, l'acidosi locale e l'aumento della pressione intramidollare causato dall'aumentata permeabilità capillare, si verrebbe a determinare un'inibizione dello stimolo nocicettivo e dei meccanocettori a bassa soglia con un conseguente effetto analgesico [24] (Fig. 1) [25]. I bisfosfonati potrebbero inoltre agire interferendo localmente con l'attività macrofagica [26], coinvolta nell'espressione di mediatori quali il *Nerve Growth Factor* probabilmente correlati all'innesco e al mantenimento dell'infiammazione neurogenica [27]. L'efficacia terapeutica dipende quindi dalla capacità dei bisfosfonati di contrastare tali dinamiche patogenetiche quando esse sono preminenti, ovvero nelle prime fasi di malattia. Coerentemente con tali ipotesi vanno interpre-

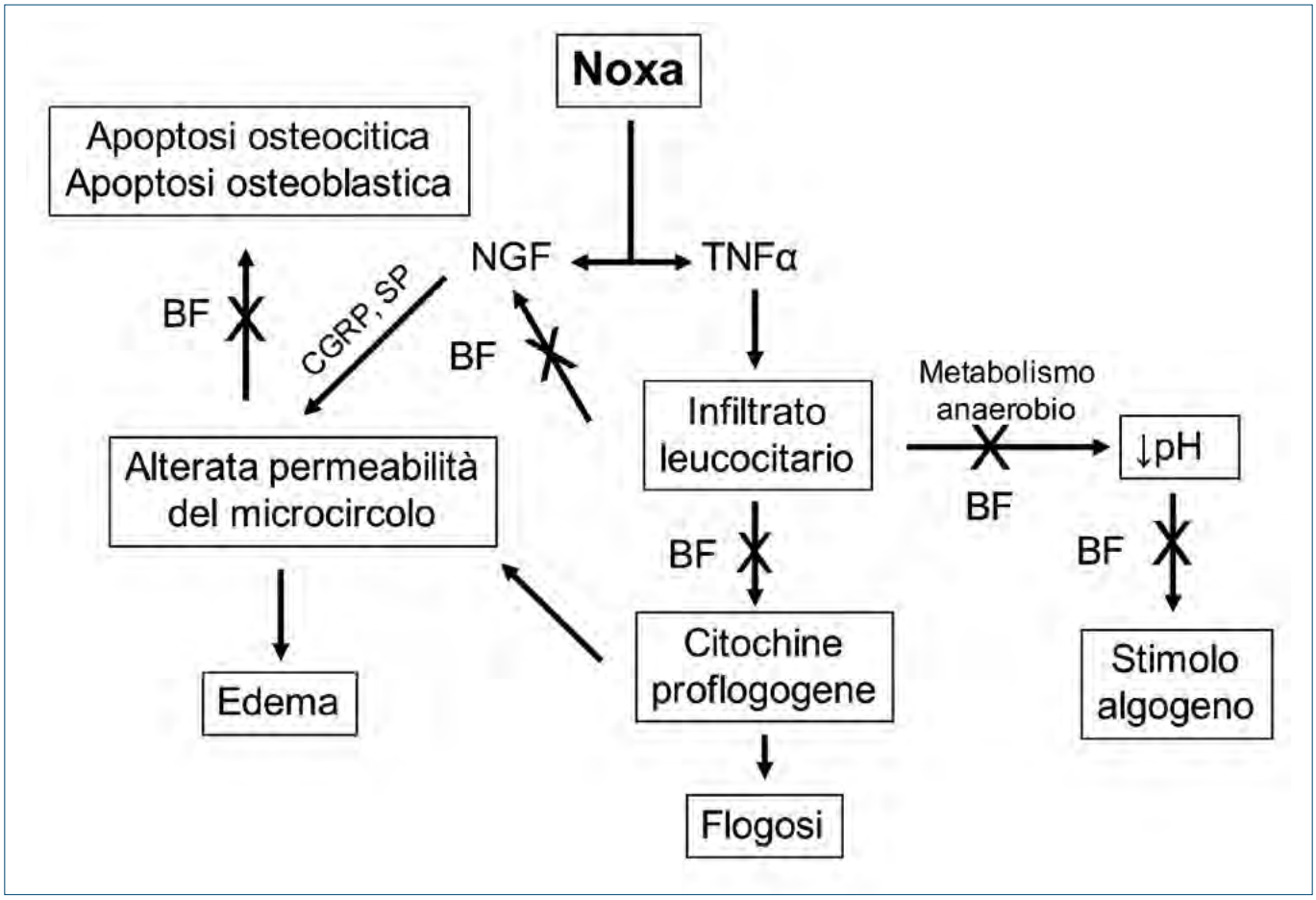


Figura 1. Possibili siti d'interazione dei bisfosfonati (BF) con le dinamiche patogenetiche della sindrome algodistrofica (da Varenna et al., 2014, mod.) [25].

tati i modesti risultati terapeutici ottenibili usando bisfosfonati nelle forme inveterate di malattia o quando vengono impiegate molecole di generazioni precedenti (con un'affinità modesta per il tessuto osseo e con un'attività antiflogistica meno evidente) e soprattutto quando impiegate per schemi terapeutici sottodosati che non consentono di controllare efficacemente e in tempi adeguati le manifestazioni cliniche. Le possibili interazioni che i bisfosfonati possono esercitare contrastando le dinamiche patogenetiche della SA sono illustrate nella Figura 1.

Il neridronato

Nell'ambito della classe dei bisfosfonati, la molecola che recentemente ha offerto le più convincenti dimostrazioni d'efficacia è rappresentata dal neridronato, somministrato per via endovenosa al dosaggio di 100 mg/die per 4 volte nell'arco di 10 giorni. A differenza dei trials precedenti condotti su casistiche limitate in termini di numerosità, nello studio in doppio cieco condotto con neridronato verso placebo e pubblicato nel 2013 [28] sono stati reclutati 82 pazienti affetti da CRPS-1, con una durata di malattia non superiore ai 4 mesi e con documentata ipercaptazione alla scintigrafia ossea. Entro i primi 20 giorni dall'inizio del trattamento, la scala visuoanalogica del dolore si è ridotta in misura significativamente maggiore nel gruppo di pazienti trattato con neridronato; tale riduzione diveniva oltremodo più evidente alla successiva valutazione (40 giorni) (Fig. 2). Significativi miglioramenti sono stati osservati anche in tutti gli altri *outcomes* dello studio, ovvero i parametri clinici relativi al dolore alla mobilizzazione, ai segni locali di flogosi e alla qualità di vita. Durante la fase in aperto, nella quale dopo 50 giorni i pazienti precedentemente trattati con placebo sono passati al trattamento attivo, sono stati osservati analoghi benefici del trattamento con neridronato osservati nella fase in doppio cieco. Una rivalutazione dei pazienti a un anno non ha

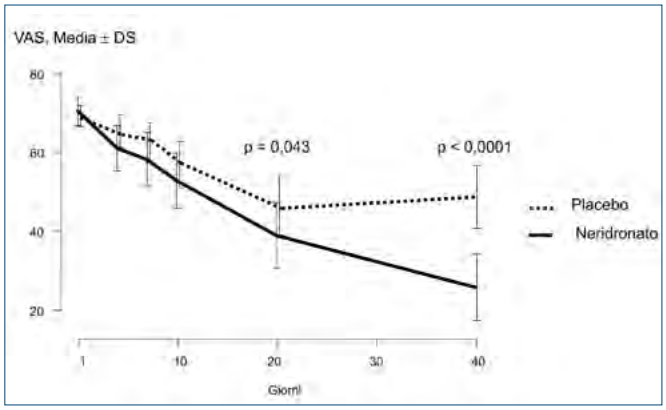


Figura 2. Scala visuoanalogica del dolore. Variazioni al basale e nei successivi 40 giorni in pazienti affetti da algodistrofia e trattati con neridronato e.v. o placebo (da Verenna et al., 2013, mod.) [28].

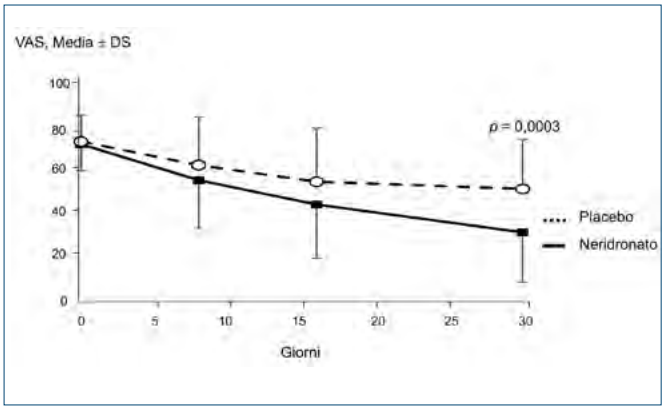


Figura 3. Scala visuoanalogica del dolore. Variazioni al basale e nei successivi 30 giorni in pazienti affetti da algodistrofia e trattati con neridronato somministrato per via intramuscolare o placebo (da Varenna et al., mod.) [29].

mostrato segni clinici residui di SA o manifestazioni cliniche evocative di una recidiva di malattia.

La rilevanza dei risultati di questo studio è stato il supporto in base al quale il trattamento con neridronato ha ottenuto da parte di AIFA l'indicazione al trattamento della SA (GU N. 28; 4 Febbraio 2014). Tale riconoscimento risulta oltremodo significativo in ragione del fatto che neridronato è a tutt'oggi l'unico farmaco al mondo a possedere tale specifica indicazione.

Il passo successivo nello sviluppo di questa linea di ricerca è stato quello di valutare se il farmaco fosse in grado di mantenere il medesimo profilo di efficacia quando somministrato per via intramuscolare. Il razionale di tale indagine era da porre in relazione al contenimento dei costi evitando la gestione terapeutica ospedaliera e, parallelamente, facilitando la somministrazione della cura presso il domicilio del paziente, senza la necessità di recarsi per quattro volte presso la struttura dove il trattamento veniva somministrato per via venosa. Sono a tutt'oggi disponibili i risultati della prima fase dello studio cioè quando i pazienti affetti da SA sono stati trattati con una iniezione intramuscolare giornaliera di neridronato 25 mg per 16 giorni consecutivi e confrontati con un'analoga popolazione di pazienti trattati con placebo [29]. Per facilitare la confrontabilità dei risultati con quelli ottenuti somministrando il farmaco per via endovenosa, sono stati mantenuti i medesimi criteri d'inclusione dello studio precedente. La differenza più rilevante consisteva in una valutazione clinica dei risultati più precoce, a soli trenta giorni dall'inizio del trattamento. Ciò malgrado, sia la misura del dolore (Fig. 3), sia tutti gli altri parametri clinici e funzionali (Fig. 4), mostravano una perfetta sovrapponibilità con quanto osservabile quando il farmaco veniva somministrato per via endovenosa. Anche il profilo di sicurezza del farmaco ha mostrato riscontri del tutto tranquillizzanti, sia per quanto riguarda la tolleranza locale nel sito d'iniezione, sia per la prevedibile "reazione di fase acuta". Tale evento, comune a tutti i bisfosfonati amino-sostituiti, ha mostrato un'incidenza in linea con i dati di letteratura, tuttavia con un'intensità più modesta e una più rapida remissione, verosimilmente in ragione del dosaggio inferiore del farmaco e in ogni caso facilmente controllabile con l'assunzione di paracetamolo.

Conclusioni

In base a tali riscontri, emergono come imprescindibili alcune considerazioni che il clinico non può trascurare nella gestione della SA. In primo luogo, la malattia è una possibile manifestazione che compare in seguito a riconosciuti eventi clinici e che necessariamente deve essere tenuta in considerazione e quindi diagnosticata in tempi rapidi. La diagnosi deve basarsi sulla rilevazione dei sintomi e segni clinici evocativi per la SA e, quale accertamento strumentale in grado di supportare il sospetto diagnostico, la scintigrafia ossea deve essere considerata la metodica di scelta, anche per una possibile indicazione terapeutica. Una volta posta la diagnosi, la malattia deve essere trattata in prima battuta con i bisfosfonati, nella fattispecie con il neridronato che è l'unico farmaco che possiede una specifica indicazione. È auspicabile che anche la via di somministrazione intramuscolare possa ottenere nell'arco di breve tempo l'avallo dell'ente regolatore. Infine, una volta ottenuto un adeguato controllo della sintomatologia dolorosa e delle manifestazioni flogistiche locali, andrà necessariamente intrapreso un programma kinesiterapico al fine di recuperare completamente il deficit funzionale che la SA può determinare quando non precocemente diagnosticata o impropriamente trattata.

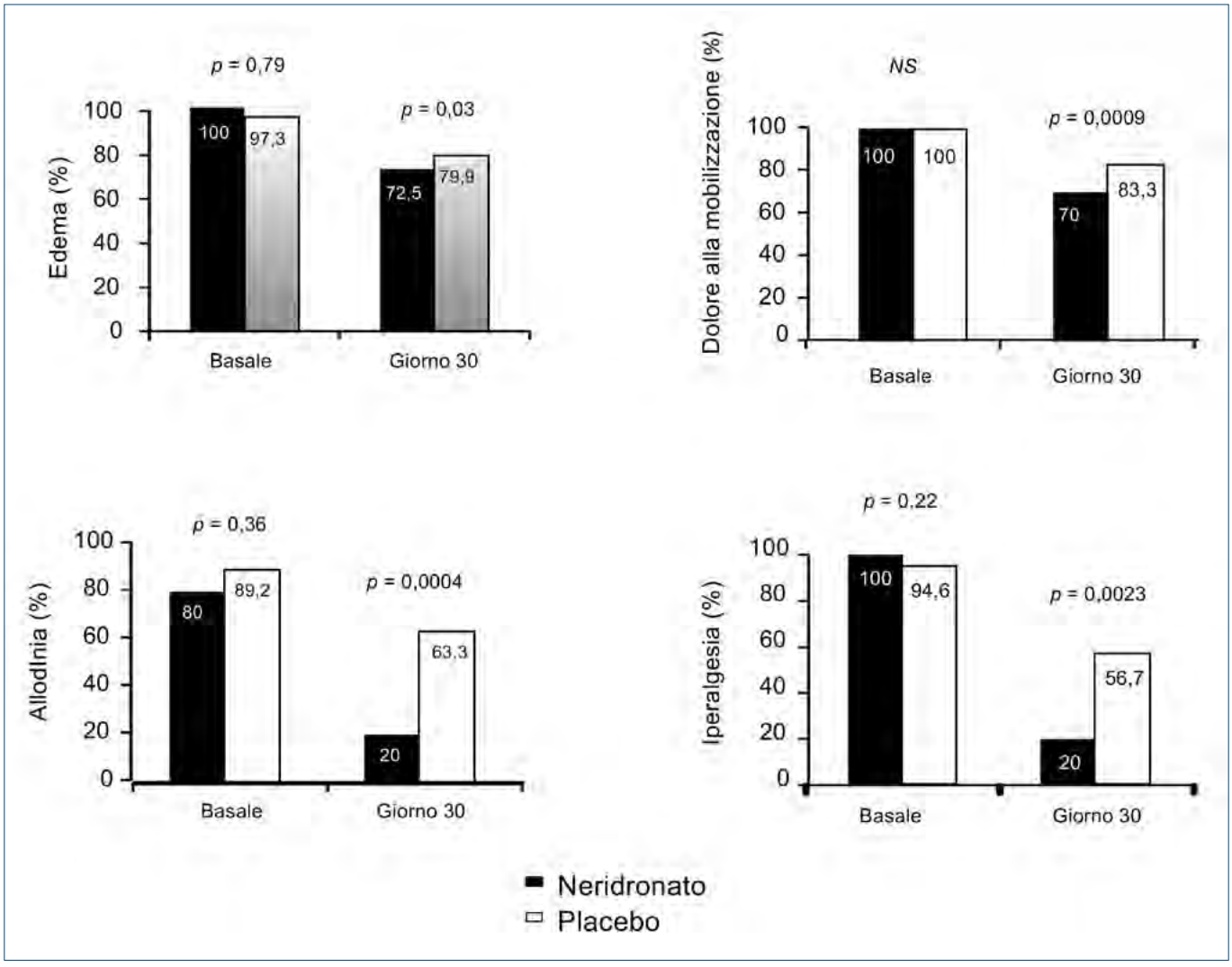


Figura 4. Variazione dei parametri clinici in pazienti affetti da algodistrofia al basale e nei successivi 30 giorni dall'inizio del trattamento con neridronato somministrato per via intramuscolare o placebo (da Varenna et al., mod.) [29].

Bibliografia

1 Varenna M, Crotti C. Bisphosphonates in the treatment of complex regional pain syndrome: is bone the main player at early stage of the disease? Rheumatol Int 2018;38:1958-62. https://doi.org/10.1007/s00296-018-4101-6

2 Harden RN. Cytokine imbalance/activity as a unifying hypothesis for the pathogenesis and pathophysiology of complex regional pain syndrome? Pain 2011;152:247-8. https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.019

3 Müller M, Disch AC, Zabel N, et al. Initial intramuscular perfusion pressure predicts early skeletal muscle function following isolated tibial fractures. J Orthop Surg Res 2008;17:3-14. https://doi.org/10.1186/1749-799X-3-14

4 de Mos M, de Bruijn AGJ, Huygen FJPM, et al. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. Pain 2007;129:12-20. https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.008

5 Ott S, Maihöfner C. Signs and symptoms in 1,043 patients with complex regional pain syndrome. J Pain 2018;19:599-611.doi:10.1016/j.jpain.2018.01.004

6 Bruehl S, Harden RN, Galer BS, et al. Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? Pain 2002;95:119-24. https://doi.org/10.1016/s0304-3959(01)00387-6

7 Harden RN, Oaklander AL. Burton AW, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. Pain Med 2013;14:180-229. https://doi.org/10.1111/pme.12033

8 Varenna M. L'edema midollare osseo. Inquadramento patogenetico e clinico.Osteoporosi.it 2017;2:24-7.

9 Breivik H, Stubhaug A. Importance of early diagnosis of complex regional pain syndrome (CRPS-1 and CRPS-2): Delayed diagnosis of CRPS is a major problem. Scand J Pain 2016;11:49-51. https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2015.11.009

10 Varenna M, Manara M, Rovelli F, et al. Predictors of responsiveness to bisphosphonate treatment in patients with complex regional pain syndrome type i: a retrospective chart analysis. Pain Med 2017;18:1131-8. https://doi.org/10.1093/pm/pnw207

11 Iolascon G, Moretti A. Pharmacotherapeutic options for complex regional pain syndrome. Expert Opin Pharmacother. 2019;20:1377-86. https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1612367

12 Varenna M, Crotti C, Ughi N, et al. Determinants of diagnostic delay in complex regional pain syndrome type 1: an observational study of 180 consecutive new cases. Clin Rheumatol 2020. https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001558

13 de Mos M, Huygen FJ, Dieleman JP, et al. Medical history and the onset of complex regional pain syndrome (CRPS). Pain 2008;139:458-66. https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.07.002

14 Duong S, Bravo D, Todd KJ, et al. Treatment of complex pain syndrome: an updated systematic review and narrative synthesis. Can J Anesth 2018;65:658-84. https://doi.org/10.1007/s12630-018-1091-5

15 Chevreau M, Romand X, Gaudin P, et al. Bisphosphonates for treatment of complex regional pain syndrome type 1: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials versus placebo. Joint Bone Spine 2017;84:393-9. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.03.009

16 Xu J, Yang J, Lin P, et al. Intravenous therapies for complex regional pain syndrome: a systematic review. Anesth Analg 2016;122:843-56. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000999

17 Wertli MM, Kessels AG, Perez RS, et al. Rational pain management in complex regional pain syndrome 1 (CRPS 1)-a network meta-analysis. Pain Med 2014;15:1575-89. https://doi.org/10.1111/pme.12466

18 De QH Tran, Duong S, Bertini P, et al. Treatment of complex regional pain syndrome: a review of the evidence. Can J Anesth 2010;57:149-166. https://doi.org/10.1007/s12630-009-9237-0

19 Varenna M. Bisphosphonates beyond their anti-osteoclastic properties. Rheumatology (Oxford) 2014;53:965-7. https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket370

20 Pennanen N, Lapinjoki S, Urtti A, et al. Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1, IL-6 and TNFα secretion from RAW 264 cells in vitro. Pharmacol Res 1995;12:916-22. https://doi.org/10.1023/a:1016281608773

21 Evans JR, Robertson WG, Morgan DB, et al. Effect of pyrophosphate and diphosphonates on the dissolution of hydroxyapatites using a flow system. Calcif Tissue Int 1980;31:153-9. https://doi.org/10.1007/BF02407176

22 Cecchini MG, Fleisch H. Bisphosphonates in vitro specifically inhibit, among the hematopoietic series, the development of the mouse mononuclear phagocyte lineage. J Bone Miner Res 1990;5:1019-27. https://doi.org/10.1002/jbmr.5650051005

23 Uçeyler N, Eberle T, Rolke R, et al. Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome. Pain 2007;132:195-205. https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.07.031

24 Mach DB, Rogers SD, Sabino MC, et al. Origins of skeletal pain: sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. Neuroscience 2002;113:155-66. https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00165-3

25 Varenna M, Adami S, a cura di. La sindrome algodistrofica. Springer Verlag Italia Ed. 2014

26 Cecchini MG, Felix R, Fleisch H, et al. Effect of bisphosphonates on proliferation and viability of mouse bone marrow-derived macrophages. J Bone Miner Res 1987;2:135-42. https://doi.org/10.1002/jbmr.5650020209

27 Sabsovich I, Wei T, Guo TZ, et al. Effect of anti-NGF antibodies in a rat tibia fracture model of complex regional pain syndrome type I. Pain 2008;138:47-60. https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.11.004

28 Varenna M, Adami S, Rossini M, et al. Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Rheumatology 2013;52:534-42. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes312

29 Varenna M, Braga V, Gatti D, et al. Intramuscular neridronate for the treatment of complex regional pain syndrome type 1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Rheumatology, submitted.

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia
2020;46:307-316; doi: 10.32050/0390-0134-194

SCETALL: STC
Studio clinico ed elettrofisiologico sull'impiego terapeutico dell'acido R(+) α-lipoico in forma liquida nella Sindrome del Tunnel Carpale

SCETALL: STC
Clinical and electrophysiological study on the therapeutic use of liquid formulation of R(+) α-lipoic acid for Carpal Tunnel Syndrome

Giuseppe Greco

USL Toscana Sud-Est

Riassunto

La Sindrome del Tunnel Carpale (STC) è la più frequente mononeuropatia dell'arto superiore che può compromettere in misura significativa lo svolgimento delle attività quotidiane, la qualità del sonno e la qualità della vita dei pazienti. Accanto all'approccio chirurgico, l'impiego di farmaci e integratori permette di ridurre il dolore e lo stato infiammatorio favorendo i processi di neuroriparazione. Lo scopo di questo studio è stato valutare l'impatto dell'integrazione con Acido α-Lipoico in formulazione liquida (Liponax Sol®) sui parametri clinici ed elettrofisiologici in una coorte di 40 pazienti STC reclutati dal 2016 al 2017. Dai risultati dello studio, Liponax Sol® sembra in grado di esercitare una importante azione terapeutica nella STC sia sul piano clinico (riduzione dei sintomi neuropatici) sia sul piano elettrofisiologico (miglioramento dei dati di conduzione nervosa), a fronte dell'assenza di effetti collaterali significativi. Sebbene lo studio sia limitato dalla ridotta numerosità del campione e dall'assenza di un braccio di controllo (es. placebo), la omogeneità e la significatività dei risultati preliminari qui ottenuti raccomandano fortemente la realizzazione di un trial randomizzato controllato doppio cieco vs placebo di conferma.

Parole chiave: acido lipoico, tunnel carpale, liquido, Liponax Sol®

Summary

Carpal Tunnel Syndrome (CTS) is the most frequent upper limb mononeuropathy that significantly compromises the performance of daily activities, the quality of sleep and the quality of life of patients. Alongside the surgical approach, the use of drugs and food supplements allows to reduce pain and the inflammatory state promoting nervous tissues reparation processes. The purpose of this study was to evaluate the impact of supplementation with liquid α-Lipoic Acid (Liponax Sol®) on clinical and electrophysiological parameters on a cohort of 40 CTS patients recruited from 2016 to 2017. From the results of the study, Liponax Sol® seems to be able to exert an important therapeutic action in CTS both clinically (reduction of neuropathic symptoms) and electrophysiological (improvement of nerve conduction), without significant side effects. Although the study is partly limited by the small size of the sample and the absence of a control

Ricevuto: 20 novembre 2019
Accettato: 14 dicembre 2020

Corrispondenza
Giuseppe Greco
E-mail: giuseppe.greco@uslsudest.toscana.it

Conflitto di interessi
L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Greco G. SCETALL: STC. Studio clinico ed elettrofisiologico sull'impiego terapeutico dell'acido R(+) α-lipoico in forma liquida nella Sindrome del Tunnel Carpale Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia. 2020;46:307-316; https://doi.org/10.32050/0390-0134-194

© Copyright by Pacini Editore Srl

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

arm (eg Placebo), for the homogeneity and significance of the results obtained, it is desirable to carry out a double-blind randomized controlled trial vs placebo to confirm the preliminary but promising results obtained here.

Key words: *lipoic acid, carpal tunnel, liquid, Liponax Sol®*

Introduzione

La Sindrome del Tunnel Carpale (STC) è la più frequente mononeuropatia dell'arto superiore [1]. I suoi sintomi e le conseguenti limitazioni funzionali compromettono in misura significativa lo svolgimento delle attività quotidiane, la qualità del sonno e la qualità della vita dei pazienti [2-4]. La terapia della STC consta di due approcci diversi ma non alternativi: un approccio chirurgico, in genere riservato ai casi con grave interessamento clinico ed elettrofisiologico, e teso a eliminare le cause anatomiche della compressione meccanica del nervo mediano nel canale del carpo, e un approccio conservativo, finalizzato alla riduzione dello stress meccanico del nervo (posture viziate, attività manuali) e/o mediante l'utilizzo di farmaci o integratori, per via sistemica o locale, che riducano il dolore, i fenomeni infiammatori, e che favoriscano i processi di neuroriparazione [5].

Tra gli integratori maggiormente utilizzati nella pratica clinica a scopo sintomatico e neuroprotettivo vi è l'acido α-lipoico, la cui forma attiva è l'isomero R(+) [6]. La nuova formulazione liquida di acido R(+) α-lipoico (Liponax Sol®) si caratterizza per un maggiore e più rapido assorbimento [7]. Non esistono tuttavia al momento studi in letteratura che ne supportino l'utilizzo nella STC.

Materiali e metodi

È stato pertanto messo a punto un protocollo di studio con l'obiettivo di testare, in via preliminare, l'impatto della terapia integrativa con Liponax Sol® su di una coorte di pazienti STC progressivamente reclutati a partire dal 1.11.2016 presso l'ambulatorio di Elettromiografia dell'Ospedale di Orbetello (GR), valutati clinicamente ed elettrofisiologicamente al momento della diagnosi e dopo 2 mesi di terapia. La fase di reclutamento si è protratta fino al 15 giugno 2017.

Tutte le misurazioni cliniche ed elettrofisiologiche sono state realizzate dallo stesso operatore (G.G., neurofisiopatologo). È stato utilizzato un elettromiografo NeMus EB Neuro. L'esame elettrofisiologico è stato eseguito in accordo con le linee guida *dell'American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine* per la STC [8].

I criteri di inclusione allo studio sono i seguenti:

- STC di nuova diagnosi (diagnosi elettrofisiologica);
- età compresa tra i 18 ed i 75 anni;
- assenza di pregressa frattura o immobilizzazione del polso sintomatico;
- assenza di una delle seguenti condizioni: gravidanza, allattamento, diabete;
- assenza di patologia neoplastica o reumatologica nota;
- assenza di patologia tiroidea nota;
- assenza di terapie in atto o pregresse con farmaci neurotossici;
- assenza di patologia diffusa o multifocale a carico del Sistema Nervoso Periferico;
- non indicazione clinica o elettrofisiologica ad intervento di neurolisi, o, in alternativa, rifiuto dell'intervento chirurgico da parte del paziente.
- accettazione del protocollo di studio.

Il protocollo dello studio include:

- anamnesi;
- esame obiettivo neurologico mirato;
- somministrazione di un questionario autosomministrato specifico per la STC;
- esame elettrofisiologico (EMG);
- prescrizione del Liponax Sol® (1 flaconcino per os/die per 2 mesi);
- prescrizione di un controllo clinico ed EMG a 2 mesi;
- rivalutazione clinica ed EMG (comprensiva di questionario).

La classificazione clinica della STC è stata effettuata tramite la scala clinica proposta da Giannini nel 2002 [9]. La classificazione elettrofisiologica della STC è stata effettuata tramite un'apposita scala proposta da Padua nel 1999 [10]. In Appendice 1A e 1B si riportano le Schede Paziente utilizzate ai fini del presente studio. In Appendice 2 si riporta il questionario autosomministrato (BCTQ) [11]. Tutte le scale e i questionari sopra riportati sono validati nella lingua italiana e sono diffusamente utilizzati nella STC a scopo clinico e di ricerca.

I parametri EMG valutati per ciascun paziente sono stati i seguenti:

- latenza motoria distale del nervo mediano;
- ampiezza del potenziale motorio del nervo mediano;
- velocità di conduzione sensitiva del nervo mediano (III dito-polso, ortodromico);
- ampiezza del potenziale sensitivo del nervo mediano (registrato al polso per stimolo al III dito).

Nei casi di gravità elettrofisiologica corrispondente agli stadi 4 e 5 della scala di Padua, o comunque nei casi in cui la

Latenza Motoria Distale del nervo Mediano era > 5 msec, è stata posta indicazione ad intervento di neurolisi. Sono stati pertanto inclusi nello studio solo quei pazienti che rifiutavano l'intervento e che al contempo accettavano il protocollo del presente studio.
I dati raccolti per ciascun paziente al momento del reclutamento (T0) e al successivo controllo a 2 mesi (T1) sono stati quindi inseriti in un database elettronico (Numbers v. 4.2, Apple Inc.).
Per valutare le differenze pre- e post- trattamento sono stati utilizzati diversi test statistici in base al tipo di variabile in studio, ed in particolare:

- Mc Nemar test per le variabili dicotomiche;
- test dei ranghi con segno di Wilcoxon per le variabili ordinali e le variabili continue non normalmente distribuite;
- test t di Student per dati appaiati per variabili continue con distribuzione normale.

A T1 è stato chiesto a ciascun paziente se avesse utilizzato nel periodo dello studio un tutore (splint) notturno o se avesse ridotto significativamente le attività manuali. Per filtrare l'eventuale interferenza di questi fattori sulle differenze pre-post trattamento sono stati pertanto implementati modelli di regressione logistica e lineari. L'analisi statistica è stata realizzata per mezzo del software Statistical Package for Social Science (SPSS Inc, Version 15 for Windows). Sono stati considerati significativi valori di $p \leq 0,05$.

Risultati

Sono stati reclutati complessivamente 40 pazienti, che hanno completato tutte le fasi dello studio, suddivisi in 15 di sesso maschile (37,5%) e 25 di sesso femminile (62,5%). L'età media al momento del reclutamento era di 52,4 (±13,8) anni. La sintomatologia era presente da 6,5 mesi (valore mediano; dispersione 1-228). Su tale campione la mano dominante è risultata essere la sinistra in 3 casi (7,5%).
In 16 casi è stato riscontrato una STC destra, in 3 casi una STC sinistra, in 16 casi si trattava di STC bilaterale con prevalenza destra, in 5 bilaterale con prevalenza sinistra. In caso di STC bilaterale simmetrica è stata considerata prevalente la mano dominante. Sono stati considerati i dati clinici ed elettrofisiologici della sola mano con STC prevalente.
Di seguito vengono riportate, per ciascuna variabile considerata, le eventuali variazioni a T1:
Test di Tinel: a T0 tale test è risultato positivo in 32 pazienti, a T1 in 24 pazienti.
L'analisi statistica (McNemar test esatto) ha evidenziato che tale riduzione di positività del test è significativa ($p = 0,021$).
Test di Phalen: questo test provocativo è risultato positivo a T0 in 20 casi, a T1 in 23 casi. Differenza non significativa ($p = 0,5488$).
Scala clinica: la scala clinica è suddivisa in 5 gradi di gravità crescente, a cui va aggiunta l'eventuale presenza riferita di dolore al polso/mano. La presenza di dolore è lamentata a T0 da 27 pazienti, in T1 da 19. Tale variazione è risultata significativa all'analisi statistica ($p = 0,0386$). In Figura 1 la distribuzione del campione in classi di gravità clinica. A T0 la classe di gravità maggiormente rappresentata è risultata essere la classe 3, a T1 la classe 1.
Dodici pazienti a T1 risultano aver migliorato la classe clinica, 23 pazienti risultano invariati, 5 pazienti presentano un peggioramento della classe clinica. Tali differenze non risultano avere significatività statistica ($p = 0,0679$, test dei ranghi con segno di Wilcoxon).
Classificazione elettrofisiologica: la scala proposta da Padua nel 1999 è una classificazione elettrofisiologica in 5 classi di gravità. In 16 casi a T1 si è registrato un miglioramento di classe, in 22 la classe è risultata la medesima, in 2 soli casi si è assistito ad un peggioramento elettrofisiologico (Fig. 2). Tali variazioni sono risultate statisticamente significative ($p = 0,0009$).

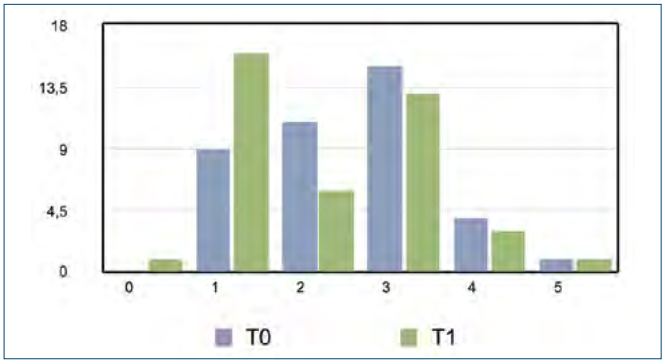


Figura 1. Scala Clinica (Giannini).

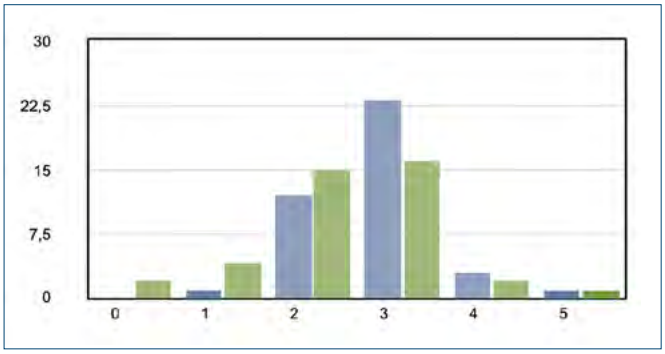


Figura 2. Scala Elettrofisiologica (Padua).

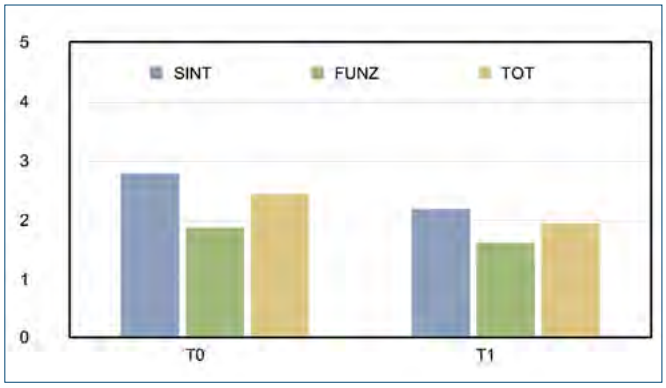


Figura 3. BCTQ.

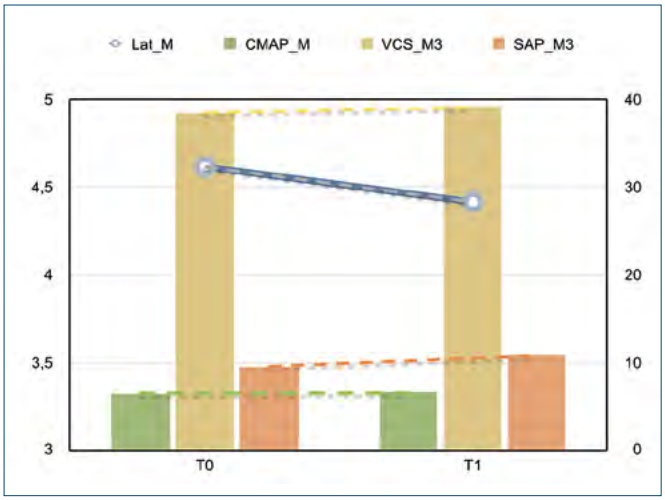


Figura 4. Parametri elettrofisiologici.

BCTQ: il questionario autosomministrato BCTQ (*Boston Carpal Tunnel*) è suddiviso in due sezioni: una prima (BCTQ Sint) incentrata sui sintomi sensitivi riferiti (parestesie, dolore), ed una seconda (BCTQ Funz) incentrata sulle limitazioni funzionali nella esecuzione di comuni attività manuali. Il punteggio totale (BCTQ Tot) è una media ponderata di quello ottenuto nelle 2 sezioni.
BCTQ Sint ha fatto registrare differenze statisticamente significative tra la distribuzione dei punteggi pre- e post-trattamento ($p = 0,0001$, test dei ranghi con segno di Wilcoxon).
BCTQ Funz non ha mostrato cambiamenti significativi ($p = 0,4464$). BCTQ Tot è risultato infine significativamente ridotto in T1 ($p = 0,0007$). In Figura 3 vengono presentate graficamente tali variazioni della scala BCTQ.
Parametri elettrofisiologici: la Latenza Motoria Distale del nervo Mediano (Lat_M) è passata in media da 4,61 msec a 4,41 msec. Tale variazione è risultata statisticamente significativa ($p = 0,0032$, t-test per dati appaiati). L'ampiezza del Potenziale Motorio del nervo Mediano (CMAP_M) è rimasta sostanzialmente invariata (da 6,46 mV a 6,52 mV). La Velocità di Conduzione Sensitiva del nervo Mediano registrata con tecnica ortodromica dal III dito (VCS_M3) è passata (valore mediano) da 38,4 a T0 a 39,0 a T1 ($p = 0,0186$, variazione significativa, Test dei ranghi con segno di Wilcoxon). L'ampiezza del Potenziale Sensitivo (SAP_M3) nello stesso tratto è passata da 9,55 µV a 10,75 µV ($p = 0,2039$, non significativo).
La Figura 4 sintetizza le variazioni dei parametri elettrofisiologici.
Valutazioni ulteriori: a T1 sono state infine poste al paziente alcune domande in merito alla terapia con acido R(+) α-lipoico in forma liquida (Appendice 1B). In particolare, è stato chiesto se il farmaco fosse stato assunto con continuità. Solo in 1 caso l'assunzione del Liponax Sol® è stata discontinua, e la causa di ciò è stata riferita essere il cattivo sapore del prodotto. In 3 casi (7,5%) è stata riferita la comparsa di effetti collaterali, che in tutti è risultata essere una lieve pirosi gastrica, e che in nessun caso ha reso necessaria la sospensione della terapia stessa. Sette pazienti (17,5%) hanno riferito di aver utilizzato uno splint notturno, 11 pazienti (27,5%) hanno riferito di aver ridotto significativamente le attività manuali durante i 2 mesi dello studio.
È stato pertanto implementato un modello di regressione logistica che ha valutato l'interferenza sui risultati fin qui riportati dell'uso notturno dello splint e della riduzione delle attività manuali, per isolare l'effetto della terapia con acido R(+) α-lipoico in forma liquida. In Tabella I, II e III sono riportati i risultati di tale analisi, rispettivamente sulle variabili dicotomiche, sulle variabili ordinali non normalmente distribuite e sulle variabili continue con distribuzione normale. Tale approccio ha evidenziato che l'utilizzo del tutore ha interferito sull'efficacia del farmaco nel negativizzare il test di Tinel, per il quale quindi l'effetto del Liponax Sol® va riconsiderato, mentre la riduzione delle attività manuali ha interferito con l'aumento della Velocità di Conduzione Sensitiva del nervo Mediano, anche questa non più da ascrivere all'esclusivo effetto del farmaco. Si conferma invece l'efficacia del Liponax Sol sui sintomi riferiti (BCTQ Sint), sulla scala BCTQ Tot, sulla scala elettrofisiologica di Padua, sulla Latenza Motoria Distale.

Conclusioni

SCETALL: STC è uno studio preliminare che ha valutato, su una popolazione di STC idiopatico alla prima diagnosi, l'efficacia della terapia con acido R(+) α-lipoico in forma liquida (Liponax Sol®) assunto quotidianamente per 60 giorni.

Tabella I. Regressione logistica: variabili dicotomiche.

	Phalen T1		Tinel T1		Dolore T1	
	OR (Std.err.)	p-value	OR (Std.err.)	p-value	OR (Std.err.)	p-value
Status T0*	9,49 (7,77)	0,006	34,44 (43,48)	0,005	0,54 (8,34)	0,010
Età	0,98 (0,03)	0,431	0,97 (0,03)	0,353	0,99 (0,03)	0,746
Splint	0,37 (0,37)	0,319	0,07 (0,08)	0,026	1,48 (1,45)	0,691
Status T0*	8,41 (6,59)	0,007	27,20 (36,12)	0,013	8,96 (7,93)	0,013
Età	0,98 (0,03)	0,558	1,00 (0,03)	0,903	0,99 (0,027)	0,669
Riduzione	0,43 (0,36)	0,313	7,2 (8,87	0,087	1,88 (1,49)	0,429

Tabella II. Regressione logistica: variabili ordinali.

	VCS_M3	
	Beta (Std.err)	p-value
Status T0*	0,723 (0,103)	< 0,001
Età	-0,060 (0,097)	0,537
Riduzione	5,748 (2,765)	0,045

Sono stati raccolti i dati relativi a 40 pazienti consecutivi (25 F) che hanno completato tutte le fasi dello studio.
In nessun caso il paziente ha dovuto sospendere il farmaco a causa di effetti collaterali. In un solo caso l'assunzione è stata discontinua, in relazione al cattivo sapore del prodotto. Nel 7,5% dei pazienti è stata riferita una lieve pirosi gastrica, che non ha tuttavia compromesso la prosecuzione dello studio.
A T1 i pazienti hanno fatto registrare: una riduzione di positività del test di Tinel, un miglioramento della scala elettrofisiologica di Padua, un decremento dei punteggi BCTQ-Sint e BCTQ-Tot, una riduzione della Latenza Motoria Distale del nervo mediano e un incremento della Velocità di Conduzione Sensitiva del nervo mediano nel tratto III dito-polso.

Scorporando l'effetto del farmaco da quello possibile dell'utilizzo di uno splint notturno (in 7 pazienti) o della riduzione del carico meccanico dell'arto superiore (riferito in 11 pazienti), si è confermata l'efficacia del farmaco sui sintomi (BCTQ-Sint) e sulla scala BCTQ- Tot, sulla scala elettrofisiologica di Padua e sulla Latenza Motoria Distale del nervo Mediano. L'utilizzo dello splint ha mostrato la sua interferenza nel ridurre la positività al test di Tinel, mentre la riduzione nell'esecuzione di attività manuali ha evidenziato la sua interferenza nell'aumentare a T1 la Velocità di Conduzione Sensitiva del nervo Mediano dal III dito.
Il presente studio ha sicuramente dei limiti, dovuti principalmente alla ridotta numerosità del campione e all'assenza di un braccio di controllo (es. placebo). Tuttavia, la omogeneità e la significatività dei risultati ottenuti con questo approccio preliminare appaiono tali da suggerire che Liponax Sol® possa esercitare una importante azione terapeutica nella STC, con effetti sia sul piano clinico (riduzione dei sintomi neuropatici) che sul piano elettrofisiologico (miglioramento dei dati di conduzione nervosa), a fronte dell'assenza di effetti collaterali significativi. È auspicabile, pertanto, la realizzazione di un apposito trial randomizzato controllato doppio cieco vs placebo che possa verificare tali promettenti indicazioni.

Tabella III. Regressione logistica: variabili continue a distribuzione normale.

	Lat_M T1		CMAP T1	
	Beta (Std.err.)	p-value	Beta (Std.err)	p-value
Status T0*	0,852 (0,064)	< 0,001	0,656 (0,819)	< 0,001
Età	0,007 (0,005)	0,152	-0,030 (0,016)	0,066
Splint	-0,132 (0,161)	0,417	-0,359 (0,526)	0,500
Status T0*	0,832 (0,070)	< 0,001	0,665 (0,089)	< 0,001
Età	0,008 (0,004)	0,089	-0,027 (0,016)	0,091
Splint	-0,064 (0,147)	0,664	-0,168 (0,471)	0,723

Ringraziamenti
Si ringrazia la dott.ssa Giulia Mugellini, che ha contribuito allo studio per quanto riguarda l'elaborazione statistica.

Bibliografia

1 Middleton SD, Anakwe RE. Carpal tunnel syndrome. BMJ 2014;349:g6437. https://doi.org/10.1136/bmj.g6437

2 Gehrmann S, Tang J, Kaufmann RA, et al. Variability of precision pinch movements caused by carpal tunnel syndrome. J Hand Surg 2008;33:1069-75. https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2008.02.030

3 Patel A, Culbertson MD, Patel A, et al. The negative effect of carpal tunnel syndrome on sleep quality. Sleep Disord 2014;962746. https://doi.org/10.1155/2014/962746

4 Jerosch-Herold C, Houghton J, Blake J, et al. Association of psychological distress, quality of life and costs with carpal tunnel syndrome severity: a cross-sectional analysis of the PALMS cohort. BMJ Open 2017;7(11):e017732. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017732

5 Ostergaard PJ, Meyer MA, Earp BE, et al. Non-operative treatment of carpal tunnel syndrome. Curr Rev Musculoskelet Med 2020;13:141-7. https://doi.org/10.1007/s12178-020-09616-0

6 Monroy Guízar EA, García Benavides L, Ambriz Plascencia AR, et al. Effect of alpha-lipoic acid on clinical and neurophysiological recovery of carpal tunnel syndrome: a double blind, randomized, clinical trial. J Med Food 2018;21:521-6. https://doi.org/10.1089/jmf.2017.0056

7 Maglione E, Marrese C, Migliaro E, et al. Increasing bioavailability of (R)-alpha-lipoic acid to boost antioxidant activity in the treatment of neuropathic pain. Acta Biomed 2015;86:226-33.

8 American Association of Electrodiagnostic Medicine AAoN, and American academy of physical medicine and rehabilitation: practice parameter for electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome: summary steatment. Muscle Nerve 2002;25:918-22.

9 Giannini F, Cioni R e Mondelli M, et al. A new clinical scale of carpal tunnel syndrome: validation of the measurement and clinical-neurophysiological assessment. Clin Neurophysiol 2002;113:71-7. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.02.002

10 Padua L, Padua R, Aprile I, et al. Italian Multicentre study of carpal tunnel syndrome. Differences in the clinical and neurophysiological features between male and female patients. J Hand Surg 1999;24:579-82. https://doi.org/10.1054/jhsb.1999.0255

11 Levine DW, Simmons BP, Koris MJ, et al. A self-administrated questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. J Bone Joint Surg Am 1993;75:1585-92. https://doi.org/10.2106/00004623-199311000-00002

12 Padua R, Padua L, Romanini E, et al. Versione Italiana del questionario "Boston carpal tunnel": valutazione preliminare. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 1998;24:123-9.

APPENDICE 1A - SCHEDA PAZIENTE T0

STUDIO CLINICO ED ELETTROFISIOLOGICO SULL'IMPIEGO TERAPEUTICO DELL'ACIDO R(+) α-LIPOICO IN FORMA LIQUIDA NELLA SINDROME DEL TUNNEL CARPALE

SCHEDA PAZIENTE T0

PAZ. N._____ **DATA RECL.**_____

SESSO_____ **ETÀ**_____

MANO DOMINANTE □ **DX** □**SIN**

LATO AFFETTO □ **DX** □**SIN** □**BIL>DX** □**BIL>SIN**

ESORDIO SINTOMI (MESI) _____

PHALEN □ **SI** □ **NO** **TINEL** □ **SI** □**NO**

GRAVITÀ CLINICA (scala Giannini) STC_ Dolore □ **SI** □ **NO**
Stadio1: parestesie solo notturne e/o al risveglio al mattino;
Stadio 2: parestesie anche diurne;
Stadio 3: deficit di sensibilità (comparativo III/Vdito);
Stadio 4: deficit opposizione del pollice;
Stadio 5: atrofia eminenza thenar.

GRAVITÀ ELETTROFISIOLOGICA (Scala di Padua): _____
Stadio 1: VCS e LMD normali, alterati solo test comparativi o VdC palmari;
Stadio 2: rallentamento VCS in almeno 1 dito e normale LMD;
Stadio 3: rallentamento VCS e LMD;
Stadio 4: assenza SAP (sia M3 che M4) + ritardo LMD;
Stadio 5: assenza SAP e CMAP (dal m. ABP).

BCTQ sint___ **BCTQ funz**____ **BCTQ tot**_____

INDICE DI RALLENTAMENTO RELATIVO DEL N. MEDIANO_____

APPENDICE 1B - SCHEDA PAZIENTE T1

SCHEDA PAZIENTE T1

PAZ. N._____ **DATA CONTR.**_____

SESSO_____ **ETÀ**_____

PHALEN □ **SI** □ **NO** **TINEL** □ **SI** □**NO**

GRAVITÀ CLINICA (scala Giannini) STC_ **Dolore** □ **SI** □ **NO**
Stadio1: parestesie solo notturne e/o al risveglio al mattino;
Stadio 2: parestesie anche diurne;
Stadio 3: deficit di sensibilità (comparativo III/Vdito);
Stadio 4: deficit opposizione del pollice;
Stadio 5: atrofia eminenza thenar.

GRAVITÀ ELETTROFISIOLOGICA (Scala di Padua): _____
Stadio 1: VCS e LMD normali, alterati solo test comparativi o VdC palmari;
Stadio 2: rallentamento VCS in almeno 1 dito e normale LMD;
Stadio 3: rallentamento VCS e LMD;
Stadio 4: assenza SAP (sia M3 che M4) + ritardo LMD;
Stadio 5: assenza SAP e CMAP (dal m. ABP).

BCTQ sint_____ **BCTQ funz**_____ **BCTQ tot**_____

INDICE DI RALLENTAMENTO RELATIVO DEL N. MEDIANO_____

ADERENZA TERAPIA	□ **SI**	□ **NO se NO perché**____
EFFETTI AVVERSI RIFERITI	□ **SI**	□ **NO se SI quali**_____
UTILIZZO SPLINT NOTTURNO	□ **SI**	□ **NO**
RIDUZIONE ATTIVITÀ MANUALI	□ **SI**	□ **NO**

APPENDICE 2 - QUESTIONARIO BCTQ

QUESTIONARIO "BOSTON CARPAL TUNNEL" - BCTQ

1° parte (sintomatologia dolorosa e parestesica)

a) Quanto è forte il dolore alla mano o al polso che avverti durante la notte?
- Non ho dolore durante la notte
- Ho un dolore lieve durante la notte
- Ho un dolore limitato durante la notte
- Ho un forte dolore durante la notte
- Ho un dolore molto forte durante la notte

b) Quante volte il dolore alla mano o al polso ti ha svegliato durante la notte nel corso delle ultime due settimane?
- Mai
- Una volta
- Due o tre volte
- Quattro o cinque volte
- Più di cinque volte

c) Di solito avverti dolore alla mano o al polso durante la giornata?
- Non ho dolore durante la giornata
- Ho un dolore lieve durante la giornata
- Ho un dolore limitato durante la giornata
- Ho un forte dolore durante la giornata
- Ho un dolore molto forte durante la giornata

d) Quante volte avverti dolore nel corso della giornata?
- Mai
- Una volta
- Due o tre volte
- Quattro o cinque volte
- Più di cinque volte

e) Quanto tempo, in media, dura un episodio di dolore durante la giornata?
- Non ho dolore durante la giornata
- Meno di dieci minuti
- Da dieci a sessanta minuti
- Più di sessanta minuti
- Il dolore è costante tutta la giornata

f) Avverti torpore (perdita di sensibilità) alle mani?
- No
- Avverto lieve torpore
- Avverto un torpore moderato
- Avverto un torpore intenso
- Avverto un torpore molto intenso

g) Avverti un senso di debolezza alla mano o al polso?
- Nessuna debolezza
- Una lieve debolezza
- Una media debolezza
- Una forte debolezza
- Una debolezza molto forte

h) Avverti una sensazione di formicolio alle mani?
- Nessun formicolio
- Un lieve formicolio
- Un formicolio medio
- Un forte formicolio
- Un formicolio molto forte

i) Quanto è forte il torpore (perdita di sensibilità) o il formicolio durante la notte?
- Non ho torpore o formicolio durante la notte
- Lieve
- Moderato
- Forte
- Molto forte

l) Quante volte ti ha svegliato durante la notte il torpore o il formicolio nelle ultime due settimane?
- Mai
- Una volta
- Due o tre volte
- Quattro o cinque volte
- Più di cinque volte

m) Avevi difficoltà nello stringere e usare un oggetto piccolo come una penna o una matita?
- Nessuna difficoltà
- Una lieve difficoltà
- Una difficoltà media
- Una forte difficoltà
- Una difficoltà molto forte

2° parte (funzionalità della mano affetta)

Nel corso delle ultime due settimane hai avvertito dei sintomi alla mano o al polso che ti hanno creato difficoltà nello svolgimento delle attività elencate qui di seguito?
Segna per favore il numero che meglio si correla alla capacità di svolgere le seguenti attività.

DIFFICOLTÀ ATTIVITÀ	NESSUNA	LIEVE	MEDIA	SEVERA	IMPOSSIBILITÀ
Scrivere	1	2	3	4	5
Abbottonare vestiti	1	2	3	4	5
Sfogliare un libro	1	2	3	4	5
Prendere il telefono	1	2	3	4	5
Svitare coperchio di barattolo	1	2	3	4	5
Svolgere faccende di casa	1	2	3	4	5
Portare pacchi pesanti	1	2	3	4	5
Fare il bagno e vestirsi	1	2	3	4	5

Da: Padua et al. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 1998;24:123-9 [12].