



Fondato da Giorgio Monticelli nel 1974

Organo ufficiale della
Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia

GIOT

In questo numero

EDITORIALE

Andrea Piccioli

FOCUS

Attuali orientamenti nelle
strategie di trattamento
chirurgico della scoliosi
idiopatica dell'adolescente
e della scoliosi dell'adulto

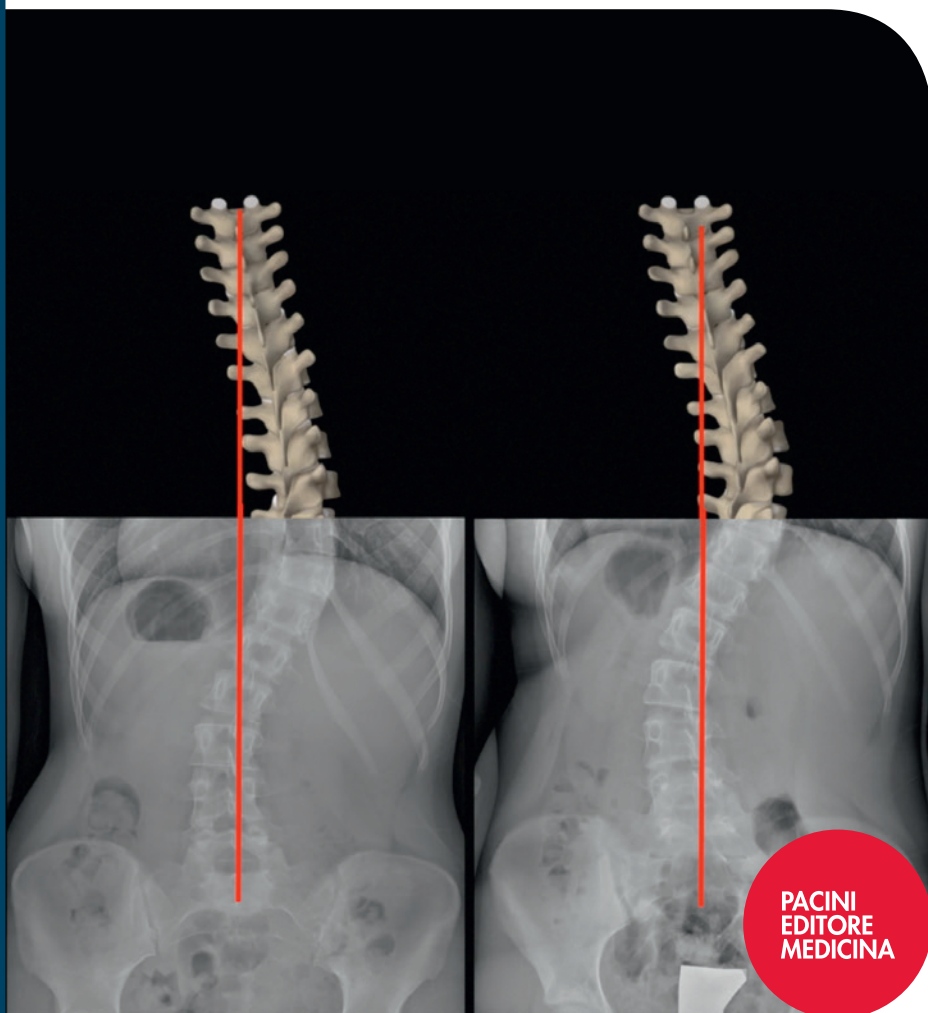
STORIA DELL'ORTOPEDIA

Gli albori dell'ortopedia
siciliana: Eduardo Calandra



Vol. XLIII

03 2017



PACINI
EDITORE
MEDICINA

www.giot.it

GIOT

Vol. XLIII

03 2017

Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia



Organo ufficiale della
Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia

Direttore Scientifico

Andrea Piccioli

Vice Direttori

Federico Grassi, Umberto Tarantino

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Responsabile Editoriale

Alberto Di Martino

Comitato di Redazione

Stefano Campi, Barbara Rossi, Federico Sacchetti, Maria Silvia Spinelli

Comitato dei Referee

Fabio Bestetti, Giorgio Maria Calori, Michele D'Arienzo, Giuseppe De Giorgi, Fabio Donelli, Antonio Gigante, Ernesto Macrì, Milena Mastrogiacono, Giuseppe Mineo, Filippo Randelli, Giuseppe Solarino, Tiziano Villa

Consiglio Direttivo S.I.O.T. biennio 2016-2018

Presidente: Giuseppe Sessa

Vice-Presidenti: Francesco Falez, Ciro Villani

Consiglieri: Giovanni Benelli, Gastone Bruno, Michele D'Arienzo, Alberto Momoli, Biagio Moretti, Mario Ronga, Roberto Sciortino, Paolo Tranquilli Leali

Past-President: Rodolfo Capanna

Garante: Paolo Cherubino

Segretario: Andrea Piccioli

Segretario Generale: Elena Cristofari

Revisori dei Conti: Stelio Baccari, Federico Santolini, Alfredo Schiavone Panni

Presidente Nuova Ascoli: Michele Saccomanno

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, Romano Marsano, Daniele Fabris Monterumici, Redento Mora, Francesco Munari, Roberto Padua, Giorgio Eugenio Pajardi, Ferdinando Priano, Luigi Promenzio, Michele Rampoldi, Emilio Romanini, Carlo Luca Romanò, Mario Igor Rossello, Roberto Rotini, Nicola Santori, Filippo Maria Senes, Paolo Tranquilli Leali, Donato Vittore, Gustavo Zanolì, Giovanni Zatti

Referenti Rubriche

Linee guida: Andrea Piccioli

Notiziario: Elena Cristofari

Pagina sindacale: Michele Saccomanno

Novità legali e giuridiche: Ernesto Macrì

Edizione

Pacini Editore Srl

Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300

Info@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it

Marketing Dpt Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 31 30 255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager

Tel. 050 31 30 218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato

Junior Sales Manager

Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori

Advertising Manager

Tel. 050 31 30 217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lisa Andreazzi

Tel. 050 31 30 285 • landreazzi@pacinieditore.it

Segreteria scientifica

Mara Di Stefano

Tel. 050 31 30 223 • giot@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

Tel. 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 possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, <http://www.aidro.org>. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 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.

www.giot.it



www.facebook.com/pacinimedica

PACINI
EDITORE
MEDICINA

EDITORIALE

189 *A. Piccioli*

5 minuti con...

191 Filippo Randelli e Umberto Alfieri Montrasio

FOCUS

193 Attuali orientamenti nelle strategie di trattamento chirurgico della scoliosi idiopatica dell'adolescente e della scoliosi dell'adulto
C. Faldini

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO

205 Terapia con onde d'urto extracorporee nei disturbi del consolidamento osseo.
Basi biologiche e raccomandazioni operative
P. Romeo, S. Gigliotti, A. Notarnicola, M.C. D'Agostino, M.C. Vulpiani, R. Frairia, P. Buselli, S. Messina, B. Corrado, E. Amelio

ARTICOLI ORIGINALI

211 Le fratture del collo femore nel paziente anziano: utilizzo dell'indice di Charlson e sua correlazione con i costi di ospedalizzazione
R. Ferrante

215 Viscosupplementazione ecoguidata con acido ialuronico ibrido e PRP vs viscosupplementazione nel trattamento della artropatia di giovani pazienti affetti da sindrome da conflitto femoro-acetabolare
E. La Paglia, S. Barbero, M. Belletti, F. Boccuzzi, F. Di Caterino, C. Faletti, L. Mazzucco, M. Schiraldi, D. Valentini, J.P. Zawaideh

CASE REPORT

227 Osteonecrosi asettica della testa femorale: studio istologico e considerazioni genetiche
M. Basso, M. Formica, L. Cavagnaro, L. Felli

STORIA DELL'ORTOPEDIA

233 Gli albori dell'ortopedia siciliana: Eduardo Calandra
N. Spina

MEDICINA LEGALE

242 Quando la soluzione è peggiore del problema: le comunicazioni ai professionisti sanitari previsti dall'art. 13 della legge Gelli (24/2017)
E. Macri, P. D'Agostino

BORSE DI STUDIO S.I.O.T.

245 Il lembo interosseo posteriore nella ricostruzione delle perdite di sostanza traumatiche del dorso della mano: risultati funzionali ed estetici
S. Morello, D. Ciclamini, I. Da Rold, E. Magistrone, A. Crosio, A. D'Arienzo, M. D'Arienzo, B. Battiston

251 Il trattamento delle pseudoartrosi settiche di tibia con la tecnica di Ilizarov isolata o associata a biovetro attivo
G. Testa, D.C. Aloj, V. Pavone, A. Massè, S. Avondo, G. Sessa

258 L'utilizzo di steli femorali non cementati di primo impianto nella revisione settica *two-stage* di anca: indicazioni e risultati
L. Cavagnaro, G. Burastero, G. Carrega, F. Chiarlone, C. Salomone, L. Felli

WHAT'S NEW A CURA DI EORS

267 "What's new" nella ricerca ortopedica: prospettiva dall'EORS
G. Vadalà

CASO CLINICO

271 *M. Formica*

APPROFONDIMENTI

273 Efficacia e tollerabilità di due trattamenti analgesici orali per la gestione del dolore post-operatorio in corso di riabilitazione funzionale dopo artroprotesi totale di ginocchio
L. Savant, C. Marcassa, G.A.M. Mojica, F. Taddei, A. Bertelli



Andrea Piccioli
Direttore Scientifico

"I didn't know how long we'd have together. Who does?"
Rick Deckard – Blade Runner – 1982

È stato un grande privilegio essere il Direttore del GIOT. Sono passati tre anni da quando ho avuto l'onore di prendere il timone e impostare la rotta ad una rivista importante, gloriosa che forse mostrava qualche difficoltà.

Nel momento di lasciare questo timone non posso non ricordare che l'obiettivo che ho condiviso con il mio eccellente comitato editoriale è scritto nella nostra dichiarazione di missione: *"Essere una fonte importante e libera di conoscenza ortopedica per i soci, ma anche e soprattutto per tutti quei giovani ortopedici in formazione..."*.

Ho imparato molto sulla proprietà dell'autore, sull'etica dell'informazione scientifica, sulle esigenze di interessare il lettore di una rivista che ha come particolarità, quella di essere organo di una Società scientifica importante che stava attraversando e attraversa un momento di grande trasformazione.

La responsabilità redazionale di una rivista scientifica indica che è necessario coprire un'ampia area culturale, ovvero un'attività di ricerca, valutazione e condivisione di articoli interessanti e validi. Il mio primo passo è stato quello di identificare le debolezze nella mia conoscenza ed invitare esperti in queste aree che producessero editoriali, focus ed articoli di aggiornamento. Questi colleghi sono stati estremamente importanti per il successo crescente del GIOT negli ultimi anni.

Abbiamo visto crescere in maniera esponenziale il numero di articoli proposti, il tasso di accettazione per gli articoli di ricerca originali ed il tasso di rifiuto immediato è oramai allineato con quello di alcune riviste internazionali di buon livello. Sono sicuro che la qualità dei documenti pubblicati è migliorata e sono molto soddisfatto nel vedere che la rivista pubblica una buona miscela di scienza ortopedica di qualità non solo nella ricerca clinica ed epidemiologica, ma anche nella scienza di base e traslazionale.

Il processo editoriale è un lavoro di squadra e sono molto grato per i contributi importanti di persone che hanno lavorato tanto e bene per fare in modo che i soci potessero avere nelle mani uno strumento valido ed interessante per un aggiornamento nella lingua madre.

Il nostro obiettivo è stato quello di rendere la rivista uno strumento di cambiamento positivo all'interno della scienza ortopedica ed uno strumento per migliorare i risultati dei pazienti e della salute pubblica. Siamo una comunità e il nostro successo è dipeso dal coinvolgimento di tutti coloro che erano connessi alla rivista, lettori *in primis*.

L'affermazione di Andreas Lindes che *"nulla è dimostrato scientificamente prima che sia stato pubblicato in un giornale scientifico con un sistema di peer review, in modo da poter giudicare criticamente ciò che è stato fatto, come è stato fatto e valutare quanto è solidale"*, è sempre stata la mia linea guida.

Nel dire “goodbye”, ringrazio tutti coloro che hanno contribuito al successo del *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* in questi anni. Primo tra tutti Paolo Cherubino, che ha avuto fiducia in me e mi ha sostenuto con l’amicizia ed il consiglio, sono orgoglioso di chiamarlo compagno di avventura e spero abbia apprezzato il lavoro svolto e la tensione che mi ha animato. Sono grato a Rodolfo Capanna e a Giuseppe Sessa che mi hanno lasciato libertà assoluta su scelte editoriali ed organizzative. Grazie ai giovani colleghi del Comitato editoriale, Stefano Campi, Barbara Rossi, Federico Maria Sacchetti e Maria Silvia Spinelli, hanno lavorato tanto e bene avendo come unico fine il successo della rivista; non dimenticherò mai quando abbiamo creato e “disegnato” l’idea di una nuova linea editoriale su una tovaglia di carta in una trattoria romana.

Grazie a tutti gli Autori che hanno contribuito con articoli rilevanti e di alta qualità ed ai Revisori, che hanno capito quale contributo importante potevano dare alla rivista con il loro lavoro.

Il mio Responsabile editoriale, Alberto di Martino, merita un ringraziamento particolare per aver compiuto il duro lavoro di mantenere entro i binari stabiliti la visione di un giornale di qualità, con poche risorse, ma con straordinaria capacità. Grazie ai Vice Direttori, Federico Grassi e Umberto Tarantino che sapientemente e semplicemente “ci sono stati” nei momenti che servivano.

Federico Santolini, Pier Paolo Mariani, Lallo del Sasso, Marco d’Imporzano, Biagio Moretti, Giuseppe Solarino, Vincenzo Zottola, Paolo Traquilli Leali, Michele d’Arienzo e Giulio Maccauro mi hanno sostenuto nei momenti che contano e a loro va la mia gratitudine.

I Consigli Direttivi che si sono succeduti in questi tre anni sono stati un esempio di collaborazione attenta e fattiva.

Grazie a Patrizia Pacini, che si è dimostrata ciò che di meglio un direttore scientifico possa trovare in un editore. Grazie all’insostituibile Lisa, a Manuela e a Mara che hanno sopportato la mia “leggera” ossessività che all’alba, dà il meglio di sé. Infine grazie a voi cari amici e colleghi che avete accompagnato con attenzione e spesso con affetto la trasformazione di un’idea in un progetto ultimato.



5 minuti con...

FILIPPO RANDELLI

Policlinico San Donato, Milano



www.giot.it/intervista-filippo_randelli/

1

Nome?

Filippo Randelli

2

Età?

45 anni

3

Quale Società presiedi?

AOTrauma Italy

4

Dove lavori?

Al Policlinico San Donato di Milano

5

Qual è la mission della Società che presiedi?

La mission è il miglioramento dei risultati per i pazienti affetti da fratture degli arti.

6

Un merito e un demerito delle Società superspecialistiche?

Il merito è sicuramente quello di andare a fondo di questioni che ormai sono sempre più iperspecialistiche quindi appannaggio di persone che devono per forza avere una conoscenza così approfondita che talvolta Società di tipo meno specialistico possano dare.

7

Qual è il chirurgo italiano che ha maggiormente influenzato il tuo campo?

Ho avuto più chirurghi. Io sono un figlio d'arte, mio padre sicuramente, Gianni Randelli è stato il primo che mi ha dato tra le altre cose anche una grande passione per questo lavoro; il Prof. Giacometti che mi ha introdotto nel campo della chirurgia ad alto livello aprendomi degli orizzonti internazionali; per quanto riguarda la traumatologia che è appunto l'oggetto dell'Aotrauma Italy, il Dr. Pace, una persona che è arrivata anche a presiedere L'Aotrauma a livello internazionale, tutte persone unite da una grande passione per la cura dei pazienti.

8

Quale sarà la più grande innovazione nel tuo campo nei prossimi dieci anni?

Questa è una domanda molto difficile a cui rispondere. A mio avviso oltre che alla parte scientifica, che cosa verrà studiato e che cosa verrà trovato, io credo che saranno ulteriormente migliorate le capacità educazionali e in questo Aotrauma è forse la prima al mondo: noi insegniamo non solo l'oggetto ma anche come insegnare l'oggetto e insegniamo a chi deve insegnare come insegnare.

5 minuti con...

UMBERTO ALFIERI MONTRASIO

Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico
Galeazzi, Milano



www.giot.it/intervista-umberto-alfieri-montrasio/

1

Nome?

Umberto Alfieri Montrasio

2

Età?

61 anni

3

Quale Società presiedi?

Società Italiana della
Caviglia e del Piede

4

Dove lavori?

Istituto di Ricerca e Cura a Carattere
Scientifico Galeazzi di Milano

5

**Qual è la mission
della Società che
presiedi?**

Approfondire, studiare,
divulgare le patologie di base
della caviglia e del piede
ma soprattutto di rivolgersi
anche alla cosiddetta scienza
di base degli stessi distretti
anatomici: biomeccanica,
istologia e anatomia
patologica.

6

**Un merito e un demerito delle
Società superspecialistiche?**

Il demerito, lo dice la parola stessa
superspecialistica, cioè correre il pericolo di
diventare un club ristretto per pochi cultori; i
meriti possono essere diversi, appunto quello
di avvicinare a questi distretti anatomici anche i
giovani, di interessarsi di patologie particolari e
soprattutto di dare uno sguardo anche al futuro
di queste patologie stesse.

7

**Qual è il chirurgo italiano
che ha maggiormente
influenzato il tuo campo?**

Non posso fare solo un nome.
Personalmente ho avuto dei
maestri davanti che hanno fatto
fare alla Società dei progressi
anche in ambito internazionale,
me ne vengono in mente
tre: il Dr. Lucio Dragonetti, il
Prof. Sandro Giannini e il Dr.
Francesco Malerba.

8

**Quale sarà la più grande
innovazione nel tuo campo
nei prossimi dieci anni?**

Io ritengo che possano essere due i campi da studiare e
da far progredire nell'ambito della caviglia e del piede:
uno è sicuramente la protesica, la protesi di caviglia è
quella cadetta rispetto all'anca e al ginocchio, ci sono
problematiche di design di materiali e di strumentari;
l'altro aspetto sono le ricostruzioni biologiche dei difetti
ostecondrali dell'astragalo, anche qui l'innovazione
sarà rivolta, presumo, alla bioingegneria tissutale.



Cesare Faldini

*Professore Ordinario di Ortopedia
e Traumatologia,
Università di Bologna,
Direttore 1^a Clinica Ortopedica
e Traumatologica,
Istituto Ortopedico Rizzoli,
Bologna*

Attuali orientamenti nelle strategie di trattamento chirurgico della scoliosi idiopatica dell'adolescente e della scoliosi dell'adulto

Surgical treatment of adolescent and adult idiopathic scoliosis

Introduzione

La scoliosi è una deviazione laterale e permanente della colonna vertebrale che si manifesta associata a fenomeni di inclinazione, rotazione e deformità cuneiforme delle singole vertebre non correggibile spontaneamente in posizione eretta ¹. La scoliosi è una deformità dinamica che può comparire in ogni momento della vita e si manifesta inizialmente con una curva di entità modesta, la cui incidenza nella popolazione generale è decisamente elevata (circa 8%) ¹. L'osservazione clinica ripetuta nel tempo di una curva lieve ed una corretta classificazione etiologica (Tab. I) permette al clinico di valutarne il rischio evolutivo ². Questo aspetto è stato considerato soprattutto per le curve scoliotiche osservate durante l'accrescimento; tuttavia, oggi deve essere riportato anche alle curve scoliotiche dell'adulto che, seppur con incidenza inferiore rispetto all'adolescente, possono conoscere periodi di relativa stabilità e periodi più rapidamente evolutivi ad alto potenziale di aggravamento ³. Conseguentemente, anche il concetto di scoliosi chirurgica con una curva maggiore di 40 gradi Cobb deve essere rivisto in base all'età di osservazione del paziente e dal suo complesso sintomatologico ^{4,5}.

Nelle scoliosi ad insorgenza precoce (infantili), una volta accertata l'evoluitività della curva il trattamento chirurgico deve essere iniziato precocemente allo scopo di correggere (e mantenere corretta) la colonna durante l'accrescimento, ritardando il più possibile l'artrodesi definitiva. La tecnica impiegata, storicamente conosciuta come "end fusions" o artrodesi apicali preparatorie, è stata ideata da P.G. Marchetti e A. Faldini nel 1978 ² e successivamente modificata ⁶ e consiste in un primo intervento di applicazione dei mezzi di sintesi allungabili che ritensionati

Tabella I. Classificazione di P.G. Marchetti e A. Faldini.

Congenite	Da difetti di formazione (emispondilo)	
	Da difetti di segmentazione (sinostosi)	
	Da cause miste	
Secondarie	Malattie congenite	Neurofibromatosi
		Sindrome di Marfan
		Miopatie
		Artrogriposi
	Malattie acquisite	Idiopatiche
		Rachitismo
		Poliomielite
		Post-traumatiche

Indirizzo per la corrispondenza:

Cesare Faldini

1^a Clinica Ortopedica,
Università di Bologna,
Istituto Ortopedico Rizzoli
via G. Pupilli, 1
40136 Bologna

E-mail: cesare.faldini@ior.it

periodicamente producono una graduale correzione della colonna senza bloccare la crescita fino al raggiungimento del periodo adolescenziale, nel quale viene eseguita l'artrodesi definitiva ².

Nelle scoliosi giovanili e adolescenziali l'indicazione al trattamento chirurgico deve tener conto delle caratteristiche della curva quali sede ed entità, il grado di maturazione scheletrica, il potenziale di aggravamento, le potenziali conseguenze sull'apparato cardiocircolatorio, respiratorio, nervoso e le possibilità o difficoltà di trattamento incruento, ecc. (Figg. 1, 2). Fondamentale è la valutazione della componente rotatoria della scoliosi che è la responsabile dell'insorgenza del gibbo costale; è inoltre fondamentale considerare le alterazioni sul piano sagittale caratterizzate da riduzione o aumento della cifosi toracica. Sono inoltre da considerare l'aspetto clinico, lo sbilanciamento del tronco, le asimmetrie prodotte dalla deformità ed il potenziale aggravamento nell'età adulta.

Nelle scoliosi dell'adulto è necessario considerare separatamente le scoliosi idiopatiche in aggravamento oltre il



Figura 1. Scoliosi lombare Lenke 5 di 35° in paziente ancora immatura (Risser 2). Il rischio di peggioramento verso una deformità da trattare chirurgicamente è elevato.

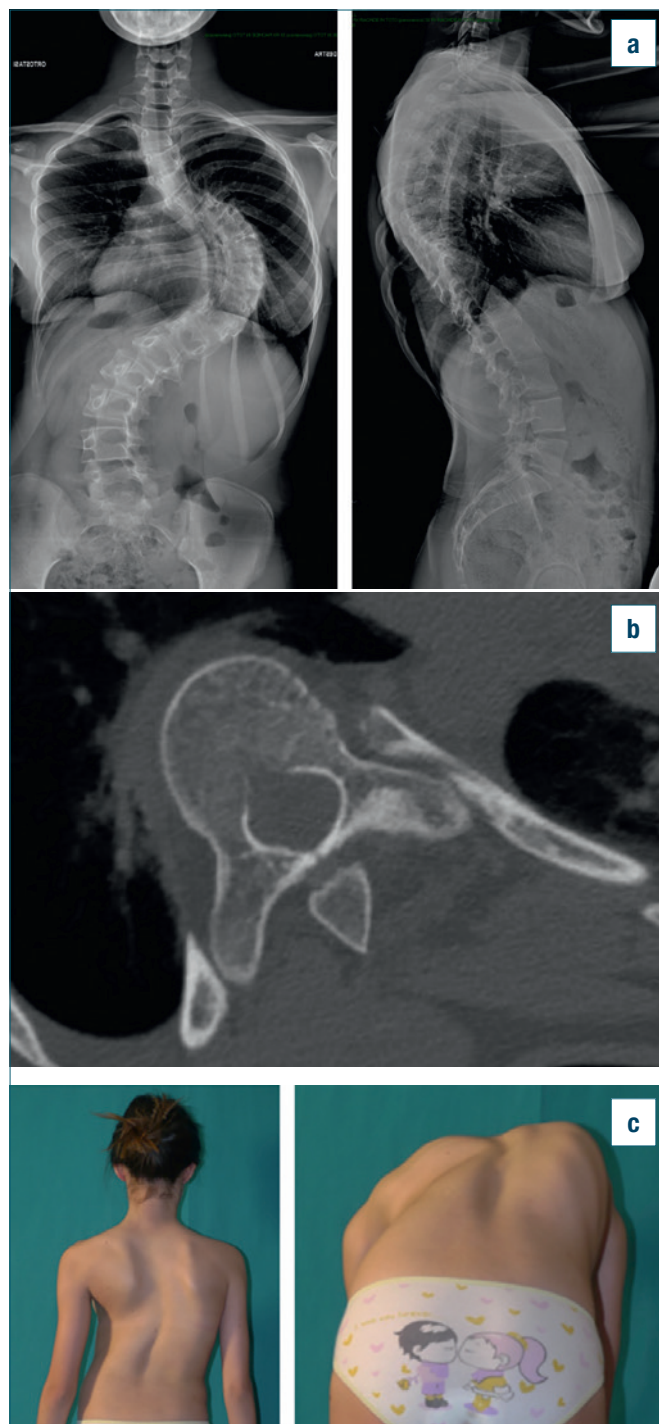


Figura 2. a) Scoliosi idiopatica toracica (Lenke 1C) di 96° Cobb in paziente di 14 anni Risser 4. La severa rotazione vertebrale già visibile alla radiografia è ben evidenziata alla tac (b) ed è responsabile dell'imponente gibbo costale.

termine dell'accrescimento dalle scoliosi comparse in età adulta (de-novo) (Fig. 3).

Per quanto riguarda le scoliosi adolescenziali in fase di aggravamento oltre il termine dell'accrescimento l'indicazione al trattamento chirurgico tiene conto degli stessi parametri delle scoliosi dell'adolescente cui devono essere sommati altri parametri quali la rigidità acquisita dalla curva, la qualità dell'osso e il dolore (Fig. 4). Va inoltre considerato lo sbilanciamento secondario della colonna dovuto alla progressione delle curve di compenso, che generando angoli Cobb di lieve entità produce gravi conseguenze funzionali ed estetiche ⁷. Ulteriore aspetto della scoliosi dell'adulto è il sintomo dolore, che è in genere dovuto all'evoluzione artrosica del complesso articolare vertebrale con discopatie ed artrosi interapofisarie. Utile, nella scelta del trattamento chirurgico la classificazione di Aebi delle scoliosi dell'adulto (Tab. II) ³.

Le scoliosi comparse in età adulta sono in genere caratterizzate da angoli Cobb di entità più lieve, ma non per questo meno gravi. L'apice della deformità è spesso il disco intervertebrale, sono coinvolte poche vertebre nella curva e la componente rotatoria della deformità non è accentuata ⁵⁻⁷⁻⁹. Dotate di scarso compenso sia sul piano frontale che sul piano sagittale danno origine spesso ad evidenti sbilanciamenti del tronco. Dal punto di vista clinico sono caratterizzate dal dolore sia centrale che periferico dovuto alla compressione radicolare conseguente alla degenerazione artrosica dei dischi intervertebrali e/o delle articolazioni interapofisarie (Fig. 5).



Figura 3. a) Scoliosi idiopatica dell'adulto. Sono evidenti le asimmetrie delle spalle, dei fianchi e il gibbo toraco-lombare destro (b).

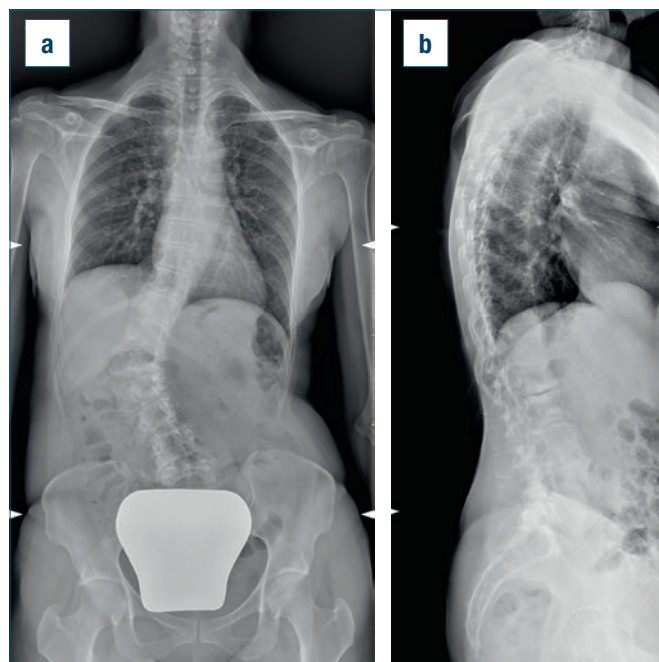


Figura 4. a-b) Paziente di 52 anni affetta da scoliosi idiopatica dell'adulto tipo Lenke 5. Oltre alle tipiche alterazioni della scoliosi idiopatica si notano la strutturazione delle curve di compenso, la degenerazione artrosica e la perdita della lordosi lombare con scompenso sagittale.

Tabella II. Classificazione di Aebi M.

Tipologia della curva	Caratteristiche
Tipo I	Scoliosi "de novo" dovuta ad una degenerazione asimmetrica del disco. Presenza di stenosi (vertebrale) che può essere centrale, foraminale o mista
Tipo II	Progressione nell'età adulta di una scoliosi idiopatica stabile (giovane). Le curve si presentano in associazione con fenomeni degenerativi secondari e/o sbilanciamento
Tipo IIIa	Scoliosi dovuta a patologia intraspinale (intravertebrale) o extravertebrale (extraspinale)
Tipo IIIb	Deformità dovuta alla scarsa qualità dell'osso come conseguenza di patologie metaboliche, in associazione ad una degenerazione asimmetrica segmentaria. La scarsa qualità dell'osso può determinare fratture con conseguente asimmetria, cifosi, scoliosi o quadri combinati

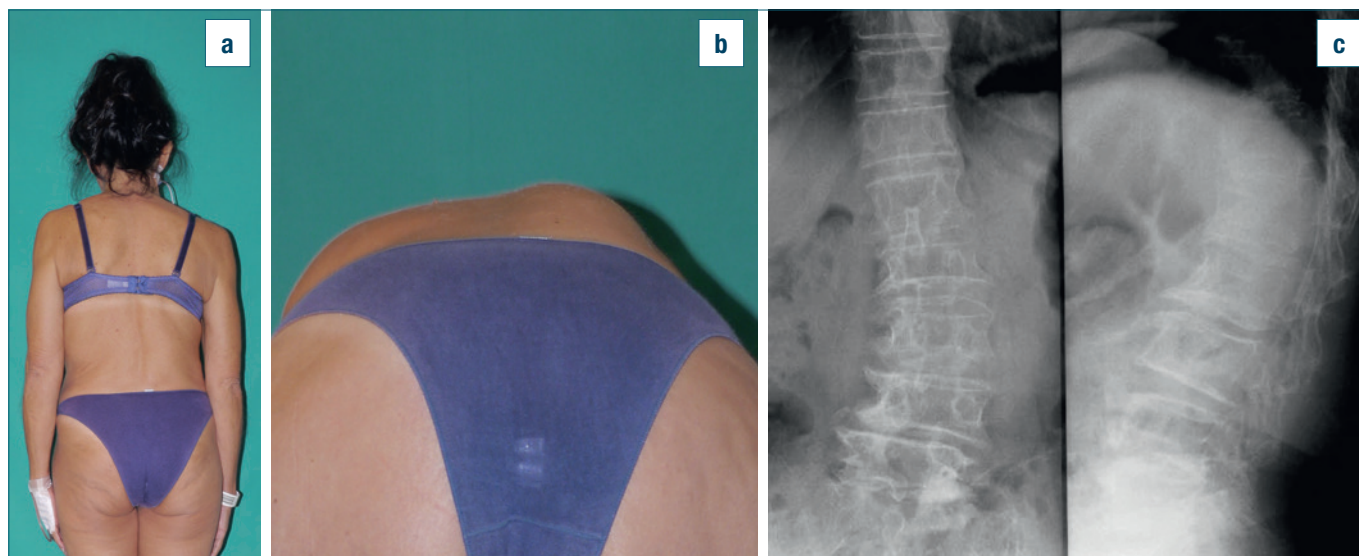


Figura 5. Paziente di 64 anni affetta da scoliosi de-novo con scarse asimmetrie e gibbosità (a, b). Radiograficamente la curva ha apice nei dischi intervertebrali, c'è scarsa rotazione, e una severa alterazione del profilo sagittale con perdita della fisiologica lordosi lombare.

Trattamento chirurgico della scoliosi adolescenziale

Gli attuali orientamenti nel trattamento chirurgico della scoliosi consistono nella possibilità di ottenere la correzione della deformità sul piano frontale, sul piano sagittale e nella sua componente rotatoria, restituendo alla colonna un buon bilanciamento globale. La correzione tridimensionale della curva permette di limitare al minimo l'area di artrodesi lasciando alla colonna un considerevole movimento residuo (Fig. 6). La strategia chirurgica si basa sui seguenti principi: pianificazione preoperatoria, monitoraggio intraoperatorio somatosensoriale, avvitamento peduncolare ad alta densità, derotazione vertebrale diretta, applicazione di forze correttive segmentarie e artrodesi.

Pianificazione preoperatoria

La scelta dell'area di artrodesi e la strategia correttiva della deformità viene eseguita attraverso la classificazione di Lenke, che divide le scoliosi sul piano frontale in sei gruppi, associati a 3 sottogruppi in base alle caratteristiche della curva lombare e all'assetto sagittale⁴ (Fig. 7). Identificate le curve principali (in rosso) rispetto alle curve di compenso (in verde) si valutano i modificatori lombari per quantificare il rischio di sbilanciamento della colonna in seguito alla correzione: la linea verticale tracciata sul sacro permette di valutare quali vertebre cadano laterali ad essa (Fig. 8). Si valuta infine il piano sagittale con-

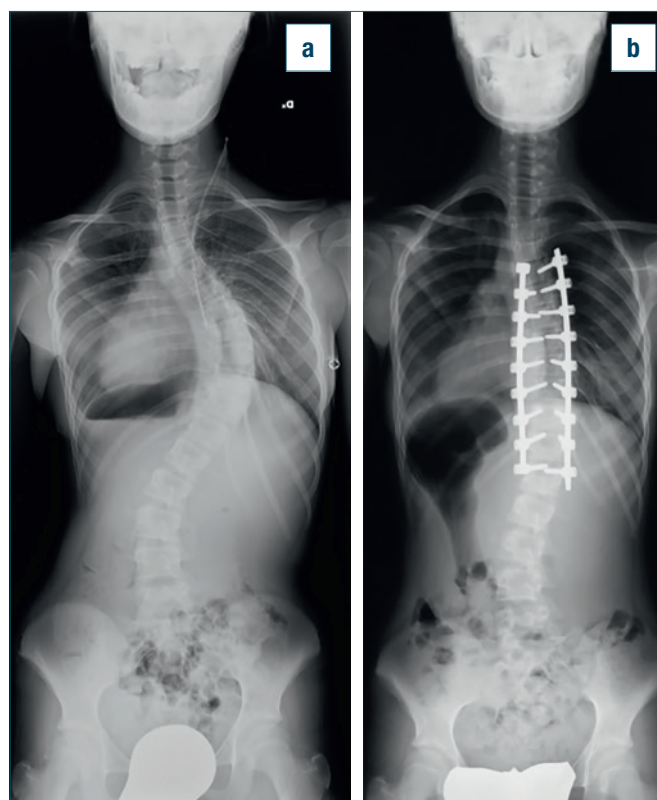


Figura 6. Scoliosi idiopatica toracica tipo Lenke 1A in paziente di 16 anni (a). L'artrodesi selettiva toracica ha determinato la correzione spontanea del rachide lombare che rimane completamente mobile (b).

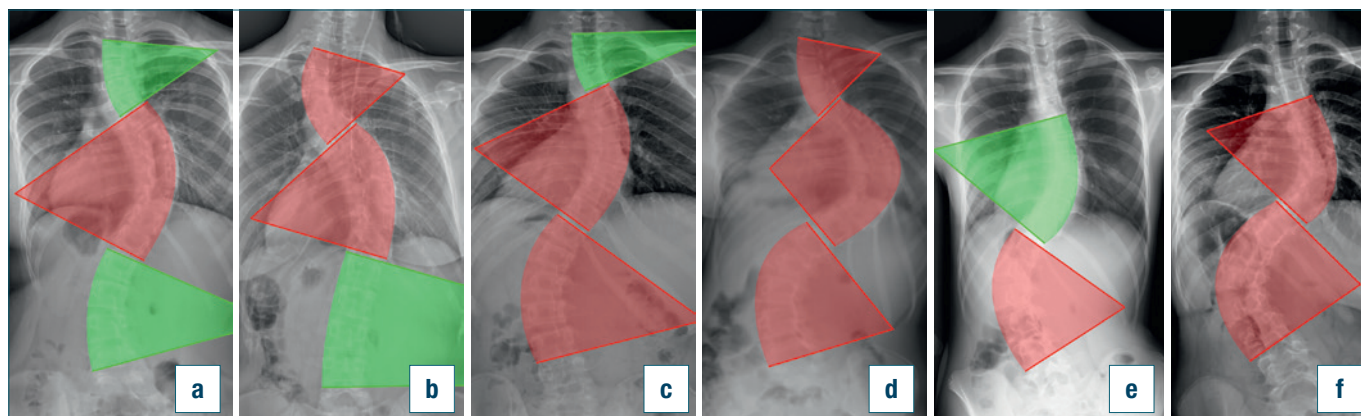


Figura 7. Classificazione di Lenke. La curva principale è evidenziata in rosso, mentre la curva di compenso in verde.

(a) Lenke 1 toracica; (b) Lenke 2 doppia toracica (MOE); (c) Lenke 3 doppia primaria; (d) Lenke 4 doppia toracica con compenso strutturato lombare (trippla curva); (e) Lenke 5 lombare o toracolumbare; (f) Lenke 6 lombare o toracolumbare con compenso strutturato toracico.

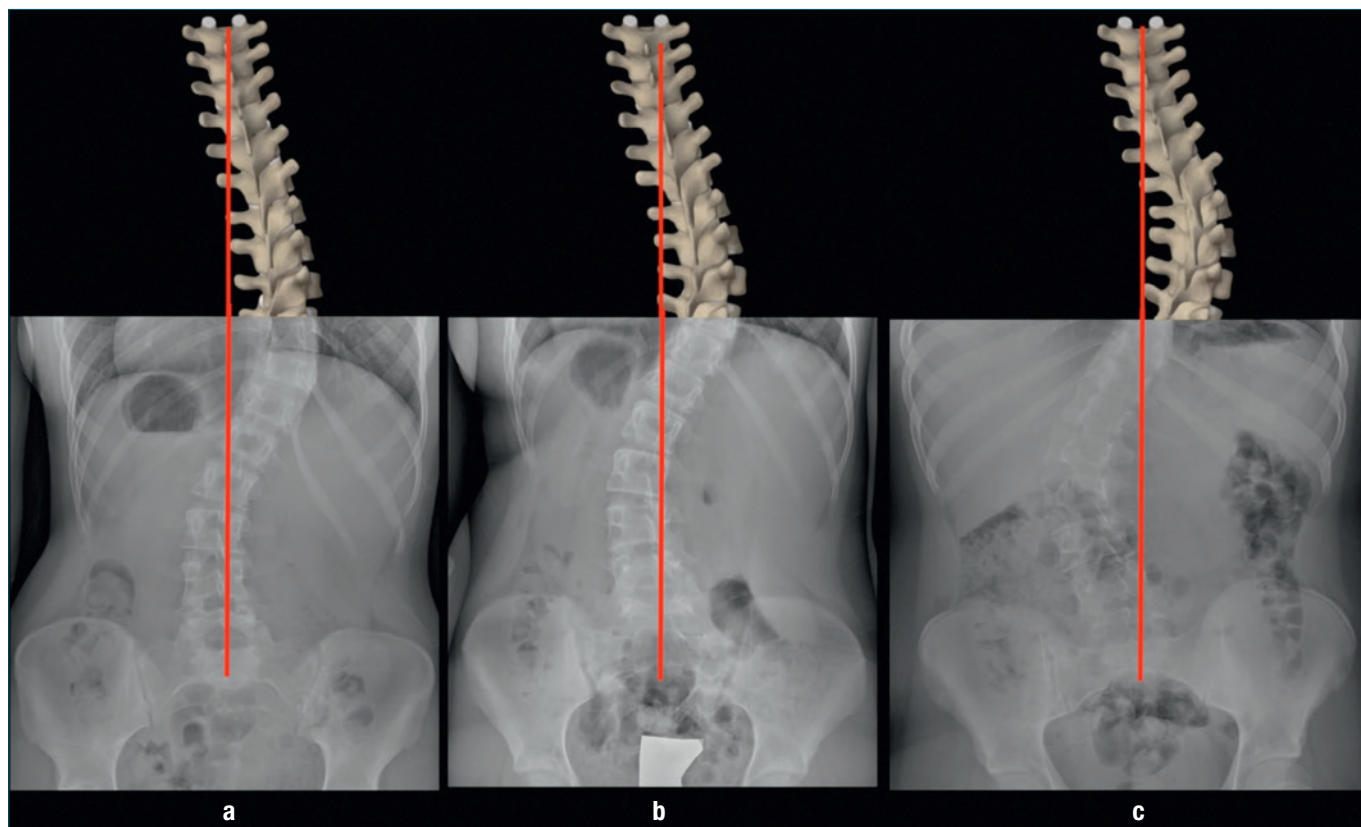


Figura 8. Classificazione dei modificatori lombari secondo Lenke in rapporto alla "Central Sacral Vertical Line" (CSVL): A, la CSVL cade tra le proiezioni dei due peduncoli; B, la CSVL è tangente ad una delle proiezioni dei due peduncoli; C, la CSVL cade lateralmente ad uno dei due peduncoli.

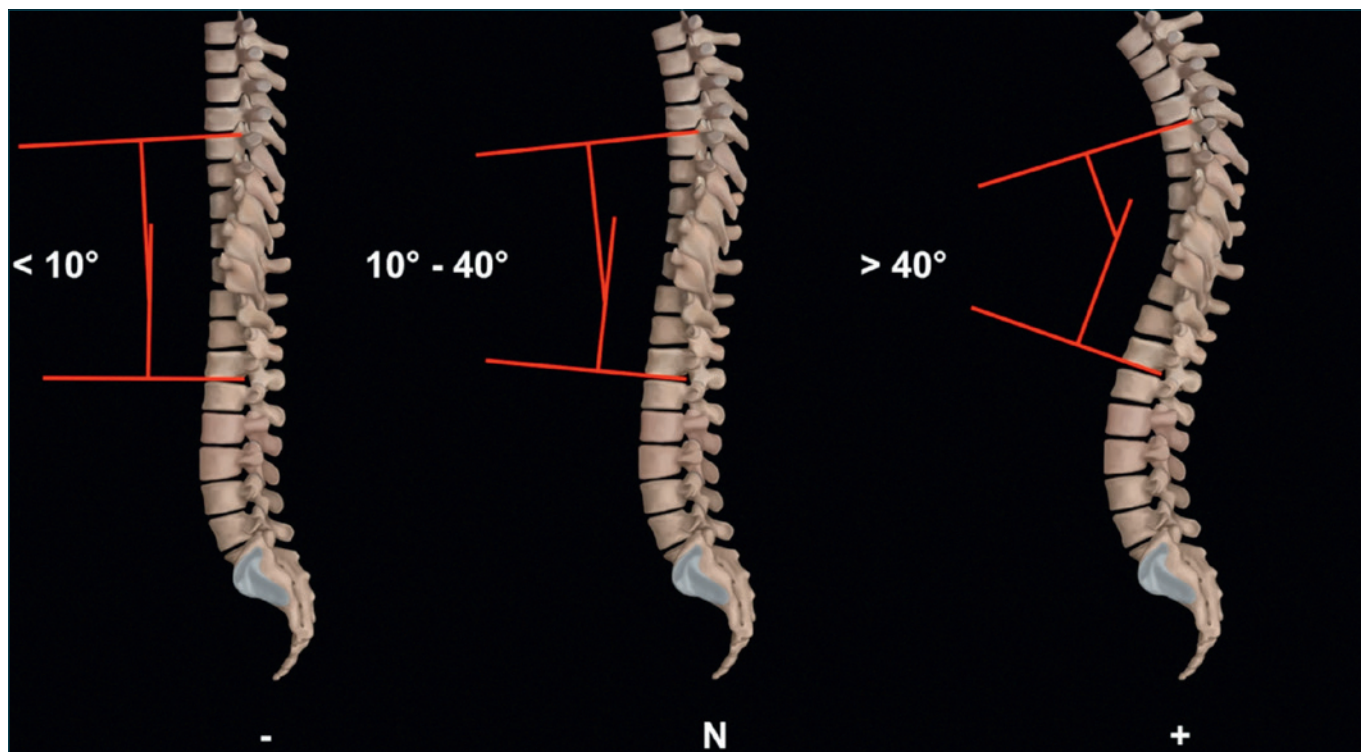


Figura 9. Classificazione dei modificatori toracici secondo Lenke: -, cifosi minore di 10°; N, cifosi compresa tra 10° e 40°; +, cifosi maggiore di 40°.

siderando separatamente le scoliosi con riduzione della cifosi toracica, quelle con un profilo sagittale inalterato e le cifoscoliosi (Fig. 9).

Monitoraggio intraoperatorio somatosensoriale

L'applicazione delle viti peduncolari e le manovre chirurgiche necessarie per la correzione della scoliosi sia nel giovane che nell'adulto sono inevitabilmente a rischio di lesioni neurologiche, per questo motivo sono necessari test di valutazione dell'integrità del neurasse. In passato il test del risveglio di Stagnara, permetteva una buona, seppur grossolana valutazione neurologica intraoperatoria¹⁰. Questo test tuttavia, è in grado di identificare solo deficit motori significativi e necessita di un'importante modifica dell'anestesia in corso. Inoltre, com'è comprensibile, è praticabile solo una volta durante l'intervento chirurgico e quindi non è in grado di ricondurre l'eventuale deficit a una specifica manovra chirurgica.

Ad oggi, il monitoraggio intraoperatorio mediante potenziali somatosensoriali e motori evocati, è considerato in chirurgia vertebrale uno standard di sicurezza per

minimizzare il rischio di danni neurologici iatrogeni. Esso prevede un continuo monitoraggio somatosensitivo e motorio in grado di identificare rapidamente eventuali deficit neurologici, anche lievi, conseguenti a una specifica manovra¹¹.

Avvitamento peduncolare ad alta densità

Per avvitamento peduncolare ad alta densità si intende a fissazione con viti di almeno il 60% dei peduncoli inclusi nell'area di artrodesi¹². L'applicazione di viti peduncolari ad ogni livello permette di applicare una specifica forza correttiva ad ogni vertebra. Un ulteriore vantaggio di questa tecnica è di distribuire la forza correttiva della barra longitudinale su tutte le vertebre, riducendo il rischio di perdita di tenuta delle viti (rottture peduncolari, pull out) durante le manovre correttive. I peduncoli vengono identificati con tecnica anatomica, basandosi sulla posizione delle articolazioni interapofisarie, senza eseguire la flavectomia o l'apertura del canale in modo da mantenere bassa l'invasività della tecnica, contenere le perdite ematiche e ridurre il tempo operatorio. In ogni peduncolo

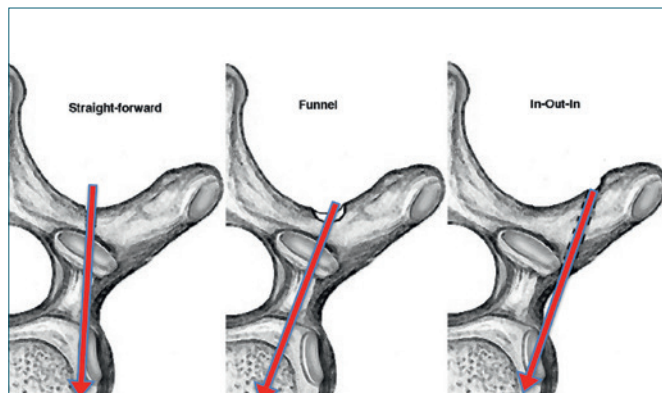


Figura 10. La vite peduncolare può raggiungere il corpo vertebrale attraverso il peduncolo con una traiettoria retta (*straight forward*), convergente (*funnel*) oppure laterale al peduncolo (*in-out-in*).

si esegue un foro di piccolo diametro; una volta saggiata l'integrità delle pareti con un palpatore si filetta il foro nel peduncolo fino al corpo vertebrale, si inserisce quindi la vite. L'applicazione delle viti peduncolari può avvenire con tecnica *straight forward*, *funnel* oppure *in-out-in* (Fig. 10): l'importante è cercare di utilizzare sempre la stessa tecnica di applicazione su viti vicine per mantenere allineate le teste delle viti (Fig. 11) ¹³. Una rigorosa tecnica di applicazione delle viti peduncolari permette di utilizzare esclusivamente viti monoassiali o uniplanari con lo scopo di poter applicare alle viti anche forze correttive rotatorie (Fig. 12).

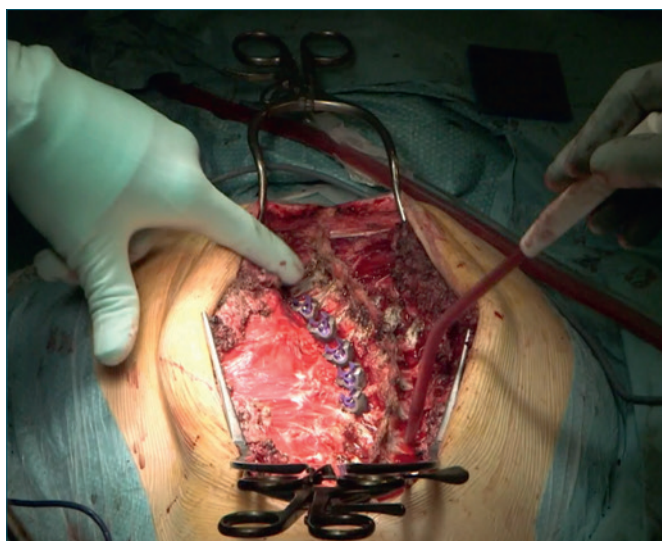


Figura 11. Le viti peduncolari monoassiali devono essere applicate tutte con la medesima tecnica per rendere possibile la connessione di tutte le teste con la barra. Si deve creare un'"onda".

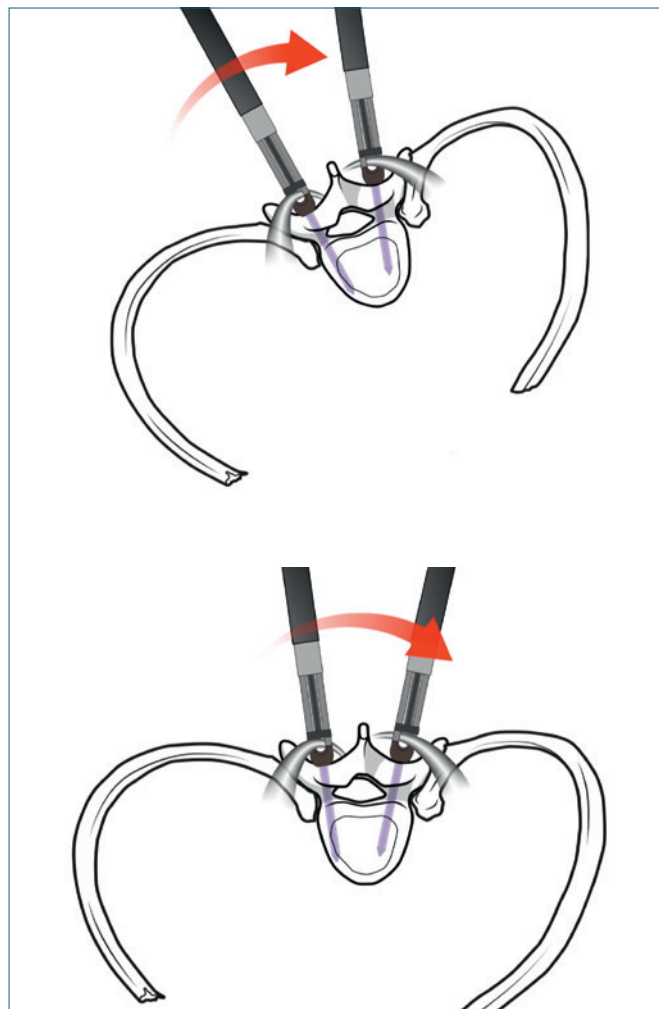


Figura 12. Derotazione diretta. L'utilizzo di viti monoassiali o uniplanari permette l'applicazione delle forze rotazionali al corpo vertebrale mediante estensori applicati alle estremità delle viti, con una fortissima azione correttiva sul gibbo.

Derotazione vertebrale diretta

La derotazione vertebrale diretta si ottiene sia modellando le barre in modo asimmetrico, sia agendo direttamente sulle vertebre ¹⁴. Entrambe le barre vengono modellate sulle fisiologiche curve sagittali della colonna cercando di ricostituire la cifosi toracica, il passaggio toraco-lombare, e nelle curve doppie anche la lordosi lombare. La barra in concavità viene ipercorretta mentre la barra in convessità viene ipocorretta: questo modellamento asimmetrico permette, una volta applicate le barre sulla colonna di avere sul piano sagittale la barra in concavità più alta della barra in convessità. L'avvicinamento graduale mediante sistemi di richiamo delle vertebre alle barre modellate in modo

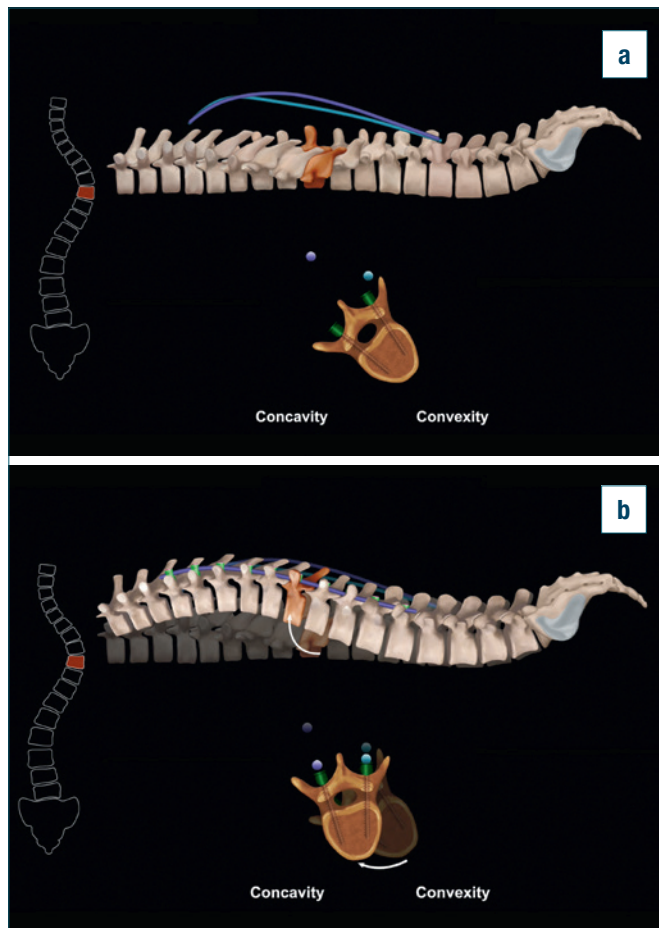


Figura 13. Le barre vengono modellate in modo asimmetrico per promuovere la derotazione diretta delle vertebre: la barra in concavità viene curvata maggiormente della barra in convessità. In questo modo la barra in concavità sul piano coronale rimane più elevata della barra in convessità (a). L'avvicinamento della vertebra alle barre determina la derotazione (b).

asimmetrico produce la derotazione diretta della vertebra (Fig. 13). Questo processo di derotazione viene completato agendo anche direttamente sulle vertebre mediante l'utilizzo di connettori tubulari delle viti peduncolari che possono essere connessi tra loro mediante un castelletto. Quando tutti i connettori sono allineati si bloccano le barre e la derotazione diretta è completa ¹⁵.

Applicazione di forze correttive segmentarie

L'atto finale della correzione prevede di poter applicare forze distrattive nella concavità della curva e compressive in convessità tra le singole vertebre, ed è possibile utiliz-

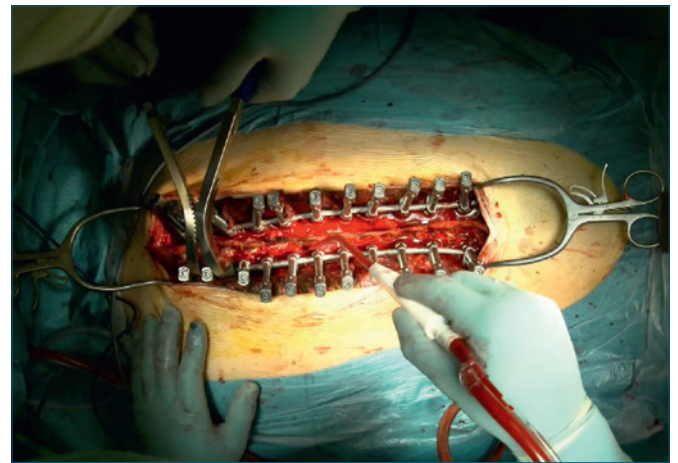


Figura 14. Foto intraoperatoria mostra il modellamento “in situ” delle barre per correggere ulteriormente la deformità residua finale.

zando i “rod benders” modellare ulteriormente la barra per completare la correzione (Fig. 14).

Artrodesi

Vengono cruentate le lamine e le apofisi articolari di tutti i livelli strumentati e viene applicato un abbondante trapianto osseo cortico-spongioso (Figg. 15, 16).

Trattamento chirurgico della scoliosi dell'adulto

Nel trattamento chirurgico delle scoliosi dell'adulto, che sono l'esito di scoliosi adolescenziali aggravate nel tempo, si utilizzano gli stessi principi di trattamento delle scoliosi dell'adolescenza tenendo presenti alcune fondamentali differenze: l'area di artrodesi è in genere più ampia in quanto le curve di compenso perdono elasticità e vanno incontro a fenomeni di strutturazione. La correzione sul piano frontale è in genere meno ampia rispetto alla correzione delle curve nell'adolescenza, puntando soprattutto ad ottenere una colonna ben bilanciata da curve opposte. La correzione del piano sagittale invece è cruciale, in quanto la presenza di un eventuale sbilanciamento anteriore della colonna, legato all'aumento della fisiologica cifosi toracica non accompagnato da un consensuale aumento della lordosi lombare deve essere corretto con precisione durante l'intervento (Fig. 17).

Nelle scoliosi degenerative, la curva scoliotica anche se di entità lieve con scarsa componente rotatoria può creare una disabling sintomatologia clinica in quanto l'apice

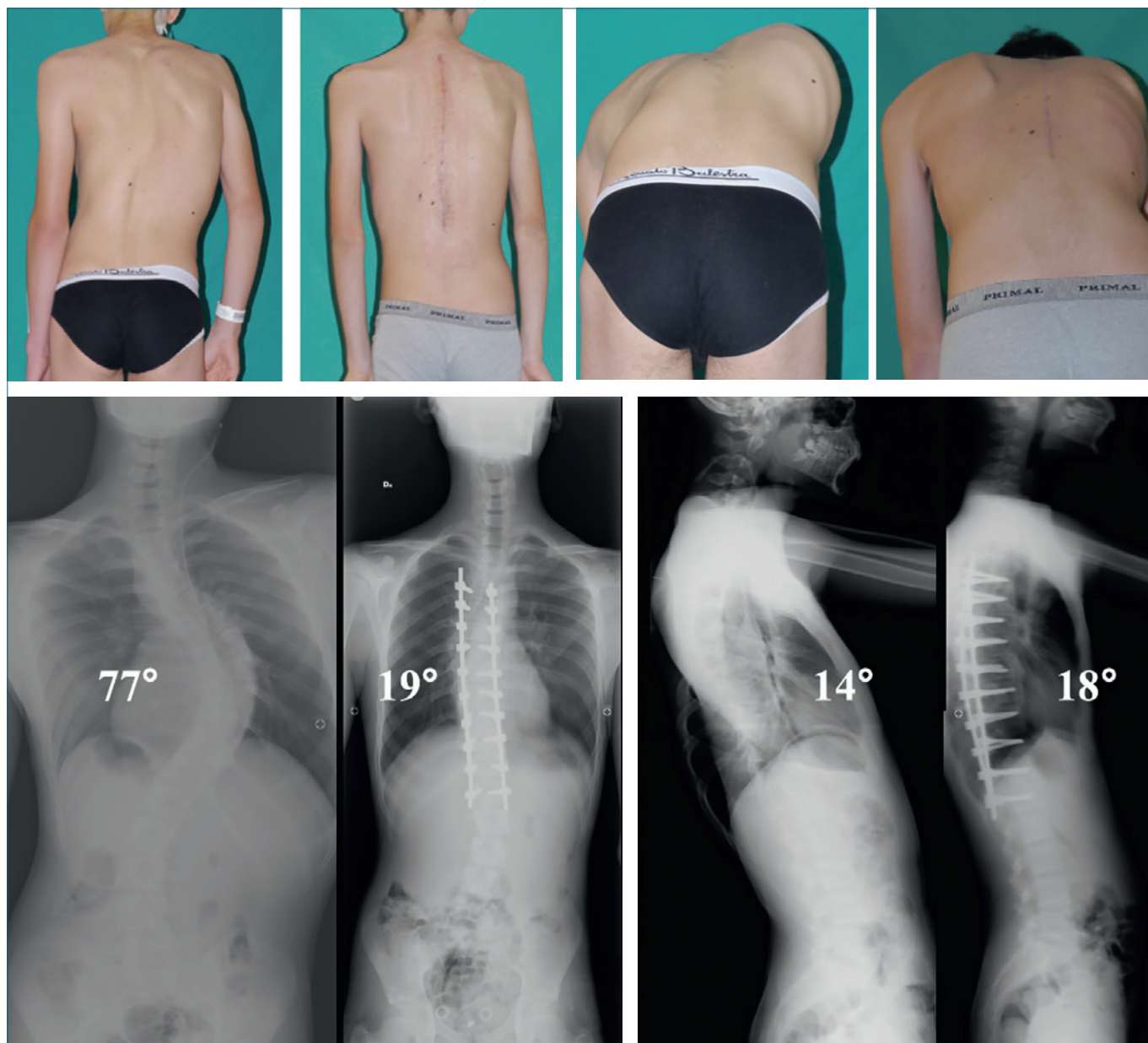


Figura 15. Paziente di 17 anni affetto da scoliosi idiopatica adolescenziale di tipo Lenke 1. La derotazione diretta ha permesso la correzione del gibbo senza ricorrere alla gibbotomia. L'artrodesi selettiva ha permesso di lasciare libera la colonna lombare.

della deformità, spesso a livello discale produce stenosi multilivello del canale vertebrale e del canale di coniugazione provocando radicolopatie spinali insensibili al trattamento conservativo. Queste deformità devono essere trattate con una strategia chirurgica mista, derivata in parte dal trattamento chirurgico della scoliosi ed in parte dal trattamento chirurgico della stenosi vertebrale. La corre-

zione della deformità angolare (sia sul piano frontale che sul piano sagittale) si ottiene applicando cages intersomatiche negli spazi discali collassati e ponendo la colonna anteriore in compressione. La corretta ricostruzione del profilo sagittale della colonna permette di ridurre al minimo il rischio di patologie giunzionali che richiedano estensioni dell'artrodesi sia in senso prossimale che distale.

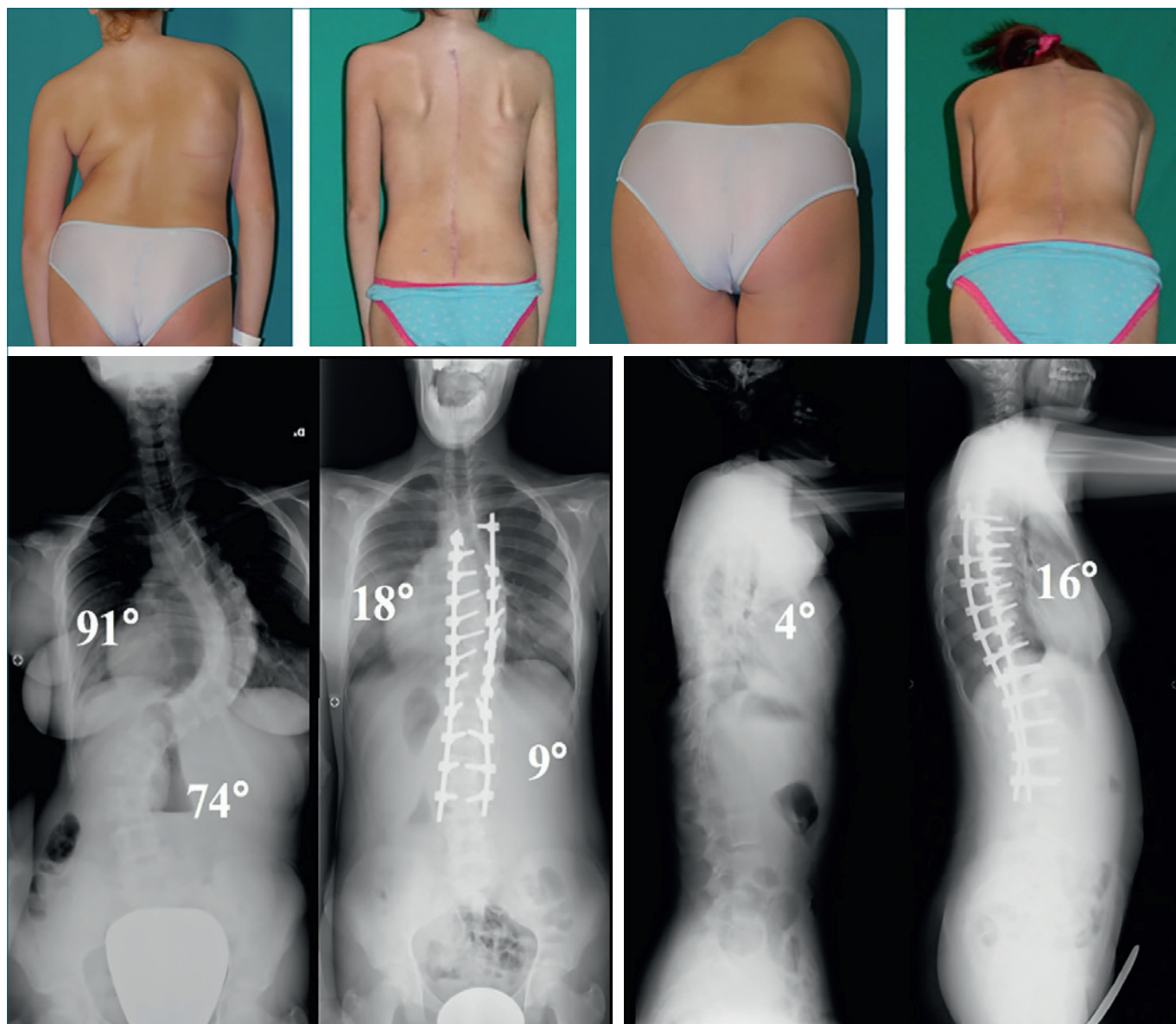


Figura 16. Paziente di 16 anni affetta da scoliosi idiopatica adolescenziale di tipo Lenke 3. L'avvitamento ad alta densità ha permesso una notevole correzione della curva distribuendo la forza correttiva su tutte le vertebre. La derotazione diretta ottenuta con il modellamento asimmetrico delle barre ha consentito un'ottima riduzione del gibbo, senza ricorrere alla gibbotomia, e una buona correzione sul piano sagittale.

Conclusioni

In conclusione, gli attuali orientamenti chirurgici per la correzione della scoliosi permettono rispetto al passato di trattare in modo più efficace le scoliosi adolescenziali, le scoliosi dell'adulto e le scoliosi degenerative mediante nuovi strumenti di correzione quali l'avvitamento ad alta densità, la derotazione diretta e la correzione segmentaria

associati al monitoraggio intraoperatorio somatosensoriale hanno permesso di ridurre l'invasività globale dell'intervento in termini di area di artrodesi e sicurezza del paziente. Un'accurata pianificazione preoperatoria è comunque indispensabile per ottenere una correzione adeguata della curva non solo sul piano frontale ma anche sul piano sagittale, presupposto fondamentale per un risultato duraturo nel tempo.

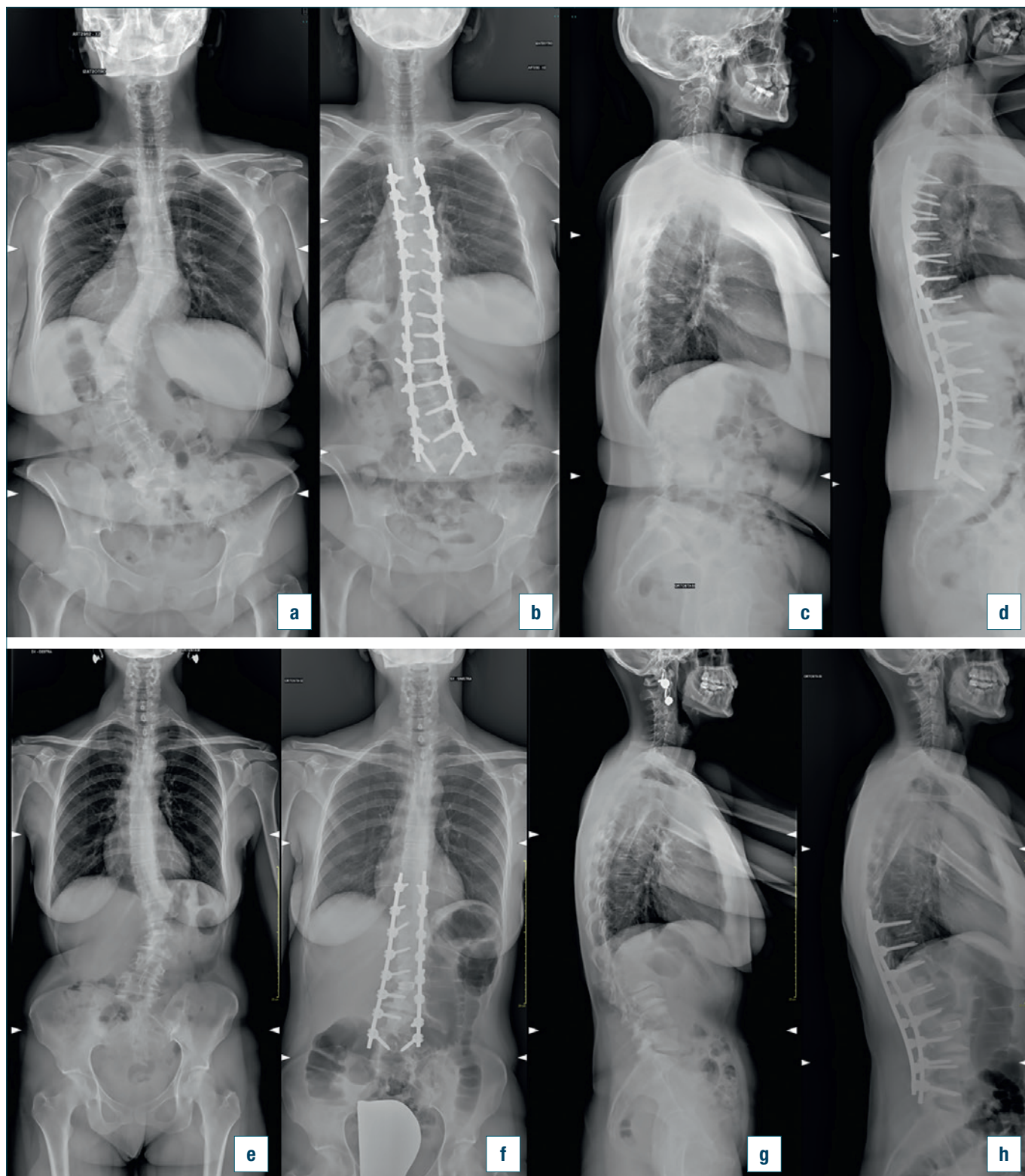


Figura 17. Scoliosi Lenke 5 dell'adulto con perdita della lordosi lombare (a-c) trattata mediante artrodesi T4-L5 che ha permesso una buona correzione frontale (b) e sagittale (d). Scoliosi Lenke 5 (e) con profilo sagittale conservato (g). La correzione è stata ottenuta con un'artrodesi selettiva T10-L5 che ha restituito un buon profilo sagittale.

Bibliografia

- ¹ Cobb JR. *Outline for the study of scoliosis*. Instr Course Lect 1947;5:261-75.
- ² Marchetti PG, Faldini A. *End fusions in the treatment of some progressing or severe scoliosis in childhood or early adolescence*. Orthop Trans 1978;2:271.
- ³ Aebi M. *The adult scoliosis*. Eur Spine J 2005;14:925-48.
- ⁴ Lenke LG, Betz RR, Harms J, et al. *Adolescent idiopathic scoliosis*. J Bone Joint Surg Am 2001;83:1169-81.
- ⁵ Faldini C, Di Martino A, De Fine M, et al. *Current classification systems for adult degenerative scoliosis*. Musculoskelet Surg 2013;97:1-8.
- ⁶ Gregg T, Lolli F, Maredi E, et al. *Surgical treatment for scoliosis associated with rare disease*. Stud Health Technol Inform 2012;176:326-9.
- ⁷ Faldini C, Pagkrati S, Grandi G, et al. *Degenerative lumbar scoliosis: features and surgical treatment*. J Orthop Traumatol 2006;7:67-71.
- ⁸ Faldini C. *Le Scoliosi degenerative*. Bologna: Timeo Editore 2009.
- ⁹ Faldini C, Di Martino A, Borghi R, et al. *Long vs. short fusions for adult lumbar degenerative scoliosis: does balance matters?* Eur Spine J 2005;24:887-92.
- ¹⁰ Dawson EG, Sherman JE, Kanim LEA, et al. *Spinal cord monitoring: results of the scoliosis research society and the european spinal deformity society survey*. Spine 1991;16:S365.
- ¹¹ Pajewski TN, Arlet V, Phillips LH. *Current approach on spinal cord monitoring: the point of view of the neurologist, the anesthesiologist and the spine surgeon*. Eur Spine J 2007;16:115-29.
- ¹² Shen M, Jiang H, Luo M, et al. *Comparison of low density and high density pedicle screw instrumentation in Lenke 1 adolescent idiopathic scoliosis*. BMC Musculoskelet Disord 2017;18:336.
- ¹³ Perna F, Borghi R, Pilla F, et al. *Pedicle screw insertion techniques: an update and review of the literature*. Musculoskelet Surg 2016;100:165-9.
- ¹⁴ Di Silvestre M, Lolli F, Bakaloudis G, et al. *Apical vertebral derotation in the posterior treatment of adolescent idiopathic scoliosis: myth or reality?* Eur Spine J 2013;22:313-23.
- ¹⁵ Faldini C, Perna F, Chehrassan M, et al. *Simultaneous double rod and en-bloc direct vertebral rotation technique for correction of main thoracic adolescent idiopathic scoliosis: retrospective analysis of 14 cases*. J Biol Regul Homeost Agents 2016;30:181-6.

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



Pietro Romeo¹ (foto)
Sergio Gigliotti²
Angela Notarnicola³
Maria Cristina D'Agostino⁴
Maria Chiara Vulpiani⁵
Roberto Fratria⁶
Paolo Buselli⁷
Sara Messina⁷
Bruno Corrado
Ernesto Amelio⁹

¹ Centro di Ricerca Applicata sulla Stimolazione Biofisica dei Tessuti Muscoloscheletrici, Istituto Ortopedico Galeazzi IRCCS, Milano; ² Ortopedia ASL NA 1 Centro, Napoli; ³ Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Unità Operativa Complessa di Ortopedia e Traumatologia Azienda Ospedaliero Universitaria, Bari; ⁴ Unità di Terapia e Ricerca Onde d'Urto, Istituto Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI); ⁵ U.O.S. Medicina Fisica e Riabilitativa A.O. Sant'Andrea, Università degli Studi "Roma Sapienza"; ⁶ Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino; ⁷ U.O. Riabilitazione Specialistica ASST, Cremona; ⁸ Dipartimento di Sanità Pubblica, Università Degli Studi "Federico II", Napoli; ⁹ Servizio di Terapia con Onde d'Urto, Azienda Ospedaliera Integrata, Verona

Del Consiglio Direttivo della Società Italiana Terapia con Onde d'Urto (SITOD)

Indirizzo per la corrispondenza:

Pietro Romeo
via E. Cernuschi, 59
21100 Varese
E-mail: romeo.p@libero.it

Terapia con onde d'urto extracorporee nei disturbi del consolidamento osseo. Basi biologiche e raccomandazioni operative

Extracorporeal shock wave therapy in bone healing disorders. Biological basis and operative applications

Riassunto

Nei disturbi del consolidamento osseo, l'efficacia della chirurgia può essere condizionata da varie complicanze. Tra le strategie non chirurgiche, la terapia con onde d'urto extracorporee (ESWT - *Extracorporeal Shock Wave Therapy*) rimanda al principio fisico della meccanotrasduzione, in base al quale, l'interazione molecolare tra l'impulso acustico e le strutture meccanosensibili delle cellule regola l'espressione genica di determinati fattori di crescita e sostanze pro angiogeniche. Tali prerogative conferiscono alle onde d'urto il significato traslazionale di terapia rigenerativa la cui efficacia nei trattamenti sull'osso dipende dalla corretta selezione dei pazienti, dal timing, dal rispetto di raccomandazioni operative e successive al trattamento.

Parole chiave: onde d'urto, fratture, pseudoartrosi, ritardi di consolidamento

Summary

In bone union disorders, the success of the surgical treatment can be influenced by many complications. Among non-surgical options, ESWT is based on the principle of mechanotransduction according to which the interaction between the acoustic pulse and the mechanosensitive structures of the cells causes the expression of selected growth factors and pro-angiogenic substances. According to these prerogatives shock waves can be considered as a regenerative therapy, which success in the treatment of bone union disorders depends on the accurate selection of the patients, the appropriate timing and the compliance with operative and postoperative recommendations.

Key words: extracorporeal shock waves, fractures, non-unions, delayed unions

Introduzione

Dall'osservazione causale di una reazione periostale nell'ala iliaca opposta al percorso del fronte d'onda in pazienti sottoposti a uro-litotripsia ¹, le iniziali applicazioni della ESWT nei disturbi del consolidamento osseo trovarono interpretazione in una risposta osteogenica secondaria alla disgregazione dei cristalli di idrossiapatite e alle microfratture trabecolari indotte dall'onda di pressione ². Successivamente, la ricerca di base ridimensionerà l'ipotesi meccanico-disgregante dell'onda d'urto in favore dell'assioma del *fracture healing without a fracture*, fondato sull'evidenza di proprietà bio-induttive e neo angiogeniche correlate alla sintesi di molecole chiave e growth factors tra cui il Nitric Oxide (NO), il *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), il *Proliferating Cell Nuclear Antigen* (PCNA), le *Bone Morphogenetic Proteins* (BMP), il *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β) ³⁻⁵. Più recenti studi sulla differenziazione osteogenica, il reclutamento, la migrazione, l'homing e la replicazione delle staminali mesenchimali nei siti di lesione ⁶⁻⁹, includono aspetti traslazionali nel campo della cell therapy e nell'ingegneria tissutale dei

bio-scaffolds¹⁰. La biologia delle onde d'urto richiama a un feed-back mecano-sensitivo che risponde al principio della meccanotrasduzione¹¹, esempio di adattamento agli stimoli esterni asservito nell'osso alle funzioni del sistema lacuno-canicolare¹² e quindi alla capacità del tessuto di riconoscere e trasformare le variazioni di frequenza, ampiezza e durata dell'impulso acustico in *unità direzionali d'informazione biologica*¹³. Questi riguardano l'interazione con l'ultrastruttura del collagene, i flussi molecolari transmembrana e i pathways endocitoplasmatici regolatori delle funzioni nucleari^{14 15}, con effetti positivi anche sulle caratteristiche strutturali e di resistenza meccanica dell'osso quali: il *peak load*, il *peak stress*, il modulo di elasticità e la densità minerale¹⁶⁻¹⁹.

Fisica delle onde d'urto. Interazioni con la geometria e struttura del tessuto osseo

I dispositivi idonei per i trattamenti sull'osso emettono onde d'urto focalizzate che corrispondono ai parametri stabiliti dal Consensus Group per la ESWL (1997) e dalla International Electrochemical Commission [IEC 61846-1998]: elevata pressione di picco, (> 500 bar), rapido innalzamento della pressione (< 10 ns), breve durata (< 10 µs), ampio spettro di frequenza (16 Hz-20 Hz).

La perturbazione indotta dall'onda d'urto descrive una rapida ascesa della pressione atmosferica sino ai valori massimi per poi decrescere nei valori della pressione di tensione (Fig. 1). In questa fase avviene la transizione delle molecole d'acqua dei tessuti in bolle di cavitazione destinate all'implosione spontanea o secondaria all'impatto contro un'onda subentrante²⁰. Le bolle di maggiori dimensioni (30 µm) implodono in maniera asimmetrica con un aumento della temperatura del gas interno, liberando micro-getti di vapore ad elevata velocità detti *jet streams* i cui effetti, sommati alle variazioni del fronte dell'onda,^a producono lo shear stress di membrana da cui l'innesco di reazioni metaboliche endocitoplasmatiche^{21 22 15}. L'onda d'urto è soggetta, per le diverse impedenze acustiche dei tessuti, a fenomeni di rifrazione, trasmissione, diffrazione e riflessione che, nell'insieme, incidono sulla quantità di energia rilasciata (Tab. I^b). Nell'osso lungo, l'energia sarà maggiore in corrispondenza della prima corticale rispetto all'interfaccia cortico-midollare

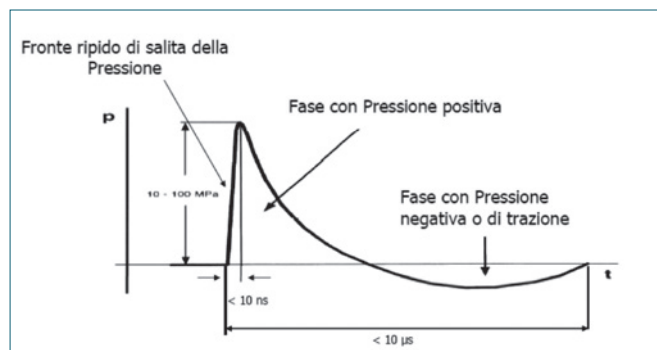


Figura 1. Curva pressione/tempo di un'onda d'urto. (www.SITOD.it). Dal valore di riferimento della PA (1 Atm = 101,325 Pascal) il gradiente dell'onda raggiunge rapidamente (rise time 5-10 ns) i valori massimi della pressione al picco P+ (10-100 MPa). Segue il lento decremento (2000 nsec) della pressione sino ai valori sub-atmosferici della fase di tensione (10-20% di P Max). Il punto di caduta logaritmica del 50% della pressione massima a-6 dB, esprime la distribuzione media dei valori di pressione positiva nell'isobara ellissoide del volume focale.

mentre, un'inversione di polarità dell'onda presso la seconda corticale (effetto Hopkins), può indurre pressioni negative che, sommate alla pressione positiva di una successiva onda incidente, generano forze di tensione particolarmente elevate²³. L'affastellamento delle lamelle corticali, l'elevato rapporto cortico/midollare e la profondità del segmento osseo possono causare, inoltre, perdite di energia cavitazionale calcolate tra il 50 e il 90%^{20 24} condizionando, quindi, risposte terapeutiche meno efficaci. Sull'osso espantato la cavitazione è stata misurata dai 6 mm di profondità, per valori soglia di energia (EFD) di 0,068 mJ/mm² (11 MPa) e sino a 2,5 cm per valori di EFD pari a 1,266 mJ/mm² (101 MPa)²⁵. Condizioni ottimali si avrebbero a 1 cm di profondità per energie pari a 0,462 mJ/mm² da cui la necessità, per ciascun tipo di generatore di onde d'urto, di erogare le alte energie^(b). Il numero, la frequenza e la distanza fra i trattamenti dipenderanno: dall'Energia totale (MJ o bar), comprensiva dell'energia nell'area focale a-6dB e dell'energia della semicurva di tensione, dalla Dose Totale (prodotto dell'Energia Totale per numero di colpi) e dalla Densità di Flusso Energetico (EFD = energy flux density) per unità di superficie (mJ/mm²)^{26 28}.

^a È la dimensione spaziale tra il punto di Pmax e il successivo rientro al valore della PA. Poiché la velocità di propagazione dell'onda d'urto nei tessuti è elevata (Tab. I) il fronte dell'onda avrà uno spessore di pochi micron (1,5-6 µ), coincidente con quello degli strati molecolari della membrana cellulare, soggetta per tale motivo a elevati gradienti di pressione.

^b Il limite tra alte e le basse energie è fissato in 0,2 mJ/mm² di EFD nell'area focale e sostituisce la precedente distinzione in basse (da 0,08 mJ/mm² a 0,28 mJ/mm²), medie (da 0,28 mJ/mm² a 0,6 mJ/mm²), alte energie (oltre 0,6 mJ/mm²).

Tabella I. Impedenza acustica e velocità la propagazione di un'onda d'urto. La velocità di propagazione dell'onda acustica nei tessuti è di circa 1540 m/sec (riferimento alla velocità di propagazione nell'aria = 331 m/sec). In corrispondenza di due interfacce acustiche il fronte dell'onda subirà modificazioni per riflessione con rilascio di variabili quantità di energia riferita alla formula $Pr = p_0 (Z_2 - Z_1) / (Z_2 + Z_1)$. Pr è la pressione riflessa, P0 è la pressione atmosferica, Z1 and Z2 sono le impedenze acustiche (IA) tra i due mezzi.

Tessuto	Velocità propagazione suono (m/sec)	Impedenza acustica (10 3kg/m ² sec)
Aria	331	427
Acqua	1483	1480
Cute	1540	1530
Tessuto adiposo	1540	1380
Muscolo	1540	1650
Sangue	1540	1620
Tessuti molli	1540	1630
Osso corticale	3600	6120
Osso midollare	1450	1450

Onde d'urto e disturbi di consolidazione delle fratture. Evidenze dalla letteratura

Nel trattamento dei disturbi di consolidazione delle fratture, la chirurgia di revisione con innesto osseo autologo è considerata il gold standard. Tuttavia, la stimolazione biofisica indotta dai campi elettromagnetici pulsati (PEMF), dagli ultrasuoni pulsati a bassa intensità (LIPUS) e dalla ESWT²⁹ rappresenta una valida opzione terapeutica.

La ESWT ha un'efficacia sovrapponibile a quella della chirurgia^{30,31}, non è invasiva, è ripetibile, ha scarsi effetti collaterali e poche controindicazioni, non è gravata da morbidità post trattamento. La validità della metodica, tuttavia, non è ancora supportata da sufficienti studi clinici con grado di raccomandazione A - livello 1, prevalendo studi di grado B (livello o III) e C (livello IV)³², mentre i giudizi di reale efficacia della terapia, anche socio-economica, sono contrastanti^{33,34}.

Le fratture che non consolidano nei normali tempi previsti (6-8 mesi)³⁵, che non mostrano segni radiografici di consolidamento per tre controlli mensili consecutivi, con difficoltà al carico, dolore alla pressione palpazione sul focolaio e mobilità preternaturale³⁶, sono candidate al trattamento ESWT.

Le prime applicazioni delle onde d'urto nei disturbi del consolidamento osseo riportano percentuali di guarigione del 50-60%^{37,38}. Solo una più approfondita conoscenza dei meccanismi d'azione della terapia permetterà, in seguito, l'ottimizzazione dei protocolli di trattamento e, soprattutto, la selezione dei pazienti laddove era stato osservato come certi fallimenti riguardassero le pseudoartrosi atrofiche o correlate alle displasie scheletriche. Si tratta di casistiche,

tuttavia, non ancora omogenee riguardo ai protocolli, al timing e la definizione dei criteri di guarigione³⁹. Rompe et al.⁴⁰, in uno studio *prospective case series* (livello II) di localizzazioni al femore e tibia, riportano percentuali di guarigione a 4 mesi del 72%. Con l'intento di escludere dalla casistica i ritardi di consolidazione suscettibili ancora di guarigione spontanea, e la variabilità di giudizio inter-operatore nell'analisi radiografica, lo study design fissa il timing di trattamento a 9 mesi dal trauma. Le medesime percentuali di successo sono riportate da Schaden et al.⁴¹ (indagine retrospettiva, livello II). Lo studio riporta l'influenza positiva di alcuni accorgimenti come la somministrazione dell'energia in funzione dell'estensione del gap di lesione, necessariamente inferiore ai 5 mm, e dell'area cross sezionale del focolaio di frattura, la scelta di un accesso multiplanare, l'immobilizzazione post trattamento tranne che in presenza di osteosintesi stabile. Successive indagini⁴², riportano percentuali crescenti di successo proporzionali alla durata del follow up (68% a 6 mesi e 81% a 12 mesi) anche in pseudoartrosi atrofiche (0% a 3 mesi, 27% a 6 mesi, 75% a 12 mesi)^{43,44}.

Il confronto tra ESWT e chirurgia osserva risultati sovrapponibili. Cacchio et al. (RCT) riportano percentuali di guarigione a 6 mesi rispettivamente del 70 e del 73%, con identiche percentuali a 24 mesi³⁰. Altri studi osservano, nelle pseudoartrosi dello scafoide carpale, eguali risultati a 2, 6 e 12 mesi³¹. Il confronto è omogeneo sia riguardo il protocollo di trattamento nel gruppo ESWT (EFD, numero di colpi e numero di sedute) sia la tecnica chirurgica (Matti-Russe). Sovrapponibili anche i risultati a 6 mesi nel confronto tra ESWT e vite intra-midollare nelle localizzazioni prossimali diafisio-metafisarie del V metatarso²⁶.

La necessità di una maggior valenza statistica dell'analisi retrospettiva, di uniformare i criteri di selezione dei pazienti, le modalità operative e la valutazione dell'outcome terapeutico, ha prodotto l'elaborazione di metodi basati sull'analisi delle covarianti ^{45 46}. In particolare l'analisi Bayesiana della probabilità "a priori" che contempla la valutazione contemporanea, in un unico network, di una serie multidimensionale di dati utili a stabilire una relazione gerarchica, e predittiva, dei fattori in grado d'interferire sulle probabilità di guarigione di una non-union dopo ESWT.

Sono stati individuati quali fattori negativi: il numero di precedenti interventi chirurgici (bone grafting) e di trattamenti con onde d'urto, i traumi di natura occupazionale, le fratture esposte e infette, le union atrofiche e oligotrofiche ⁴⁷ ma con possibilità di percentuali di guarigione sino all'87% nei trattamenti effettuati entro i 12 mesi dal trauma ⁴⁸.

Sono stati considerati fattori positivi: l'immobilizzazione post-trattamento sino a 12 settimane, la stabilità della frattura, intrinseca o dopo impianto di fissatore esterno per mobilità del focolaio oltre i 15°, le pseudoartrosi ipertrofiche, la sede anatomica (piede, tibia), una finestra terapeutica tra i 6 e gli 11 mesi dal trauma originario ⁴⁶.

Trattamento delle pseudoartrosi mediante ESWT.

Modalità operative e raccomandazioni

L'impiego della ESWT nelle pseudoartrosi ha un proprio razionale nella riattivazione dei processi di formazione del callo osseo mediata dall'espressione di molecole pro-angiogeniche, fattori di crescita e proteine morfogeniche dell'osso il cui incremento ematico è stato osservato dopo trattamento con le onde d'urto ⁴⁹.

Diverse variabili incidono sull'outcome terapeutico.

Indicazioni e timing. Le fratture che non consolidano o che non manifestano segni radiografici di consolidamento a 6 mesi dal trauma o dal trattamento iniziale, con dolore al carico o evocato alla presso palpazione, con mobilità preternaturale dopo 3-6 mesi dal trauma o dall'ultima procedura chirurgica, sono candidate al trattamento ESWT. La maggioranza degli studi fissa il timing ottimale per le ossa lunghe a 4-6 mesi, in assenza di segni di consolidamento in 3 corticali su 4 o di progressione radiografica dopo tre controlli mensili consecutivi ^{30 31 39 41 42 44 46 50}. Nelle localizzazioni alle ossa brevi il timing ottimale è a 3-4 mesi in assenza di segni radiografici (TC) di consolidamento. Non è stato ancora definito il ruolo predittivo della scintigrafia ossea ⁵¹, mentre un esame RMN è indicato nelle pseudoartrosi del III prossimale dello scafoide carpale dove l'assenza di segnale è un elemento prognostico sfavorevole.

Esclusioni dal trattamento e selezione dei pazienti.

Fratture patologiche da neoplasia, infezioni acute febbrili in atto, fratture epifisarie in soggetti con cartilagine di crescita attiva, gravidanza, portatori di determinati modelli di pacemaker, fratture in prossimità di tessuto nervoso e polmonare, gap di lesione oltre 0,5 cm.

Il trattamento può essere effettuato anche con di mezzi di sintesi in situ. La presenza di placche con viti potrebbe richiedere un maggiore impegno nell'individuazione delle finestre di accesso al focolaio di pseudoartrosi.

È richiesta la valutazione dei fattori di rischio correlati ai disturbi del consolidamento osseo: diabete, obesità, età, osteoporosi, artrite reumatoide, tabagismo, farmaci (corticosteroidi, anticoagulanti, fans somministrati per più di quattro settimane, alcool) ⁵³.

Modalità operative. Mobilità preternaturale oltre i 15° e gap di frattura oltre i 5 mm richiedono la preventiva stabilizzazione chirurgica mediante sintesi endomidollare o fissatore esterno. I livelli di energia da utilizzare, come la frequenza dei trattamenti dipendono dal tipo e dalla sede di lesione, dal generatore impiegato.

Sono consigliate da 1 a 4 sedute di terapia con frequenza media settimanale. Il numero di colpi necessari può variare da 2000 a 4000 per seduta (massimo 6000). L'impiego delle alte energie (EFD media 0,4 mJ/mm²) richiede il puntamento radiografico o ecografico in line o out line. L'area di trattamento dovrebbe comprendere il segmento osseo prossimale e distale alla frattura, la rima per tutta la sua l'estensione utilizzando apposite finestre d'ingresso e suddividendo la quantità di colpi da somministrare in numero di 1000 per cm lineare o, possibilmente, per l'intero volume del callo osseo previo studio TC ⁵³. Nei trattamenti delle ossa della mano e del piede può essere richiesta l'anestesia tronculare o per infiltrazione sottocutanea; la presenza di tessuto muscolare e/o adiposo rende il trattamento tollerabile anche senza anestesia.

È richiesta al medico operatore adeguata competenza tecnica specialistica o certificata da un training formativo ²⁹ (Tab. II).

Condotta post trattamento. Immobilizzazione del segmento osseo con esclusione dal carico da 4 a 12 settimane in base al tipo e sede di lesione, estensione del gap interframmentario, stabilità intrinseca e allineamento meccanico.

Criteri di avvenuta guarigione. Assenza di dolore al carico e alla presso palpazione sul sito di lesione, assenza di dolore e di mobilità preternaturale alle manovre di stress indotto. Ripristino radiografico della continuità ossea con evidente consolidamento di 3 corticali su 4 ^{45 46 50} dopo controlli seriati dalla 4^a settimana sino alla 12^a dal trattamento. L'approfondimento TC è richiesto nei casi dubbi,

Tabella II. Variabili correlate al trattamento ESWT nelle pseudoartrosi.

Fattori che influenzano la risposta dell'osso al trattamento ESWT
Intrinseci al generatore Focalizzazione e dimensioni focali Puntamento radiografico, ecografico (in-line, out-line), collimatore
Intrinseci al tessuto (proprietà fisiche) Densità - Impedenza acustica - Velocità di propagazione dell'onda
Intrinseci alla patologia Tipo di Lesione (A1 e A2 secondo Weber-Check) e Timing dal trauma o dall'ultimo trattamento Effettiva indicazione clinica
Intrinseci al trattamento Modalità operative Esperienza dell'operatore Trattamenti in associazione e consequenziali Impiego di protocolli di terapia condivisi e standardizzati

mediante RMN nel sospetto di insufficiente apporto vascolare. La guarigione completa è attesa a 4-6 mesi dal trattamento e la decisione di un ulteriore ciclo di terapia, o di trattamento chirurgico, è valutata dopo 8-12 settimane⁵³.

Bibliografia

- Graff J, Pastor J, Richter KD. *Effect of high energy shock waves on bony tissue*. Urol Res 1988;16:252-8.
- Valchanou VD, Michailov P. *High energy shock waves in the treatment of delayed and non union of fractures*. Int Orthop 1991;15:181.
- Wang CJ, Wang FS, Yang KD. *Biological effect of extracorporeal shockwave in bone healing: a study in rabbits*. Arch Orthop Trauma Surg 2008;128:879-84.
- Hausdorf J, Sievers B, Schmitt-Sody M, et al. *Stimulation of bone growth factor synthesis in human osteoblasts and fibroblasts after extracorporeal shock wave application*. Arch Orthop Trauma Surg 2011;131:303-9.
- Chen YJ, Wang CJ, Yang KD, et al. *Extracorporeal shock waves promote healing of collagenase-induced Achilles tendinitis and increase TGF-beta1 and IGF-I expression*. J Orthop Res 2004;22:854-61.
- Catalano MG, Marano F, Rinella L, et al. *Extracorporeal shockwaves (ESWs) enhance the osteogenic medium-induced differentiation of adipose-derived stem cells into osteoblast-like cells*. J Tissue Eng Regen Med 2017;11:390-9.
- Chen YJ, Wurtz T, Wang CJ, et al. *Recruitment of mesenchymal stem cells and expression of TGF-beta 1 and VEGF in the early stage of shock wave-promoted bone regeneration of segmental defect in rats*. J Orthop Res 2004 22:526-34.
- Aicher A, Heeschen C, Sasaki K, et al. *Low-energy shock wave for enhancing recruitment of endothelial progenitor cells: a new modality to increase efficacy of cell therapy in chronic hind limb ischemia*. Circulation 2006;114:2823-30.
- Suhr F, Delhasse Y, Bungartz G, et al. *Cell biological effects of mechanical stimulations generated by focused extracorporeal shock wave applications on cultured human bone marrow stromal cells*. Stem Cell Res 2013;11:951-64.
- Muzio G, Martinasso G, Baino F, et al. *Key role of the expression of bone morphogenetic proteins in increasing the osteogenic activity of osteoblast-like cells exposed to shock waves and seeded on bioactive glass-ceramic scaffolds for bone tissue engineering*. J Biomater Appl 2014;29:728-36.
- Jaalouk DE, Lammerding J. *Mechanotransduction gone awry*. J Nat Rev Mol Cell Biol 2009;10:63-73.
- Burger EH, Klein-Nulend J, Smit TH. *Strain-derived canalicular flow regulates osteoclast activity in a remodelling osteon - a proposal*. J Biomech 2003;36:1453-60.
- Romeo P, Lavanga V, Pagani D, et al. *Extracorporeal shock wave therapy in musculoskeletal disorders: a review*. Med Princ Pract 2014;23:7-13.
- Carcamo JJ, Aliaga AE, Clavijo E, et al. *Raman study of the shockwave effect on collagens*. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc 2012;86:360-5.
- Wang FS, Wang CJ, Huang HJ, et al. *Physical shock wave mediates membrane hyperpolarization and Ras activation for osteogenesis in human bone marrow stromal cells*. Biochem Biophys Res Commun. 2001;287:648-55.
- Delius M, Draenert K, Al Diek Y, et al. *Biological effects of shock waves: in vivo effect of high energy pulses on rabbit bone*. Ultrasound Med Biol 1995;21:1219-25.
- Johannes EJ, Kaulesar Sukul DM, Matura E. *High-energy shock waves for the treatment of nonunions: an experiment on dogs*. J Surg Res 1994;57:246-52.
- Wang CJ, Yang KD, Wang FS, et al. *Shock wave treatment shows dose-dependent enhancement of bone mass and bone strength after fracture of the femur*. Bone 2004;34:225-30.
- Gerdesmeyer L, Schaden W, Besch L, et al. *Osteogenic effect of extracorporeal shock waves in human*. Int J Surg 2015;24(Pt. B):115-9.
- Ogden JA, Tóth-Kischkat A, Schultheiss R. *Principles of shock wave therapy*. Clin Orthop Relat Res 2001;387:8-17.
- Kuhn C, Angehrn F, Sonnabend O, et al. *Impact of extracorporeal shock waves on the human skin with cellulite: a case study of a unique instance*. Clin Interv Aging 2008;3:201-10.
- Moretti B, Amelio E, Notarnicola A; Consiglio Direttivo SITOD. *Le onde d'urto nella pratica medica*. Bari: WIP Edizioni 2010.
- Rompe JD. *Shock wave applications in musculoskeletal disorders*. Stoccarda: Thieme Edition 2001.

- 24 Russo S, Marlinghaus E, Amelio E, et al. *Le onde d'urto nel trattamento delle pseudoartrosi: valutazione clinica e sperimentale della risposta neo-osteo-angiogenetica*. GIOT 2000;26:S6-S12.
- 25 Hausdorf J, Lutz A, Mayer-Wagner S, et al. *Shock wave therapy for femoral head necrosis. Pressure measurements inside the femoral head*. J Biomech 2010;43:2065-9.
- 26 Furia JP, Juliano PJ, Wade AM, et al. *Shock wave therapy compared with intramedullary screw fixation for non-union of proximal fifth metatarsal metaphyseal-diaphyseal fractures*. J Bone Joint Surg Am 2010;92:846-54.
- 27 Mittermayr R, Antonic V, Hartinger J, et al. *Extracorporeal Shock Wave Therapy (ESWT) for wound healing: technology, mechanism and clinical efficacy*. Wound Rep Reg 2012;20:456-65.
- 28 European Society for Musculoskeletal Shockwave Therapy. *ISMST Guideline recommendation for the standardization of ESWT as a substitution of surgery in the field of orthopaedic medicine*. Izmir, June 1998.
- 29 Shoelles K, Snyder D, Kaczmarek J, et al. *The role of bone growth stimulating devices and orthobiologics in healing non union fractures*. Evidence Based Practice Center USA Department of Health and Human Services 2005.
- 30 Cacchio A, Giordano L, Colafarina O, et al. *Extracorporeal shock-wave therapy compared with surgery for hypertrophic long-bone nonunions*. J Bone Joint Surg Am 2009;91:2589-97.
- 31 Notarnicola A, Moretti L, Tafuri S, et al. *Extracorporeal shock-waves versus surgery in the treatment of pseudoarthrosis of the carpal scaphoid*. Ultrasound Med Biol 2010;36:1306-13.
- 32 Zelle BA, Gollwitzer H, Zlowodzki, et al. *Extracorporeal shock wave therapy: current evidence*. J Orthop Trauma 2010;24:S66-70.
- 33 Biedermann R, Martin A, Handle G, et al. *Extracorporeal shock waves in the treatment of nonunions*. J Trauma 2003;54:936-42.
- 34 Button ML, Sprague S, Osama G, et al. *Economic evaluation of bone stimulation modalities: a systematic review of the literature*. Indian J Orthop 2009;43:168-74.
- 35 Longo UG, Trovato U, Loppini M, et al. *Tissue engineered strategies for pseudoarthrosis*. Open Orthop J 2012;6:564-70.
- 36 Bhandari M, Guyatt GH, Swiontkowski MF, et al. *A lack of consensus in the assessment of fracture healing among orthopaedic surgeons*. J Orthop Trauma 2002;16:562-6.
- 37 Haupt G, Haupt A, Ekkernkamp A, et al. *Influence of shock waves on fracture healing*. Urology 1992;39:529-32.
- 38 Rompe JD, Eysel P, Hopf C, et al. *Extracorporeal shockwave treatment of delayed bone healing. A critical assessment*. Unfallchirurg 1997;100:845-9.
- 39 Birnbaum K, Wirtz DC, Siebert CH, et al. *Use of extracorporeal shock-wave therapy (ESWT) in the treatment of non-unions. A review of the literature*. Arch Orthop Trauma Surg 2002;122:324-30.
- 40 Rompe JD, Rosendhal T, Schöllner C, et al. *High-energy extracorporeal shock wave treatment of nonunions*. Clin Orthop Relat Res 2001:102-11.
- 41 Shaden W, Fischer A, Sailer A. *Extracorporeal shock wave therapy of non-union or delayed osseous union*. Clin Orthop Relat Res 2001:90-4.
- 42 Wang CJ, Chen HS, Chen CE, et al. *Treatment of nonunions of long bone fractures with shock waves*. Clin Orthop Relat Res 2001:95-101.
- 43 Zhi-Hong, Xu Qing Jiang, Chen DY, et al. *Extracorporeal shock wave treatment in nonunions of long bone fractures*. Int Orthop 2009;33:789-93.
- 44 Vulpiani MC, Vetrano M, Conforti F, et al. *Effects of extracorporeal shock wave therapy on fracture nonunions*. Am J Orthop 2012;41:E122-7.
- 45 Elster EA, Stojadinovic A, Forsberg J, et al. *Extracorporeal shock wave therapy for non-union of the tibia*. J Orthop Trauma 2010;24:133-41.
- 46 Stojadinovic A, Kyle Potter B, Eberhardt J. *Development of a prognostic naive bayesian classifier for successful treatment of nonunions*. J Bone Joint Surg Am 2011;19:93:187-94.
- 47 Haffner N, Antonic V, Smolen D, et al. *Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) ameliorates healing of tibial fracture non-union unresponsive to conventional therapy*. Injury 2016;47:1506-13.
- 48 Kuo SJ, Su I, Wang CJ, et al. *Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) in the treatment of atrophic non-unions of femoral shaft fractures*. Int J Surg 2015;24(Pt B):131-4.
- 49 Wang CJ, Yang KD, Ko JY, et al. *The effects of shockwave on bone healing and systemic concentrations of nitric oxide (NO), TGF-β1, VEGF and BMP-2 in long bone non-unions*. Nitric Oxide 2009;20:298-303.
- 50 Alvarez RG, Cincere B, Channappa C, et al. *Extracorporeal shock wave treatment of non- or delayed union of proximal metatarsal fractures*. Foot Ankle Int 2011;32:746-54.
- 51 Czarnowska-Cubała M, Gwoździwicz K, Studniarek M, et al. *Predictive role of scintigraphy (BS) in bone union induction using extracorporeal shock wave treatment (ESWT)*. J Orthop 2013;29;10:70-3.
- 52 Copuroglu C, Calori GM, Giannoudis PV. *Fracture non-union: who is at risk?* Injury 2013;44:1379-82.
- 53 Shaden W. *Atti XVII Congress ISMST (International Society for medical Shockwave Treatments)*. Milano 2014.

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



Roberto Ferrante

Unità Funzionale di Ortopedia e
Traumatologia, Casa di Cura Privata
Accreditata "Madonna della Salute",
Porto Viro (RO)

Le fratture del collo femore nel paziente anziano: utilizzo dell'indice di Charlson e sua correlazione con i costi di ospedalizzazione

*Femoral neck fractures in elderly patient: use of the Charlson
index and its relationship with costs of hospitalization*

Riassunto

Introduzione. Le fratture del collo femore in pazienti over 65 rappresentano un evento molto frequente e in costante aumento nel mondo. L'obiettivo di tale studio è correlare l'indice di Charlson (CCI) con la durata del ricovero, i tempi di attesa del trattamento, le complicanze e, quindi, i costi.

Metodi. Mediante uno studio retrospettivo delle SDO di una struttura privata accreditata con Regione Veneto, sono stati presi in considerazione i pazienti over 65 trattati per frattura del collo del femore mediante sintesi chirurgica ed endoprotesi (codifica DRG 7935-8152) ricoverati nell'arco di 12 mesi, applicando il CCI.

Risultati. I valori ottenuti mostrano una diretta correlazione tra incremento del CCI, prolungamento dei tempi di degenza e dei giorni intercorsi tra ricovero e trattamento chirurgico e, quindi, dei costi.

Conclusioni. L'utilizzo del CCI permette di classificare il paziente e di individuare la sua complessità; la semplicità di applicazione permetterebbe di inquadrare già in Pronto Soccorso la tipologia del paziente, con lo scopo di utilizzare dei percorsi diagnostico-assistenziali dedicati volti ad ottenere riduzione dei tempi di degenza.

Parole chiave: indice di Charlson, fratture collo femore, costi del ricovero ospedaliero

Summary

Introduction. Femoral neck fractures in patients over 65 is a very frequent occurrence and constantly growing in the world. The aim of this study is to correlate the Charlson index (CCI) with the duration of hospitalization, the waiting time of the treatment, complications and, therefore, costs.

Methods. Using a retrospective study of SDO's private facility accredited by the Italian National Health System, they have been taken into consideration patients over 65 treated for femoral neck fractures by surgical approach (DRG classification 7935-8152) hospitalized within 12 months, applying the CCI.

Results. The values obtained show a direct correlation between the increase in the CCI, length of stay and days elapsed between admission and surgical treatment and, therefore, costs.

Conclusion. The use of the ICC allows to classify the patient and identify its complexity; the simplicity of application would already frame in the emergency room the patient's type, with the purpose of use of the diagnostic- care paths dedicated aimed at achieving reduction in the hospital stay.

Key words: Charlson comorbidity index, femoral neck fracture, length of stay

Introduzione

Le fratture del collo femore nel paziente over 60 rappresentano un evento molto frequente e in costante aumento, in rapporto anche al progressivo invecchiamento della popolazione mondiale a cui si contrappone una progressiva riduzione dei nuovi nati.

Dalla revisione della letteratura sull'epidemiologia di tale tipologia di frattura corre-

Indirizzo per la corrispondenza:

Roberto Ferrante

via Padre A. Tasso, 3
45019 Taglio di Po (RO)

E-mail: ferranteroberto66@gmail.com

lata al paziente anziano si evincono alcuni dati che devono far riflettere.

Il 20% della popolazione mondiale ha un'età superiore ai 65 anni, percentuale che aumenterà al 45% nel 2050, con punte del 57% nei paesi più industrializzati, con una contemporanea riduzione di 1,5 miliardi di persone a causa della contrazione delle nuove nascite ¹.

L'Italia è il secondo paese (dopo il Giappone) con la più alta percentuale di over 65, pari al 21% e destinata a divenire il 39% circa nel 2050 ¹.

Secondo l'OMS l'osteoporosi interessa più di 75 milioni di persone in Europa, USA e Giappone ².

Lo studio ESPO ² e altre indagini epidemiologiche ¹ quantizzano in circa 5 milioni le donne interessate da osteoporosi.

Il costo complessivo per le fratture di femore in pazienti over 65 per il solo anno 2002 è stato superiore al miliardo di euro ³.

Uno studio USA ⁴ evidenzia che attualmente vengono trattate annualmente 250000 fratture del femore nel paziente over 65, con una proiezione per il 2040 pari al doppio.

In Italia nel 2007 ¹ le fratture di femore nell'anziano sono state 92000, pari a circa il 75% delle fratture in tale tipologia di paziente, con un costo attuale di 590 milioni di euro legati alla sola ospedalizzazione, a cui bisogna aggiungere un 30% circa di ulteriori costi indiretti.

In Veneto il 20% dei ricoverati ultra 70enni hanno una frattura di femore, con una degenza media di 14 gg (contro gli 8,2 giorni di media per una degenza dei ricoveri acuti in regime ordinario) che in totale rappresentano il 30% delle giornate di degenza in reparto ortopedico ⁵.

Nel decennio 2000-2010 le patologie preesistenti al ricovero per la frattura erano essenzialmente cardio-circolari (39%) e cerebro-vascolari (18%), con una riospedalizzazione nell'anno successivo alla frattura in un reparto diverso da quello ortopedico del 49% nel 2010 ⁶.

I dati nazionali SDO del primo semestre del 2014 indicano in 530 euro il costo medio di degenza giornaliera per i pazienti ricoverati in regime ordinario in reparti per acuti, e in 3599 euro il costo medio degli stessi all'atto della dimissione a carico del SSN ⁷.

L'indice di Charlson (CCI – *Charlson Comorbidity Index*) ⁸ prende in considerazione 19 patologie di riferimento, alle quali viene dato un punteggio da 1 a 6 in base alla gravità delle stesse, e prevede un ulteriore step considerando l'età del paziente (per età superiori ai 40 anni viene dato un ulteriore punto per ogni decade).

La validità di tale indice è stata già descritta in ambito ginecologico, internistico ed in medicina generale ⁹, mentre in ambito ortopedico è stato applicato con successo nella funzione predittiva nell'indice di mortalità durante il ricovero ed a 30-60 gg dallo stesso nei pazienti anziani

trattati per frattura del collo del femore; un solo lavoro ⁴ ha correlato tale indice con la durata del ricovero nei pazienti anziani ricoverati per frattura del femore in ambito USA.

Abbiamo quindi deciso di applicare tale indice per la valutazione predittiva della durata del ricovero in pazienti over 60 trattati chirurgicamente per frattura del collo del femore, osservando mediante studio retrospettivo delle SDO dei pazienti ricoverati presso il reparto di Ortopedia e Traumatologia di una struttura privata accreditata della regione Veneto.

Materiali e metodi

Nel periodo di osservazione sono stati presi in considerazione tutti i pazienti di età superiore ai 60 anni ricoverati nell'Unità Funzionale di Ortopedia e Traumatologia e che, nell'ambito della SDO, riportavano i codici DGR di trattamento 8152 (endoprotesi anca, Gruppo A) e 7935 (sintesi chirurgica, Gruppo B) e con diagnosi principale di frattura del collo femore (820,8); il CCI è stato ricavato sia dalla SDO (nell'ambito delle diagnosi secondarie), sia dallo studio della cartella clinica per quanto attiene la parte anamnestica, eliminando dallo studio quelle cartelle che non permettevano una valutazione numerica certa e precisa. I dati ottenuti per ciascun gruppo CCI sono poi stati accorpatisi in 3 sottogruppi CCI crescente per gravità, valutando la degenza media, i tempi intercorsi tra ricovero, intervento e i costi medi di degenza utilizzando come parametro di valutazione i dati più recenti forniti dal Ministero della Salute ⁷; nella valutazione del CCI non è stato utilizzato lo step di incremento di punteggio correlato all'età, in quanto ritenuto fuorviante per l'obiettivo dello studio.

Risultati

I dati ottenuti sono riportati nelle Tabelle I-IV.

Tabella I. Gruppo controllo A, codice 8152 (endoprotesi): periodo di osservazione agosto 2014-agosto 2015; totale 36 pazienti (9U, 27D, età media 82,1, range 62-102).

CCI	N. pz	Degenza totale	Degenza media
0	9	117	13
1	9	95	10,5
2	8	113	14,1
3	4	46	11,5
4	1	27	-
5	3	40	13,3
> 5	2	42	21

Tabella II. Gruppo controllo A, codice 8152 (endoprotesi): suddivisione in 3 sottogruppi con accorpamento valori CCI: sottogruppo X (CCI 0-1), sottogruppo Y (CCI 2-3), sottogruppo Z (CCI 4 e >), degenza media complessiva 13,3-range 4-32, degenza complessiva 480 giorni, costo 254.400 euro.

Sottogruppo	N. pz.	Degenza totale	Degenza media	Costi	Attesa pre-int
X	18	212	11,7	112.360	2,25
Y	12	159	13,25	84.270	3,25
Z	6	109	18,1	57.770	2,5

Dalla loro valutazione si evince quanto segue.

Nel gruppo di studio 8152 (endoprotesi), a fronte di una degenza media complessiva di 13,3 gg (range 4-32), la degenza media dei singoli gruppi passa da 11,7 del sottogruppo X a 18,1 del sottogruppo Z.

Dei 36 pazienti considerati 3 sono deceduti durante il ricovero, di questi una paziente è deceduta prima dell'intervento: in questi 3 casi il CCI non è significativo se correlato all'evento morte.

Nel gruppo di studio 7935 (sintesi chirurgica), a fronte di una degenza media complessiva di 12,3 gg (range 4-26), la degenza media dei singoli gruppi passa da 11,3 gg del sottogruppo X ai 15,6 gg del sottogruppo Z, anche se la

differenza tra il sottogruppo X e quello Y è solo di 0,6 gg.

Dei 41 pazienti considerati solo una paziente è deceduta nel post intervento: il suo CCI era di 5, ma ovviamente la esiguità del dato non permette alcuna osservazione.

Il tempo medio intercorso tra il ricovero in ortopedia e l'intervento chirurgico tende ad aumentare nel gruppo dei pazienti trattati con endoprotesi da 2,25 (riferito al sottogruppo X) a 3,25 (riferito al sottogruppo Y), ritornando a 2,5 (riferito al sottogruppo Z, che rappresenta però 1/6 del totale dei pazienti trattati con endoprotesi).

Il tempo medio intercorso tra ricovero in ortopedia e trattamento chirurgico per i pazienti trattati con sintesi chirurgica passa da 1,82 per il sottogruppo X, a 2,35 per il sottogruppo Y, a 3,4 per il sottogruppo Z (che rappresenta 1/5 del totale degli operati con sintesi chirurgica).

Per quanto riguarda i costi, nel gruppo di studio A rispetto ad una spesa pro-capite di 6242 euro circa per i pazienti del sottogruppo X (18 pz), si osserva una spesa media pro-capite di 9628 euro per i pazienti del sottogruppo Z (6 pz); allo stesso modo nel gruppo di studio B la spesa media pro-capite è di 6000 euro circa per i pazienti del sottogruppo X (18 pz), contro i 7950 euro dei pazienti del sottogruppo Z (8 pz).

Tabella III. Gruppo controllo B, codice 7935 (sintesi chirurgica): periodo di osservazione agosto 2014-agosto 2015; totale 41 pazienti (11U, 30D, età media 79,6, range 61-98).

CCI	N. pz	Degenza totale	Degenza media
0	8	100	12,5
1	10	104	10,4
2	11	113	10,2
3	4	66	16,5
4	4	55	13,7
5	2	35	17,5
> 5	2	35	17,5

Osservazioni

Da quanto già esposto nella parte introduttiva la frattura del collo del femore nel paziente over 60 rappresenta

Tabella IV. Gruppo controllo B, codice 7935 (sintesi chirurgica): suddivisione in 3 sottogruppi con accorpamento valori CCI: sottogruppo X (CCI 0-1), sottogruppo Y (CCI 2-3), sottogruppo Z (CCI 4 e >), degenza media complessiva 12,3-range 4-26, degenza complessiva 508 giorni, costo 266.590 euro.

Sottogruppo	N. pz.	Degenza totale	Degenza media	Costi	Attesa pre-int
X	18	204	11,3	108.120	1,82
Y	15	179	11,9	94.870	2,35
Z	8	120	15,6	63.600	3,4

sicuramente una patologia che deve essere attentamente monitorata, alla luce del suo incremento progressivo dipendente anche dal prolungamento della vita media dell'essere umano, che comporta inevitabilmente dei costi molto più elevati a carico della comunità allorché tale tipologia di paziente si procura questa lesione osteoarticolare.

Le condizioni attuali della sanità pubblica sono sicuramente critiche e le maggiori attenzioni sono rivolte alla giusta valorizzazione del *risk management*, quale mezzo attraverso il quale è possibile prevenire la molteplicità di situazioni critiche che bisogna affrontare quotidianamente nella gestione dei pazienti all'interno delle strutture che erogano prestazioni sanitarie, con una inevitabile influenza positiva sulla prevenzione, sulla qualità del lavoro e sui costi per la comunità.

Nell'ambito considerato nel nostro studio (anche se limitato dall'esiguo numero di pazienti) l'applicazione dell'indice di Charlson permette di evidenziare come la degenza media ed i tempi di ricovero pre-intervento sono direttamente correlati all'incremento del valore dell'indice stesso, indipendentemente dal fattore età, volutamente non considerato.

I costi riportati nelle tabelle sono ricavati dai valori riportati nell'ultimo rapporto SDO pubblicato dal Ministero della Salute (gennaio 2015) e la valutazione del costo medio per ogni giorno di degenza è riferito al valore riportato per quanto attiene i ricoveri ordinari in regime per acuti; tale valore è molto probabilmente sottostimato, in quanto i costi "vivi" per ogni struttura ospedaliera, sia pubblica che privata accreditata, sono decisamente superiori, considerando altri parametri non strettamente di ordine sanitario (costi di mantenimento della struttura, costi specifici di natura strettamente alberghiera, ecc.) e anche ulteriori costi legati ad accertamenti o procedure non necessariamente correlati alla frattura stessa (accertamenti diagnostico-clinici supplementari perioperatori, emotrasfusione, ecc.). A nostro avviso l'utilizzo del CCI all'atto dell'ingresso del paziente over 60 con frattura del collo femore nel pronto soccorso permetterebbe di inquadrare rapidamente e con semplicità la tipologia dello stesso e di indirizzarlo verso

percorsi diagnostico-terapeutici prestabiliti; la determinazione di quest'ultimi andrebbe precisata con procedure aziendali realizzate da un team composto dall'ortopedico, anestesista, internista, fisiatra e dal responsabile del personale infermieristico, secondo le metodiche descritte nel *risk management*, valutandoli periodicamente con gli opportuni indici di qualità, efficacia e appropriatezza.

È evidente che tale percorso avrebbe dei costi sia economici che in termini di impegno umano supplementare ma, a nostro avviso, porterebbe a medio termine un miglioramento sia della qualità del servizio erogato, sia una riduzione di costi.

Bibliografia

- 1 Tarantino U. *Dimensioni del problema: epidemiologia e costi sanitari delle fratture da fragilità*. In: *Convegno appropriatezza diagnostica e terapeutica nella prevenzione delle fratture da fragilità da osteoporosi*. Roma 20/10/2010.
- 2 Gualano MR, Sferazza A, Cadeddu C, et al. *Epidemiologia dell'osteoporosi post-menopausale nel mondo e in Italia*. Ital J Public Health 2011;8:S3-S22.
- 3 Rossini M, Piscitelli P, Fitto S, et al. *Incidenza e costi delle fratture di femore in Italia*. Reumatismo 2005;57:97-102.
- 4 Johnson DJ, Greenberg SE, Sathiyakumar V, et al. *Relationship between the CCI and cost of treating hip fractures: implication for bundled payment*. J Orthopaed Traumatol 2015;16:209-13.
- 5 Relazione socio-sanitaria regione Veneto anno 2013 (rif. dati 2011-12).
- 6 SER (Sistema Epidemiologico Regionale). *Fratture di femore prossimale dell'anziano nella regione Veneto*. Ottobre 2012.
- 7 Dati nazionali SDO Primo semestre 2014. <http://www.salute.gov.it>
- 8 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chron Dis 1987;40:373-83.
- 9 Battaglia A, Del Zotti F, Farinaro C, et al. *Il Charlson Comorbidity Index in Medicina Generale: una proposta operativa per migliorare la definizione di appropriatezza prescrittiva*. http://www.progettoasco.it/riviste/rivista_simg/2006/05_2006/3.pdf

Ernesto La Paglia¹ (foto)Stefano Barbero¹Marco Belletti¹Francesco Boccuzzi¹Fortunato Di Caterino¹Carlo Faletti¹Laura Mazzucco²Marco Schiraldi³Daria Valentini⁴Jeries Paolo Zawaideh⁵

¹ S.C. Radiologia, AON SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria; ² S.C. Medicina Trasfusionale, AON SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria; ³ S.C. Ortopedia e Traumatologia, AON SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria;

⁴ S.S. Fisica sanitaria, AON SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria;

⁵ Dipartimento di Scienza della Salute, Università degli Studi di Genova

Indirizzo per la corrispondenza:**Ernesto La Paglia**

Dipartimento dei Servizi Ospedalieri,
SC Radiologia, AON SS. Antonio e Biagio
e C. Arrigo

via Venezia, 16

15121 Alessandria

Tel. +39 0131 207805

Fax +39 0131 206288

E-mail: elapaglia@ospedale.al.it

Viscosupplementazione ecoguidata con acido ialuronico ibrido e PRP vs viscosupplementazione nel trattamento della artropatia di giovani pazienti affetti da sindrome da conflitto femoro-acetabolare

Femoroacetabular impingement syndrome in young patients: efficacy of US-guided injections of platelet rich plasma and hybrid hyaluronic acid vs hyaluronic acid

Riassunto

Scopo del lavoro è di confrontare l'efficacia della iniezione ecoguidata di PRP autologo + acido ialuronico ibrido (= hf-HA) versus la viscosupplementazione con acido ialuronico ad alto peso molecolare (= H-HA) nel trattamento di pazienti con sindrome da conflitto femoro-acetabolare (= FAI). PRP + hf-HA sono stati iniettati nelle anche di 16 pazienti con FAI e confrontati con un gruppo di 16 pazienti trattati con iniezioni i.a. di H-HA. I risultati sono stati valutati mediante questionario HOOS ed artroRM, pre-trattamento, a 2 e 6 mesi dopo il trattamento. Al controllo a 2 e a 6 mesi il trattamento combinato si è rivelato più efficace vs quello semplice ($P < 0,05$). Al follow-up nel gruppo con artropatia lieve e nel 75% dei soggetti con artropatia moderata è stato rilevato un miglioramento dei sintomi significativo, con risultati RM stabili, come risposta al trattamento combinato. Nel gruppo con artropatia grave è stato rilevato un miglioramento dei sintomi nel 15% dei soggetti, vs risultati RM stabili, con risposte sovrapponibili tra terapia combinata e semplice. I risultati di questo studio retrospettivo dimostrano l'efficacia della terapia infiltrativa combinata PRP + hf-HA nella artropatia da sindrome da conflitto femoro-acetabolare con significativo miglioramento dei sintomi clinici, sia per precocità, sia per durata del risultato, nel gruppo di giovani pazienti con artropatia di basso grado.

Parole chiave: anca, sindrome da conflitto femoro-acetabolare, platelet-rich plasma, acido ialuronico, acido ialuronico ibrido, iniezione intra-articolare, viscosupplementazione

Summary

The purpose of our study was to evaluate the results of a combined intra-articular therapy with PRP in association with hybrid form hyaluronic acid (hf-HA) and high weight hyaluronic acid (H-HA) intra-articular injection in young patients affected by FAI syndrome. On the basis of clinical and radiological diagnosis of FAI, we treated 16 patients with intra-articular injection of PRP + hf-HA and compared the results with a 16 patients control group treated with intra-articular injection of H-HA. We performed MRI and clinical and functional evaluation (with HOOS) before (T0) and 2 months (T1) and 6 months (T2) after treatment. The combined treatment revealed to be more effective vs the H-HA treatment at T1 and T2 ($P < 0.05$). Follow up in mild grade arthropathy group and in 75% of high grade arthropathy group revealed significant clinical improvement and stability of MRI as a result to combined treatment. In the very high grade arthropathy group the combined treatment produced a clinical improvement in only 15% of pts and stability of MRI and similar results in both hf-HA + PRP intra-articular therapy and H-HA intra-articular therapy.

The results of this retrospective study demonstrate that combined hf-HA + PRP intra-articular injection in hip arthropathy in FAI syndrome is effective, getting early and lasting clinical improvement in a group of younger patients affect by low degree condroopathy.

Key words: hip, FAI syndrome, platelet-rich-plasma, hyaluronic acid, hybrid form, intra-articular injection, viscosupplementation

Introduzione

La correzione chirurgica delle alterazioni morfostrutturali^{1,2} che sottendono l'insorgenza della sindrome da conflitto femoro-acetabolare rappresenta, ove possibile, la terapia di prima scelta nei pazienti giovani con danno condrale lieve o non ancora manifesto (Fig. 1)

Tra le opzioni terapeutiche di tipo conservativo o adiuvanti dopo la correzione chirurgica una delle possibili scelte è rappresentata dalla viscosupplementazione³⁻⁶ ossia l'infiltrazione intrarticolare di acido ialuronico, uno dei principali componenti del liquido sinoviale. Le sue funzioni comprendono un effetto antinfiammatorio, anabolico, analgesico e condroprotettivo, oltre a quelle di lubrificazione articolare e di ammortizzatore viscoelastico. Il liquido sinoviale di una articolazione affetta da artropatia degenerativa secondaria è ricco di radicali liberi, citochine infiammatorie ed enzimi litici che danneggiano e limitano queste funzioni, promuovendo la progressione del processo degenerativo. La viscosupplementazione è utilizzata con l'obiettivo di ripristinare le condizioni fisiologiche e reologiche dell'articolazione danneggiata, riducendo così il dolore e migliorando la funzionalità articolare. Le formulazioni di acido

ialuronico utilizzate nella pratica clinica sono numerose e differiscono per il metodo di preparazione, la posologia, le caratteristiche biologiche e, infine, per il peso molecolare (PM) che può variare entro un range compreso tra 500 e 6000 kDa, così da dividere i preparati in formulazioni a basso ed alto PM con differenti proprietà biologiche e reologiche. La nuova frontiera della viscosupplementazione si basa sull'utilizzo di formulazioni ibride che possiedono le proprietà di entrambi i PM, migliorando l'attività anabolica dei condrociti⁷⁻¹⁰.

Un'altra opzione terapeutica è rappresentata dalla iniezione intrarticolare di PRP^{11,12}. Il gel piastrinico viene definito come un volume di plasma autologo che abbia una concentrazione di piastrine superiore al valore normale nel sangue. Le piastrine contengono un numero di proteine, citochine ed altri fattori bioattivi che attivano e regolano gli aspetti di base della guarigione del danno biologico. Il PRP deve avere, secondo le normative vigenti, una concentrazione di piastrine di almeno 1.000.000 per microlitro, pari a circa 4 volte quella del sangue. A seconda delle tecniche di preparazione il PRP può contenere, oltre alla elevata concentrazione di piastrine, varie percentuali di plasma, eritrociti e leucociti.

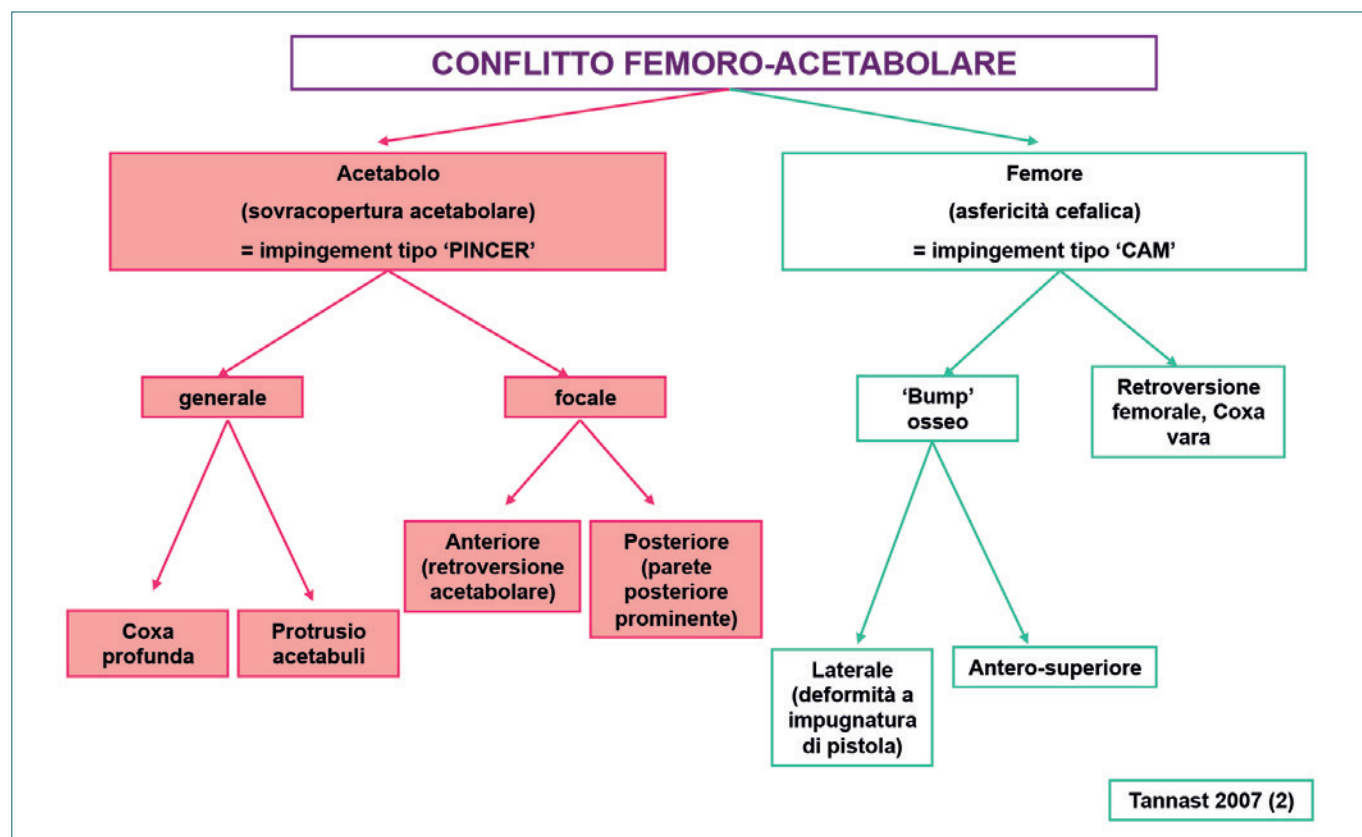


Figura 1. Organigramma delle alterazioni morfo-strutturali che sottendono l'insorgenza del conflitto femoro-acetabolare secondo Tannast².

Gli effetti del PRP sono prevalentemente dovuti alla presenza delle piastrine che, una volta attivate, rilasciano fattori di crescita con capacità di determinare la down-regulation dei mediatori di flogosi, la sintesi di proteine rigenerative, la riduzione del dolore e la riduzione delle infezioni in virtù delle sue proprietà antimicrobiche (Fig. 2) ¹³⁻¹⁶.

L'obiettivo di questo lavoro è quello di confrontare, in maniera retrospettiva, in due coorti di giovani pazienti affetti da artropatia in sindrome da conflitto femoro-acetabolare, l'efficacia dell'iniezione ecogui data di PRP autologo in combinazione con acido ialuronico ibrido versus la viscosupplementazione con acido ialuronico ad alto peso molecolare.

Materiali e metodi

Sono state selezionate retrospettivamente su archivio radiologico integrato, sulla base di tests clinici (Anterior Impingement Sign, Drehmann's sign, Posterior Impingement Sign) e diagnostici ² (Rx, ecografia, RM e/o artro RM,

Viscosupplementazione ecogui data con acido ialuronico ibrido e PRP vs viscosupplementazione nel trattamento della artropatia di giovani pazienti affetti da sindrome da conflitto femoro-acetabolare

Fig. 3), 16 pazienti (12 maschi e 4 femmine) affetti da artropatia da conflitto femoro-acetabolare (FAI) e sottoposti a trattamento intra-articolare delle anche sotto guida ecografica con PRP autologo ed hf-HA (gruppo I).

I risultati ottenuti sono stati comparati con quelli di una seconda coorte di altri 16 pazienti (13 maschi e 3 femmine) anche essi selezionati retrospettivamente su archivio radiologico integrato con analoghi criteri ² (Fig. 4) e trattati con iniezioni intra-articolare di HA ad alto peso molecolare (gruppo II). Alcuni pazienti appartenenti ad ambo i gruppi erano già stati sottoposti a interventi chirurgici di correzione artroscopica del conflitto femoro-acetabolare.

Abbiamo ulteriormente suddiviso i due gruppi in tre sottogruppi (a, b, c) per omogeneizzare i risultati sulla base dell'età e della gravità della artropatia: gruppo Ia (artropatia di grado lieve); gruppo Ib (artropatia di grado moderato); gruppo Ic (artropatia di grado elevato); gruppo IIa (artropatia di grado lieve); IIb (artropatia di grado moderato); IIc (artropatia di grado elevato).

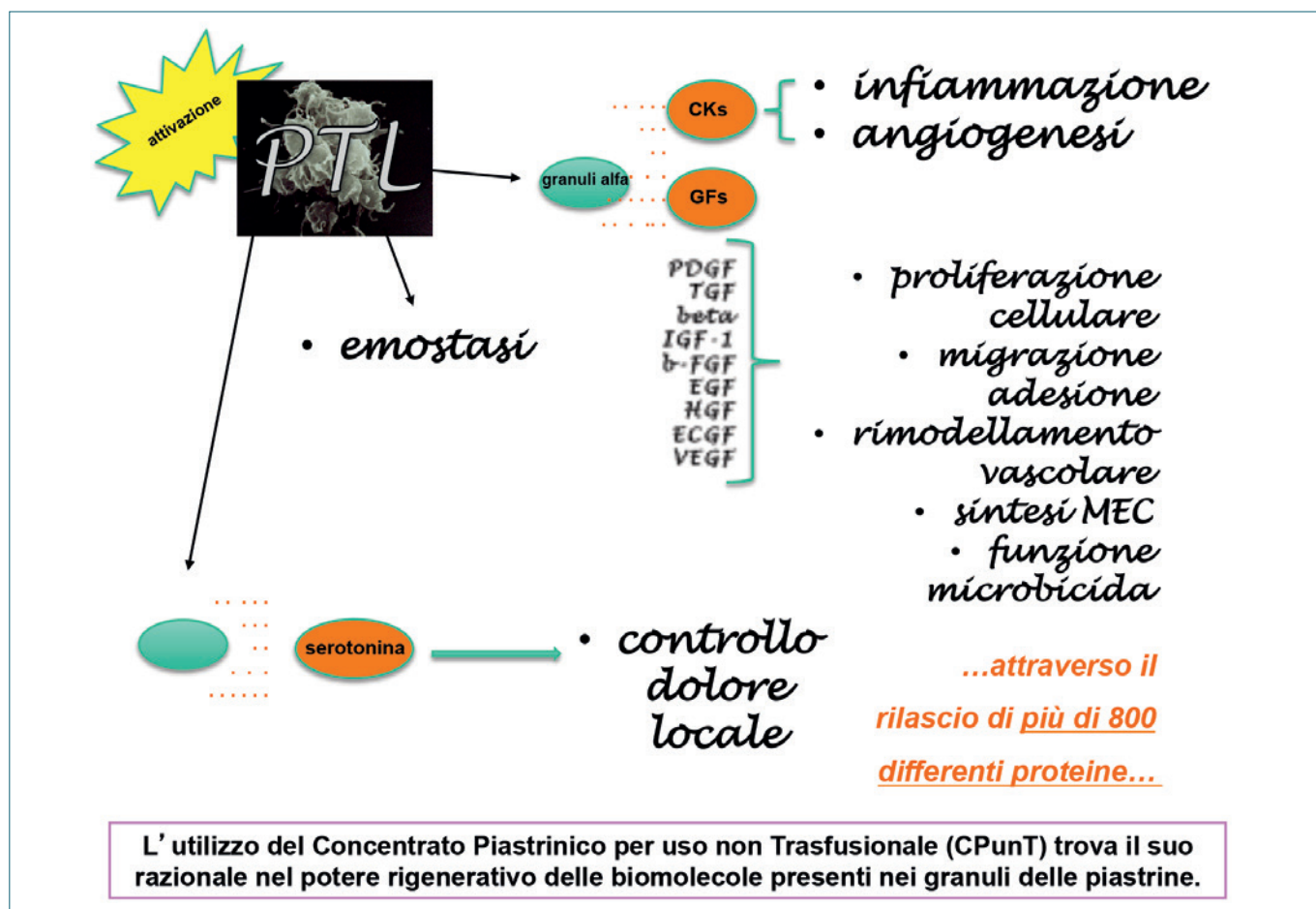


Figura 2. Biomolecole contenute nei granuli delle piastrine e loro proprietà biologiche.

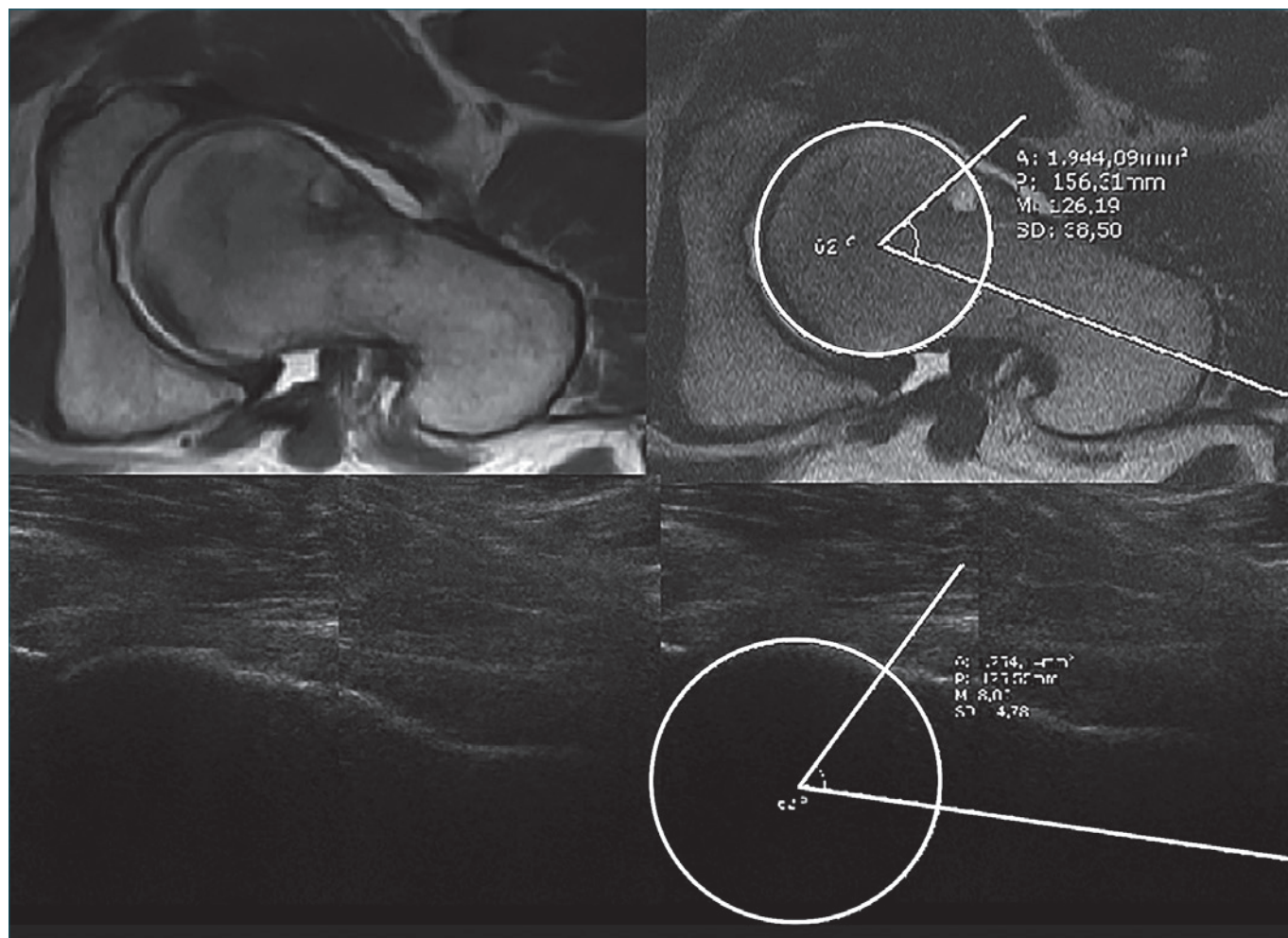


Figura 3. In alto a sinistra e in alto a destra: scansione artro RM assiale obliqua pesata in Densità Protonica e misurazione dell'angolo alfa sull'immagine artro RM assiale obliqua pesata in T2 in un paziente affetto da FAI. Quantificazione del grado di asfericità della testa femorale attraverso l'angolo alfa (angolo compreso tra l'asse bisecante il collo femorale ed una linea di connessione tra il centro della testa femorale ed il punto di ridondanza del contorno cervico-cefalico femorale (valori superiori a 50° gradi sono indicativi di una anomalia morfologica del contorno cervico-cefalico). In questo paziente una ipertrofia dell'off-set cervico cefalico porta a valori incrementati (62°) dell'angolo alfa in una sindrome da conflitto femoro-acetabolare. Notare un herniation pit a carico della spongiosa ossea subcorticale dell'off-set cervico-cefalico del femore, quale segno osseo di conflitto. In basso a sinistra e a destra: corrispondente immagine ecografica del profilo anteriore della regione cervico-cefalica femorale ottenuta secondo un approccio sagittale obliquo, parallelo all'asse lungo del collo femorale. Notare l'ipertrofia dell'off-set cervico-cefalico femorale. Anche in questa scansione ecografica può essere misurato l'angolo alfa.

I criteri di esclusione dalle terapie infiltrative sono stati i seguenti: per il gruppo II, patologie reumatiche, anamnesi positiva per allergia ad acido ialuronico, infezioni sistemiche o locali ricorrenti, pazienti in stato di gravidanza o in fase di allattamento; per il gruppo I, oltre che i criteri di esclusione del gruppo II, sindrome da disfunzione piastrinica, trombocitopenia, ipofibrinogenemia, instabilità emodinamica, setticemia, anamnesi positiva in senso oncologico, HGB < 10 g/dl, conta piastrinica < 105.

Tutti i pazienti sono stati valutati mediante questionario *Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score* (HOOS) con analisi del punteggio del dolore e funzionale prima del trattamento (T0), a 2 mesi (T1) ed a 6 mesi (T2) dal trattamento.

Tutti i pazienti sono stati valutati mediante RM e/o artro RM, prima del trattamento (T0), a 2 (T1) e 6 mesi (T2) dopo. Tutti gli studi sono stati condotti su apparecchio RM da 1,5 T (Ingénia Philips) con l'utilizzo di una bobina

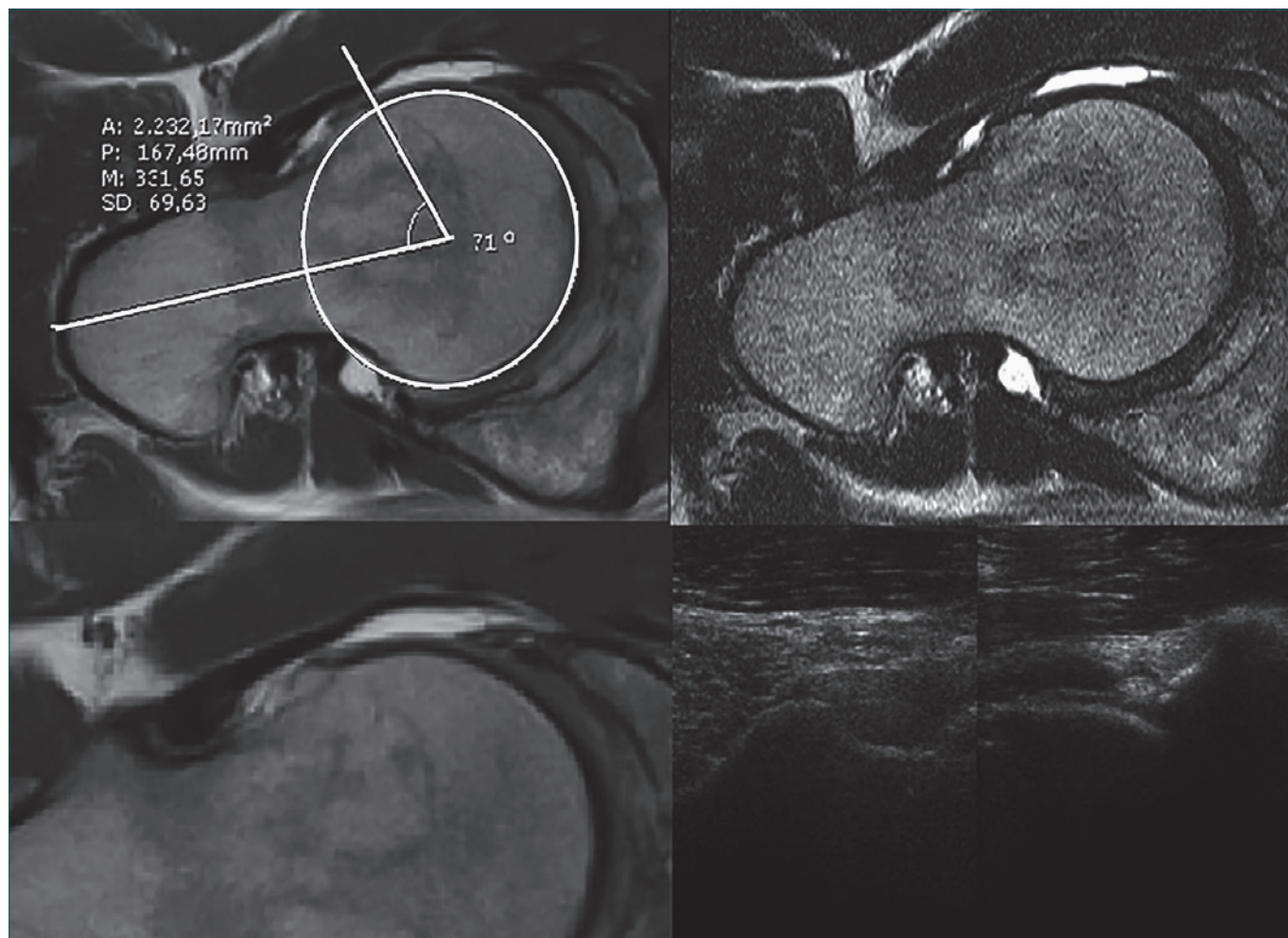


Figura 4. In alto a sinistra e a destra, in basso a sinistra: sequenza artro RM assiale obliqua pestata in DP e in T2 e misurazione dell'angolo alfa in un paziente affetto da FAI di tipo CAM secondario a una pregressa frattura del collo femorale. In questo paziente una morfologia anomala della giunzione cervico-cefalica femorale porta ad incrementati valori dell'angolo alfa (71°) in un conflitto femoro acetabolare di tipo CAM. In basso a destra: corrispettivo ecografico del profilo corticale anteriore della porzione cervico-cefalica del femore secondo un approccio sagittale obliquo, parallelo all'asse lungo del collo femorale. Notare l'ipertrofia ossea corticale del profilo cervico-cefalico che porta al conflitto nei confronti dell'acetabolo, tipicamente durante la flessione, l'adduzione ed intra-rotazione della coscia.

na "anterior coil", di superficie ed a 12 canali, con implementazione per imaging parallelo. Gli esami artro-RM sono stati condotti previa iniezione intra-articolare di MdC (6-20 ml di acido gadopentetico con sale dimegluminico 0,002 mmol-37,6 mg/20 ml) sotto guida ecografica secondo la tecnica standardizzata.

Le seguenti sequenze, nei tre piani dello spazio, erano parte del protocollo: TSE con saturazione spettrale del grasso pesate in T1 e T2, STIR, PD SPAIR (th. 4,0 mm, gap 0,4 mm, matrix 240/348, FOV 25-31 cm, 2 medie) e V3D mFFE (th. 1.0 mm, gap 0.5 mm, matrix 452/454) da cui sono state ottenute ricostruzioni radiali.

I reperti dell'imaging RM sono stati valutati secondo il

sistema *Hip Osteoarthritis MRI Scoring System* (HO-AMS) ¹⁷ con riferimento alla presenza ed alla distribuzione del versamento articolare, al danno cartilagineo articolare, alla presenza o meno di edema subcondrale ed alle alterazioni del cercone acetabolare (Figg. 5, 6, 7). Dal confronto dell'imaging sono stati creati tre gruppi in base al miglioramento (Fig. 8), alla stabilità ed al peggioramento dei reperti.

Tutte le procedure sono state eseguite in conformità sia di una buona pratica clinica che secondo la Dichiarazione di Helsinki.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a raccoglimento del consenso informato sia per la parte di diagnostica RM sia

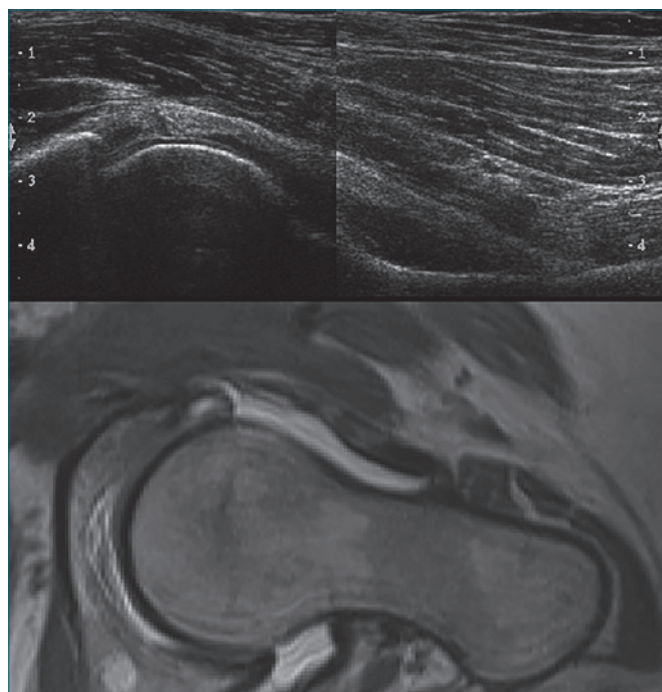


Figura 5. Conflitto femoro-acetabolare e lesione del labbro acetabolare, in alto: immagine US del profilo femorale osteo-capsulare anteriore della articolazione femoro-acetabolare; notare una lesione ipoeocogena nel contesto del labbro acetabolare a struttura ipereocogena ed il film di versamento fluido anecogeno a carico del recesso capsulare anteriore. In basso: corrispettivo arthroRM secondo un piano di scansione assiale obliquo ed una sequenza pesata in DP che dimostra una lesione focale nel contesto del labbro acetabolare superiore.

per la parte relativa ai rischi ed agli eventi avversi correlati con la procedura diagnostica e terapeutica infiltrativa intrarticolare.

Tutti i pazienti trattati con PRP autologo sono stati sottoposti a raccoglimento del consenso informato per la preparazione e la conservazione dei derivati emotrasfusionali.

Acido ialuronico

Nei pazienti del gruppo I è stato utilizzato acido ialuronico Sinovial HL (IBSA Farmaceutici Italia srl) 2 ml, soluzione fisiologica tamponata composta di acido ialuronico ad alto peso molecolare (H-HA, 1100-1400 kDa) e a basso peso molecolare (L-HA, 80-100 kDa) 3,2%-32 mg (H-HA) + 32 mg (L-HA)/2 ml, compatibile con il PRP, per le sue proprietà reologiche che non sono modificate con l'associazione con il PRP.

Nei Pazienti del gruppo II è stato utilizzato acido ialuronico Sinovial One (IBSA Farmaceutici Italia srl) 2,5 ml, soluzione fisiologica tamponata di acido ialuronico sale

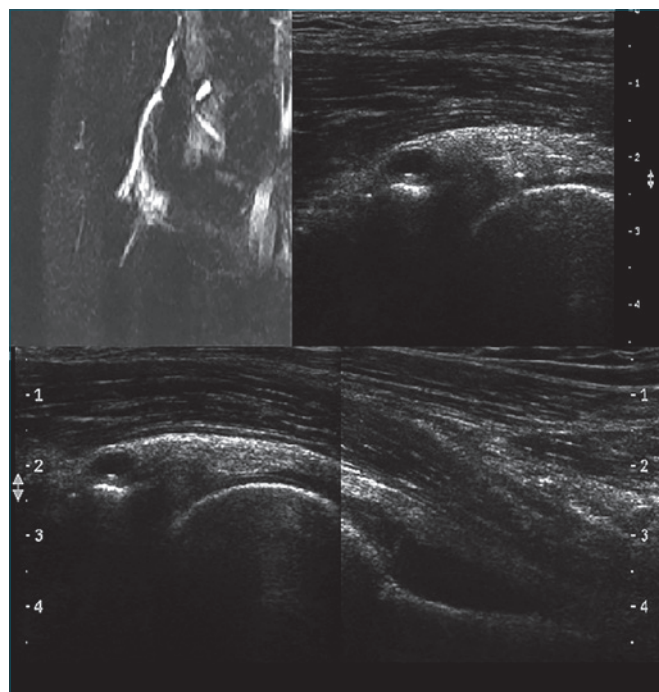


Figura 6. Conflitto femoro-acetabolare e cisti sinoviale paralabiale in una giovane donna con test di Drehmann positivo. In alto a sinistra: sequenza T2 pesata con saturazione Spettrale del grasso su un piano coronale obliquo che mostra una lesione longitudinale del labbro acetabolare antero-superiore che raggiunge il recesso perilabiale superiore ed una cisti paralabiale cranialmente al labbro lacerato. In alto a destra ed in basso: scansione ecografica sagittale obliqua del profilo capsulare antero-superiore della articolazione femoro-acetabolare ove si osserva una lesione ovale fluida anecogena, corrispondente ad una cisti sinoviale paralabiale, craniale rispetto alla struttura ipereocogena del labbro acetabolare antero-superiore.

sodico ad alto peso molecolare (800-1200 kDa) 2%-50 mg/2,5 ml.

Preparazione del PRP e caratteristiche del prodotto

Il PRP autologo, utilizzato nei pazienti del gruppo I in associazione con l'acido ialuronico ibrido, è stato preparato presso il Settore Produzione Emocomponenti e Medicina Rigenerativa nel Reparto di Medicina Trasfusionale del nostro ospedale con sistema "home made", attraverso un prelievo di 60 ml sangue periferico, centrifugato a 1203 giri per 10 minuti a 22° C, ottenendo una preparazione standard di 2-3 dosi da 3-4 ml per infiltrazione, con concentrazione di piastrine pari a circa 4 volte quella del sangue ($1 \times 10^6/\mu\text{L} \pm 20\%$ secondo normativa vigente). Le dosi sono state conservate presso il Centro Trasfusionale in frigorifero a una temperatura di -40°C fino al momento dell'assegnazione, scongelate ed utilizzate entro 6 ore.

Viscosupplementazione ecoguidata con acido ialuronico ibrido e PRP vs viscosupplementazione nel trattamento della artropatia di giovani pazienti affetti da sindrome da conflitto femoro-acetabolare

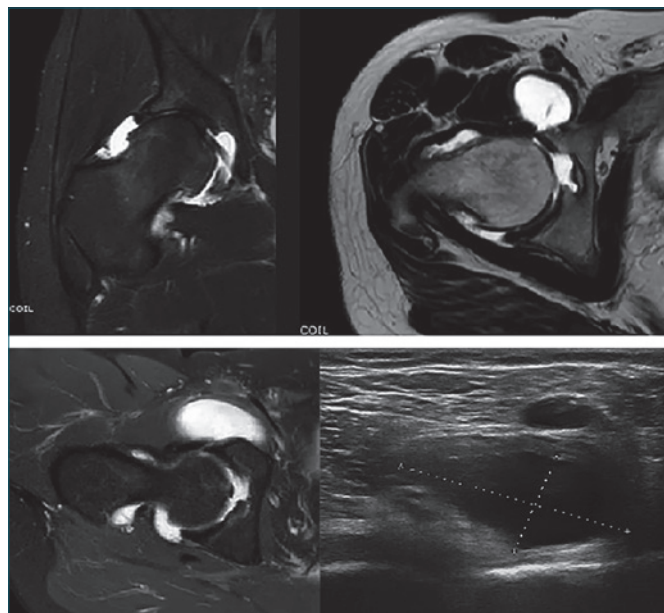


Figura 7. Immagini RM e US di artrosinovite in sindrome da conflitto femoro-acetabolare con distensione fluida di tutti i recessi capsulari e della borsa ileo-petitea.

Protocollo di infiltrazione intra-articolare ecoguidata

Le due coorti di pazienti sono state sottoposte rispettivamente a 2 iniezioni di PRP + HA ibrido – a distanza di 15 giorni (gruppo I) e a 2 iniezioni di HA ad alto peso – a distanza di 15 giorni (gruppo II).

Tecnica utilizzata nel protocollo Gruppo I:

- sonda lineare da 5-12 MHz o convex da 1-6 MHz*;
- approccio US guidato anteriore caudo-craniale;
- accurata sterilità cutanea;
- introduzione di ago spinale da 20 G sotto guida ecografica nella rima articolare coxo-femorale;
- eventuale artrocentesi di liquido articolare, se presente, o svuotamento di bursite dell'ileo-psoas;
- iniezione intra-articolare di 5 ml di PRP autologo;
- a seguire, iniezione di 2 ml di HA ibrido (3,2%-32 mg H-HA + 32 mg L-HA/2 ml);
- disinfezione cutanea;
- mobilizzazione passiva ed attiva.

* in base all'habitus costituzionale del paziente.

Tecnica utilizzata nel protocollo Gruppo II:

- sonda lineare da 5-12 MHz o convex da 1-6 MHz*;
- approccio US guidato anteriore caudo-craniale;
- accurata sterilità cutanea;
- introduzione di ago spinale da 20 G sotto guida ecografica nella rima articolare coxo-femorale;
- eventuale artrocentesi di liquido articolare, se presente, o svuotamento di bursite dell'ileo-psoas;
- iniezione intra-articolare di 2,5 ml di HA sale sodico ad alto peso molecolare (2,5%-50 mg di H-HA);
- disinfezione cutanea;
- mobilizzazione passiva ed attiva.

* in base all'habitus costituzionale del paziente.

I dati raccolti sono stati analizzati statisticamente. Per il

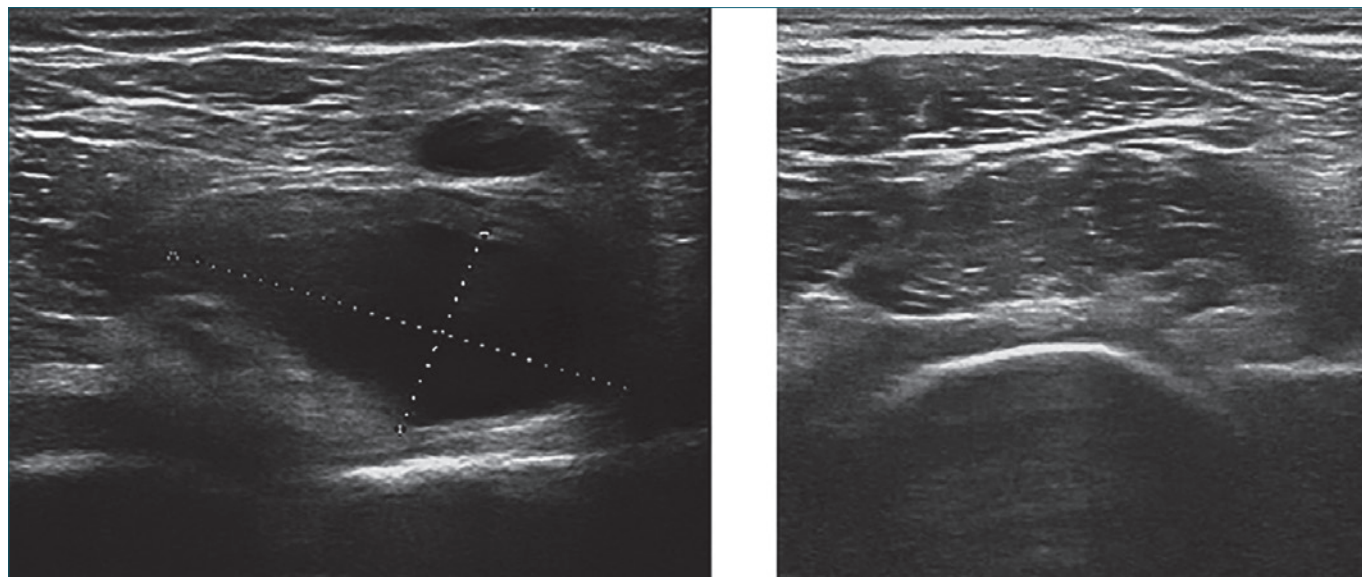


Figura 8. A sinistra (T0) prima e a destra (T2) dopo risoluzione della distensione essudativa della borsa ileo-petitea a seguito di artrocentesi e ciclo di infiltrazioni ecoguidate con PRP ed acido ialuronico ibrido.

confronto delle medie è stato utilizzato il t-test ponendo il livello di significatività a $p < 0,05$.

Risultati

Le infiltrazioni, in generale, sono state ben tollerate con la presenza di rari eventi avversi (quali il dolore e il bruciore a livello del distretto di iniezione), con sovrapposibilità tra i due gruppi (12,5% nel gruppo I e 11,1% nel gruppo II).

Non si sono verificati effusioni, né a livello delle articolazioni, né complicazioni emorragiche a livello del sito di iniezione tra i pazienti del gruppo II, mentre 3 dei 16 pazienti del gruppo I hanno segnalato aumento del dolore nei primi due giorni dopo l'infiltrazione con effusione articolare fluida anecogena all'estemporaneo controllo ecografico.

Riportiamo il range di età e l'età media dei pazienti appartenenti ai tre sottogruppi (a, b, c) di suddivisione dei due gruppi principali: gruppo Ia (artropatia di grado lieve-età media di 25 anni, range 18-35 anni); gruppo Ib (artropatia di grado moderato-età media di 35 anni, range 18-52 anni); gruppo Ic (artropatia di grado elevato-età media di 40 anni, range 29-55 anni); gruppo IIa (artropatia di grado lieve-età media di 26 anni, range 19-36 anni); IIb (artropatia di grado moderato-età media di 35 anni, range 19-53

anni); IIc (artropatia di grado elevato-età media di 41 anni, range 30-54 anni).

Al follow-up nel sottogruppo Ia affetto da condropatia di grado lieve (età media di 25 anni, range 18-35 anni) e trattato con la combinazione PRP-HA ibrido è stato rilevato un incremento del 63% del HOOS a T1 e del 55% a T2, con risultati RM stabili o in miglioramento.

Al follow-up nel sottogruppo IIa affetto da condropatia di grado lieve (età media di 26 anni, range 19-36 anni) e trattato con viscosupplementazione semplice con H-HA è stato rilevato un incremento del 17% del HOOS a T1 e del 12% a T2, con risultati RM stabili (Fig. 9)

Al controllo a 2 mesi e a 6 mesi il trattamento combinato si è rivelato più efficace versus quello semplice nei soggetti affetti da condropatia di grado lieve, più giovani ($P < 0.05$) (Fig. 10 e Tab. I).

Nel sottogruppo Ib affetto da condropatia di grado medio (età media di 35 anni, range 18-52 anni) e trattato in modo combinato è stato rilevato un incremento del 22,2% del HOOS a T1 e del 13,3% a T2, con risultati RM stabili o in miglioramento.

Nel sottogruppo IIb affetto da condropatia di grado medio (età media di 35 anni, range 19-53 anni) e trattato con semplice viscosupplementazione è stato rilevato un incre-

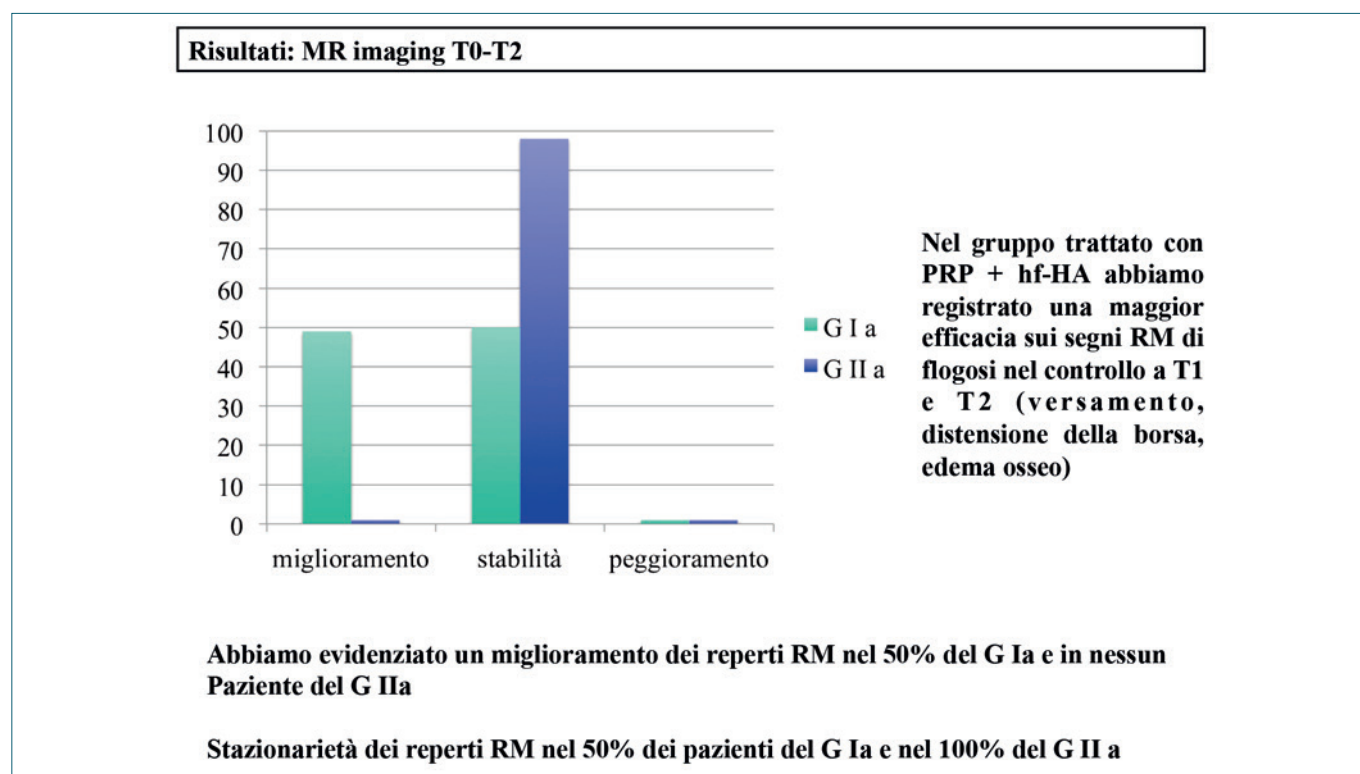


Figura 9. Grafici che mostrano l'andamento dei reperti di imaging in RM dal T0 al T2 nei due differenti sottogruppi Ia e IIa.

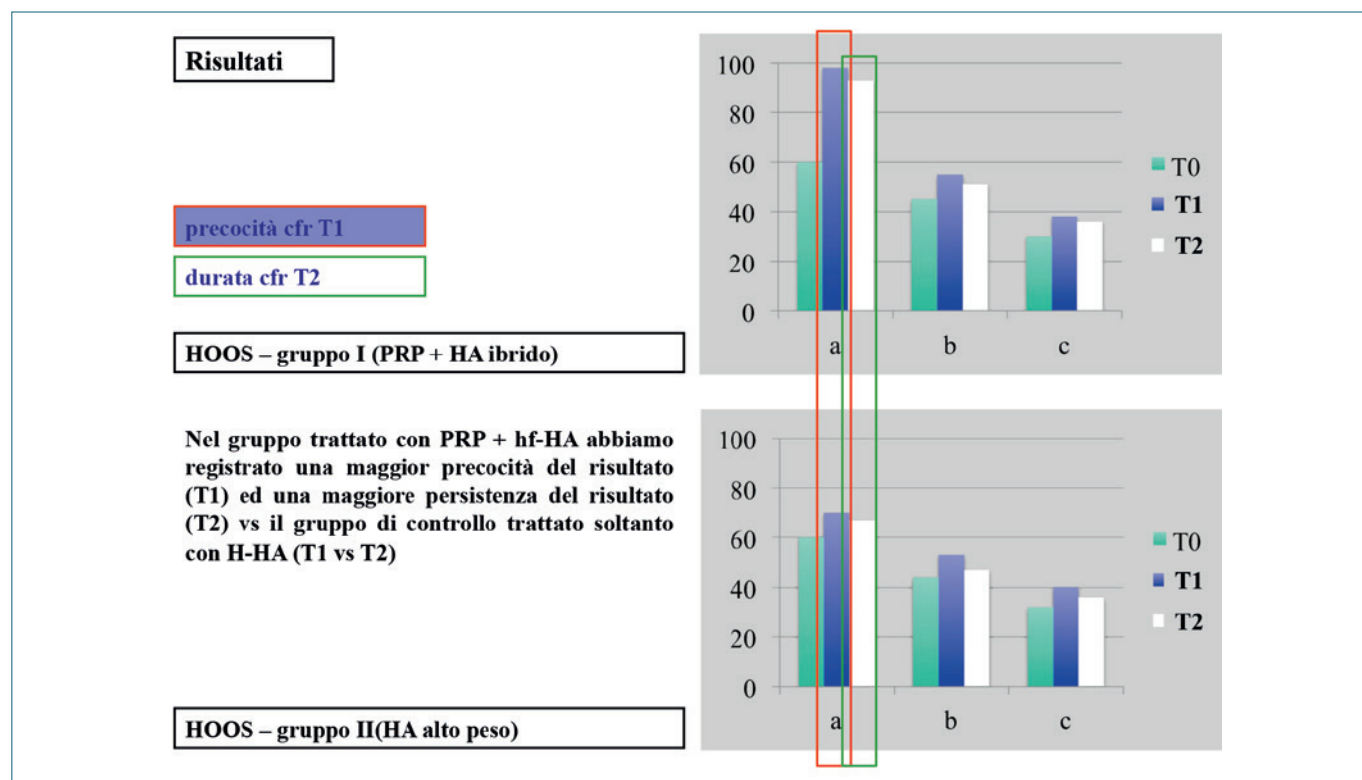


Figura 10. Grafici che mostrano le differenze di variazione dello HOOS HIP SURVEY SCORE dopo trattamento al tempo T1 e T2, nei tre sottogruppi dei due gruppi di pazienti.

Tabella I. Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS) con analisi del punteggio del dolore e funzionale prima del trattamento (T0), a 2 mesi (T1) ed a 6 mesi (T2) dal trattamento, confronto tra i gruppi Ia e IIa.

	Av	SD	P intergroup difference
HOOS Hip Survey T0 G Ia	35	5,79	.200
HOOS Hip Survey T0 G IIa	36	7,07	
HOOS Hip Survey T1 G Ia	98	1,41	.00017
HOOS Hip Survey T1 G IIa	53	9,67	
HOOS Hip Survey T2 G Ia	90	5,34	.0000027
HOOS Hip Survey T2 G IIa	48	7,07	

mento del 20,5% del HOOS a T1 e del 7% a T2, con risultati RM stabili o in peggioramento (Fig. 11).

Nel sottogruppo Ic affetto da condropatia di grado elevato (età media di 40 anni, range 29-55 anni) e trattato con somministrazione intrarticolare combinata di PRP autologo e acido ialuronico ibrido è stato rilevato un incremento del 26,7% del HOOS a T1 e del 25% a T2, con risultati RM variabili e sovrapponibili nei due gruppi.

Nel sottogruppo IIc affetto da condropatia di grado elevato (età media di 41 anni, range 30-54 anni) e trattato con viscosupplementazione con H-HA è stato rilevato un incremento del 25% del HOOS a T1 e del 12,5% a T2, con risultati RM variabili e sovrapponibili nei due gruppi (Fig. 12) nel medio termine e una relativa maggior efficacia del trattamento combinato a lungo termine (Tab. II).

Discussione

In letteratura sono stati pubblicati alcuni lavori sul trattamento con viscosupplementazione delle anche di pazienti affetti da sindrome da conflitto femoro-acetabolare ³⁻⁶ ed alcuni sul trattamento adiuvante con PRP autologo nella stessa categoria di pazienti ^{11 12}, ma ad oggi, al meglio della nostra conoscenza, il trattamento combinato con PRP autologo ed acido ialuronico ibrido nei pazienti affetti da artropatia secondaria a conflitto femoro-acetabolare non è stato preso in considerazione.

L'acido ialuronico ibrido miscela mediante un processo termochimico catene ad alto e basso peso molecolare ed è pertanto in grado di fornire contemporaneamente i benefici di entrambi i diversi PM: le funzioni lubrificanti proprie

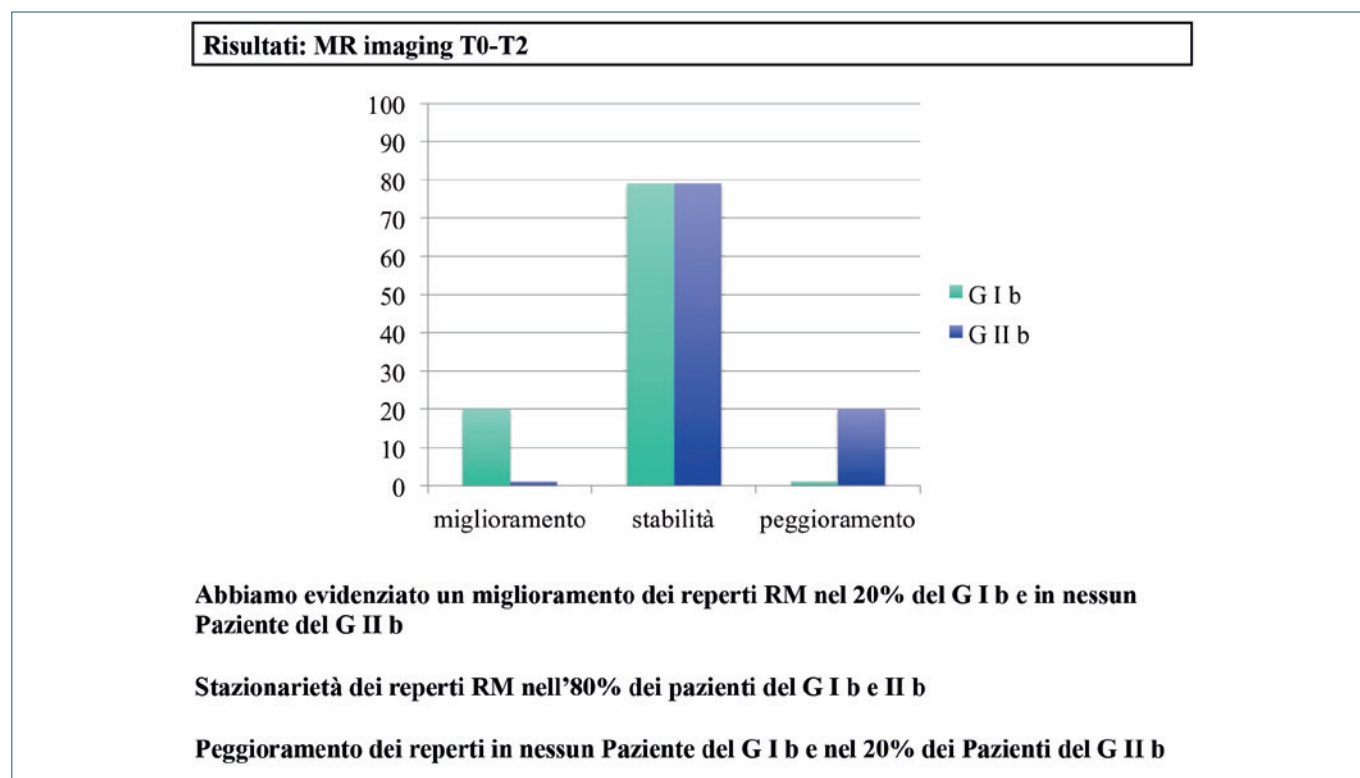


Figura 11. Grafici che mostrano l'andamento dei reperti di imaging in RM dal T0 al T2 nei due differenti sottogruppi I b e II b.

dell'acido ialuronico ad alto PM e l'effetto biostimolante e antinfiammatorio caratteristico delle catene a basso peso molecolare ¹⁸.

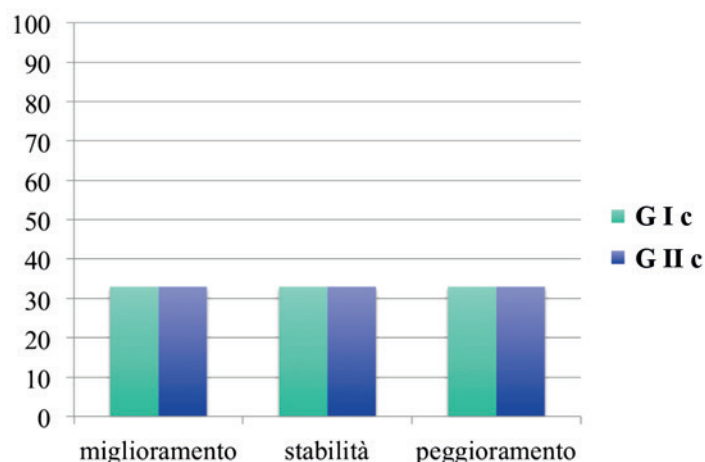
La possibilità di utilizzare la nuova preparazione brevettata di acido ialuronico ibrido in associazione con il PRP autologo, proprio in virtù delle caratteristiche reologiche della forma ibrida che non sono modificate con l'associazione con il PRP, avrebbe il vantaggio di potenziare vicendevolmente le proprietà anti-infiammatorie dei due prodotti, aumentando l'efficacia del trattamento combinato nel ridurre i segni flogistici di artropatia (artrosinovite ed edema subcondrale) dell'anca secondaria a sindrome da conflitto femoro-acetabolare, come già dimostrato in altri studi relativi all'utilizzo di acido ialuronico ibrido associato a PRP in ginocchia artrosiche, con migliori risultati *in vitro* ⁹ dell'utilizzo della forma ibrida in particolare nella produzione di glicosaminoglicani.

Nel nostro studio il successo del trattamento è stato evidenziato non solo dai miglioramenti significativi del dolore, della funzione articolare e del livello dell'attività fisica, come evidenziato dalla scala HOOS, come già in altri studi presenti in letteratura ^{19 20}, ma anche dal miglioramento dei reperti di imaging in risonanza magnetica ed ecografici nei mesi di follow up. In particolare, relati-

Tabella II. Hip disability and Osteoarthritis Outcome Score (HOOS), confronto tra i gruppi Ic e IIc e Ib e IIb.

	Av	SD	P intergroup difference
HOOS Hip Survey T0 G Ic	20	2,35	0,07
HOOS Hip Survey T0 G IIc	19	1,58	
HOOS Hip Survey T1 G Ib	46,7	6,67	0,236
HOOS Hip Survey T1 G IIb	44	2,65	
HOOS Hip Survey T2 G Ib	45	7,81	0,041
HOOS Hip Survey T2 G IIb	31,5	5,72	

vamente alla scala HOOS, nel gruppo trattato con PRP e hf-HA abbiamo registrato una maggiore precocità del risultato (T1) ed una maggiore persistenza del risultato (T2) nei confronti del gruppo di controllo trattato soltanto con H-HA (T1 vs T2). Relativamente ai reperti di imaging strumentale abbiamo evidenziato un miglioramento, nel gruppo sottoposto a trattamento combinato, non tanto sul danno strutturale permanente ed avanzato (lesioni del cerchio acetabolare, assottigliamento della cartilagine di rivestimento articolare, lesioni geodiche subcondrali ed *herniation pits*), quanto sulle modificazioni osteoartico-

Risultati: MR imaging T0-T2

Abbiamo evidenziato un varietà dei reperti RM egualmente distribuita nei due Gruppi con una sovrapponibilità di risultati nei due Gruppi

Figura 12. Grafici che mostrano l'andamento dei reperti di imaging in RM dal T0 al T2 nei due differenti sottogruppi I c e II c.

lari precoci e potenzialmente transitorie, determinate dal grado di flogosi reattiva della articolazione in corso di conflitto femoro-acetabolare (artrosinovite, bursiti associate, edema osseo reattivo).

Nel nostro studio abbiamo osservato che il trattamento con PRP ed acido ialuronico ibrido, quando associato alla artrocentesi ed allo svuotamento ecoguidato della distensione delle borse articolari, riduce, se confrontato con il trattamento di semplice viscosupplementazione, la ricomparsa a breve e medio termine dei fenomeni artrosinovitici associati al conflitto.

In aggiunta anche l'entità dell'edema osseo subcondrale appare ridotta a breve medio termine nel gruppo di pazienti più giovani ed affetti da una artropatia meno avanzata, sottoposti a trattamento combinato, verosimilmente in virtù dell'aumento della microvascolarizzazione indotto dalla azione del PRP. Le infiltrazioni in generale sono state ben tollerate con la presenza di rari eventi avversi quali il dolore e il bruciore a livello del distretto di iniezione, con sovrapponibilità tra i due gruppi.

Non si sono verificate effusioni, né a livello delle articolazioni, né complicazioni emorragiche a livello del sito di iniezione tra i pazienti del gruppo II, mentre 3 dei 16 pazienti del gruppo I hanno segnalato aumento del dolore nei primi due giorni dopo l'infiltrazione con effusione articolare fluida anecogena al controllo US, in prima ipotesi per l'effetto pro-flogogeno del PRP.

I punti di forza dello studio sono la valutazione del farmaco in un gruppo di pazienti selezionati sulla base di criteri non solo clinici, ma anche strumentali e suddivisi in sottogruppi omogenei ed il confronto con un gruppo di controllo; la valutazione dei risultati basata sulla combinazione di una valutazione clinica e di reperti ottenuti da indagini strumentali, avvalendosi dell'utilizzo di un archivio radiologico integrato.

I limiti dello studio sono la sua natura retrospettiva ed il numero limitato di pazienti osservati.

Sulla scorta dei buoni risultati osservati in questo studio preliminare retrospettivo a breve termine, gli obiettivi futuri saranno quelli di arruolare in uno studio prospettico a medio e lungo termine i pazienti selezionati e pianificare studi multicentrici di confronto tra le diverse formulazioni di acido ialuronico e trattamento combinato con PRP e forma ibrida in Pazienti selezionati.

Conclusioni

La terapia infiltrativa combinata con PRP ed acido ialuronico ibrido per il trattamento della artropatia nella sindrome da conflitto femoro-acetabolare si è rivelata efficace, determinando un miglioramento significativo dei sintomi clinici, sia in termini di *precocità*, sia di *durata* del risultato, nel gruppo di soggetti giovani ed affetti da artropatia iniziale e artropatia di basso grado in accordo con una maggior

efficacia antiinfiammatoria, analgesica e rigenerativa determinata dall'azione del PRP e dell'L-HA rispetto a quella viscosuppletiva dell'H-HA.

È pertanto proponibile una terapia infiltrativa combinata con PRP + HA ibrido nel trattamento dei giovani pazienti affetti da sindrome da conflitto femoro-acetabolare con iniziale grado di artropatia, anche in associazione con il trattamento di artroplastica artroscopica.

Bibliografia

- Fairley J, Wang Y, Teichtahl AJ, et al. *Management options for femoro-acetabular impingement: a systematic review of symptom and structural outcomes*. Osteoarthritis Cartilage 2016;24:1682-96.
- Tannast M, Siebenrock KA, Anderson SE. *Femoroacetabular impingement: radiographic Diagnosis – what the radiologist should know*. AJR 2007;188:1540-52.
- Piccirilli E, Oliva F, Murè MA, et al. *Viscosupplementation with intra-articular hyaluronic acid for hip disorders. A systematic review and meta-analysis*. Muscles Ligaments Tendons J 2016;6:293-9.
- Lee YK, Lee GY, Lee JW, et al. *Intra-articular injections in patients with femoroacetabular impingement: a prospective, randomized, double-blind, cross-over study*. J Korean Med Sci 2016;31:1822-7.
- Khan W, Khan M, Alradwan H, et al. *Utility of intra-articular hip injections for femoroacetabular impingement: a systematic review*. Orthop J Sports Med 2015;3:5-15.
- Abate M, Scuccimarra T, Vanni D, et al. *Femoroacetabular impingement: is hyaluronic acid effective?* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2014;22:889-92.
- Migliore A, Bizzi E, De Lucia O, et al. *Differences among branded ialuronic acids in Italy, Part 1: data from in vitro and animal studies and instructions for use*. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord 2016;9:89-101.
- Migliore A, Bizzi E, De Lucia O, et al. *Differences among branded ialuronic acids in Italy, Part 2: data from clinical studies on knee, hip, shoulder, ankle, temporomandibular joint, vertebral facets and carpometacarpal joint*. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord 2016;9:117-31.
- Russo F, D'Este M, Vadalà G, et al. *Platelet rich plasma and hyaluronic acid blend for the treatment of osteoarthritis: rheological and biological evaluation*. PLoS One 2016;11:e0157048.
- Bertagnon A, Pin D, Cherubino M, et al. *Trattamento della gonartrosi in Pazienti obesi con acido ialuronico ibrido: studio prospettico a breve termine*. GIOT 2016;42:282-5.
- Rafols C, Monckeberg JE, Numair J, et al. *Platelet-Rich Plasma augmentation of arthroscopic hip surgery for femoroacetabular impingement: a prospective study with 24-month follow-up*. Arthroscopy 2015;1886-92.
- LaFrance R, Kenney R, Giordano B, et al. *The effect of platelet enriched plasma on clinical outcomes in patients with femoroacetabular impingement following arthroscopic labral repair and femoral neck osteoplasty*. J Hip Preserv Surg 2015;2:158-63.
- Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, et al. *Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems*. Am J Sports Med 2011;39: 266-71.
- Malhotra R, Kumar V, Garg B, et al. *Role of autologous platelet-rich plasma in treatment of long-bone nonunions: a prospective study*. Musculoskeletal Surg 2015;99:243-8.
- Di Matteo B, Filardo G, Kon E, et al. *Platelet-rich plasma: evidence for the treatment of patellar and Achilles tendinopathy - a systematic review*. Musculoskelet Surg 2015;99:1-9.
- Papalia R, Zampogna B, Russo F, et al. *Comparing hybrid hyaluronic acid with PRP in end career athletes with degenerative cartilage lesions of the knee*. J Biol Regul Homeost Agents 2016;30:17-23.
- Roemer FW, Hunter DJ, Winterstein A, et al. *Hip Osteoarthritis MRI Scoring System (HOAMS): reliability and associations with radiographic and clinical findings*. Osteoarthritis Cartilage 2011;19:946-62.
- Ghosh P, Guidolin D. *Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent?* Semin Arthritis Rheum 2002;19:611-9.
- Ceniti S, Morrone EG. *Acido ialuronico ibrido: andamento del pain relief nel trattamento dell'osteoartrosi del ginocchio e dell'anca*. GIOT 2017;43:98-103.
- Abate M, Salini V. *Efficacy and safety study on a new compound associating low and high molecular weight hyaluronic acid in the treatment of hip osteoarthritis*. Int J Immunopathol Pharmacol 2017;30:89-93.

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



Marco Basso (foto)
Matteo Formica
Luca Cavagnaro
Lamberto Felli

Clinica Ortopedica, Policlinico
Universitario San Martino, Genova

Osteonecrosi asettica della testa femorale: studio istologico e considerazioni genetiche

Avascular necrosis of femoral head: histological analysis and genetic considerations

Riassunto

L'Osteonecrosi Asettica della Testa del Femore (OATF) è una condizione clinica frequente in ortopedia con un'eziopatogenesi controversa. La principale causa viene identificata nella ridotta perfusione ematica della testa femorale. La recente letteratura propone una predisposizione genetica alla malattia. In questo lavoro riportiamo il caso di un giovane nigeriano affetto da OATF. L'anamnesi familiare ha rivelato come anche il fratello gemello fosse in trattamento per la stessa patologia. Tramite la descrizione di questo caso di OATF di dubbia patogenesi, vogliamo sottolineare l'importanza di un'accurata analisi istologica e di eventuali approfondimenti di genetica molecolare come descritto dalla più recente letteratura.

Parole chiave: osteonecrosi asettica della testa del femore, analisi istologica, genetica, patogenesi

Summary

Avascular necrosis of femoral head (ANFH) is a common clinical condition in orthopaedics. The etiopathogenesis of this disease is still controversial. Nowadays, recent literature suggests a fundamental role of some genetic polymorphisms. We report a case of 38 years old Nigerian man with bilateral ANFH. During anamnestic evaluation, we noticed that his twin was affected by the same clinical condition. By means of this case report we would like to underline the importance of an accurate histological and potential genetic analysis in selected cases of ANFH.

Key words: avascular necrosis of femoral head, histological analysis, genetics, etiopathogenesis

Introduzione

L'Osteonecrosi Asettica o Avascolare della Testa del Femore (OATF) è una condizione clinica frequente nel campo ortopedico ancora oggi con un'eziopatogenesi controversa. L'incidenza negli Stati Uniti è di circa 10.000-20.000 nuovi pazienti all'anno, con una prevalenza che si attesta attorno ai 300.000-600.000 casi ¹. L'OATF colpisce in genere soggetti adulti di mezza età (40-50 anni), più spesso di sesso maschile (4:1 il rapporto maschio/femmina), nel 50% colpisce bilateralmente. In ragione della fascia d'età colpita, tale patologia presenta inoltre diverse implicazioni di tipo socio-economico ². L'OATF è comunemente considerata come il risultato di un processo patologico caratterizzato da un'insufficiente perfusione ematica e conseguente necrosi del tessuto osseo in un'area delimitata, tali da indurre una perdita della funzione articolare. La reale eziopatogenesi sottostante a questo processo è ancora ampiamente dibattuta e oggetto di studio ³. Numerosi sono gli studi presenti in letteratura che elencano le possibili ipotesi eziopatogenetiche, ma nessuna di queste è stata fermamente convalidata. È importante osservare come ad oggi circa il 5-25% delle OATF sia in realtà ascrivibile nelle forme idiopatiche ovvero senza alcuna causa che ne possa spiegare l'eziopatogenesi ⁴. Nel 75-90% dei casi i fattori di rischio riconosciuti sono: terapia steroidea cronica,

Indirizzo per la corrispondenza:

Marco Basso

Clinica Ortopedica, Policlinico
Universitario San Martino
largo Rosanna Benzi, 10
16132 Genova

E-mail: marco.basso24@gmail.com

alcolismo, fumo, pregresso trauma all'anca e/o chirurgia a carico di tale articolazione⁵. Altre condizioni cliniche associate allo sviluppo di OATF sono le baropatie, pancreatiti, malattia di Gaucher, sarcoidosi, HIV/AIDS, Lupus Eritematoso Sistemico e anemia falciforme⁶.

Dal punto di vista istopatologico l'OATF è caratterizzato da necrosi cellulare, riassorbimento osseo e neoformazione di nuovo tessuto con progressivo collasso della superficie articolare. Le prime cellule ad andare incontro a necrosi sono le cellule ematopoietiche e adipose seguite dalla formazione di edema interstiziale localizzato nel midollo osseo. La necrosi degli osteociti avviene circa dopo circa 2-3 ore di anossia mentre i segni istologici di necrosi appaiono dopo 24/72 ore. A livello dell'osso subcondrale si instaura uno sbilanciamento tra produzione e riassorbimento osseo a favore di quest'ultimo⁷. Indipendentemente dalla provenienza di un primo insulto alla vascolarizzazione dell'osso, si riconosce come primo momento della necrosi cefalica del femore un'alterazione del flusso ematico segmentario, con morte degli osteociti. La riduzione della vascolarizzazione può avere origine intraluminale o extraluminale⁸. Più recentemente, la patogenesi su base genetica ha trovato spazio in numerosi studi. Zhang et al. hanno identificato un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) del gene per l'enzima inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) associato ad un maggiore rischio di OATF nel maschio^{9,10}. Tra le numerose classificazioni, le più utilizzate in mondo ortopedico sono quelle di Arlet e Ficat e più recentemente la classificazione dell'*Association Research Circulation Osseous* (ARCO) e la classificazione di Mitchell in grado di studiare più accuratamente la patologia mediante studi imaging in risonanza magnetica^{11,12}. In queste classificazioni sono descritti 4 stadi di malattia clinicamente rilevabile in base a reperti clinici e radiologici.

L'obiettivo del nostro lavoro è la valutazione istologica di un caso clinico di OATF di grado 4 (secondo le classificazioni di Arlet Ficat/Mitchell/ ARCO) osservato presso la Clinica Ortopedica di Genova, concentrando la nostra discussione sui nuovi aspetti genetici proposti come base patogenetica dalla più recente letteratura internazionale.

Caso clinico

La testa femorale da noi analizzata radiologicamente e istologicamente proviene da un paziente maschio di 38 anni, nigeriano che è giunto alla nostra osservazione nel 2012 lamentando coxalgia bilaterale da 3 anni. Tale sintomatologia si è dimostrata scarsamente responsiva alla terapia farmacologica. Il dolore era soprattutto presente in sede inguinale e glutea. All'esame obiettivo si evidenziava una notevole limitazione funzionale con riduzione del range di movimento, inizialmente maggiore per l'anca di de-

stra. Il paziente riportava di aver assunto per un lungo periodo corticosteroidi (circa 6 mesi secondo quanto riferito dal paziente ad un dosaggio non meglio precisato) per il trattamento di una reazione allergica maturata contro farmaci antimalarici somministrati 6 anni prima in Nigeria. Il paziente non faceva uso di ulteriori farmaci, ma riferiva di fumare e bere sporadicamente. Gli esami di laboratorio hanno escluso forme di epatopatia alcolica, sieropositività per HIV/HBV/HCV o di anemia falciforme (Hb:14,5 g/dl; MCV:85 fL; RDW 14%), oltre che di patologie infiammatorie connettivali. Il paziente ha un gemello che è stato sottoposto anch'esso ad un prolungato trattamento con corticosteroidi ad alto dosaggio che nel dicembre del 2011 si era presentato presso la nostra Clinica con lo stesso quadro radiologico e clinico. Alla luce delle radiografie eseguite nelle due proiezioni è stata posta indicazione alla sostituzione totale di entrambe le anche eseguita in 2 tempi. Il grading della patologia (stadio 4 secondo Arlet-Ficat) non concedeva spazi per trattamenti come la "core decompression" o mediante approcci di terapia rigenerativa, per esempio l'utilizzo di cellule staminali mesenchimali o di fattori di crescita ossea¹³ (Fig. 1).

Analisi istologica

La testa del femore sinistro è stata conservata ed utilizzata per uno studio istologico presso il Laboratorio di Medicina Rigenerativa del Centro di Biotecnologie Avanzate (CBA). La testa del femore è stata prima sezionata sul piano coronale e poi sezionata in altre due parti (Fig. 2). I due pezzi che permettevano una migliore visualizzazione dell'architettura della spongiosa della testa sono stati inclusi, tagliati e colorati.

Il campione sezionato è stato fissato immergendolo in formalina al 4% per 2 giorni; poi disidratato attraverso una scala ascendente di etanoli cambiati ogni 24 h (passando da 90% a 95% ed infine etanolo assoluto). Al termine della disidratazione i campioni sono stati divisi in due gruppi per poterli includere con due tipi diversi di resina (methyl metacrylate e Technovit 7200VLC). La scelta delle resine è stata un compromesso per poter eseguire sia studi di morfologia sia quelli di immunistochemical.

Il taglio dei campioni inclusi in resina è stato effettuato tramite Unità di taglio Exakt 310CP (Exakt Kulzer, Bioptica, Milano).

Le colorazioni effettuate sono state la Stevenel Blue/Van Gieson (SVG) per evidenziare la morfologia cellulare e strutturale dell'osso. Successivamente le stesse sezioni sono state immerse in colorante Van Gieson che consente di valutare maggiormente la natura istologica dei tessuti analizzati.

Altre sezioni sono state colorate utilizzando coloranti Giemsa e Goldner per permettere una osservazione al microscopio con luce polarizzata.

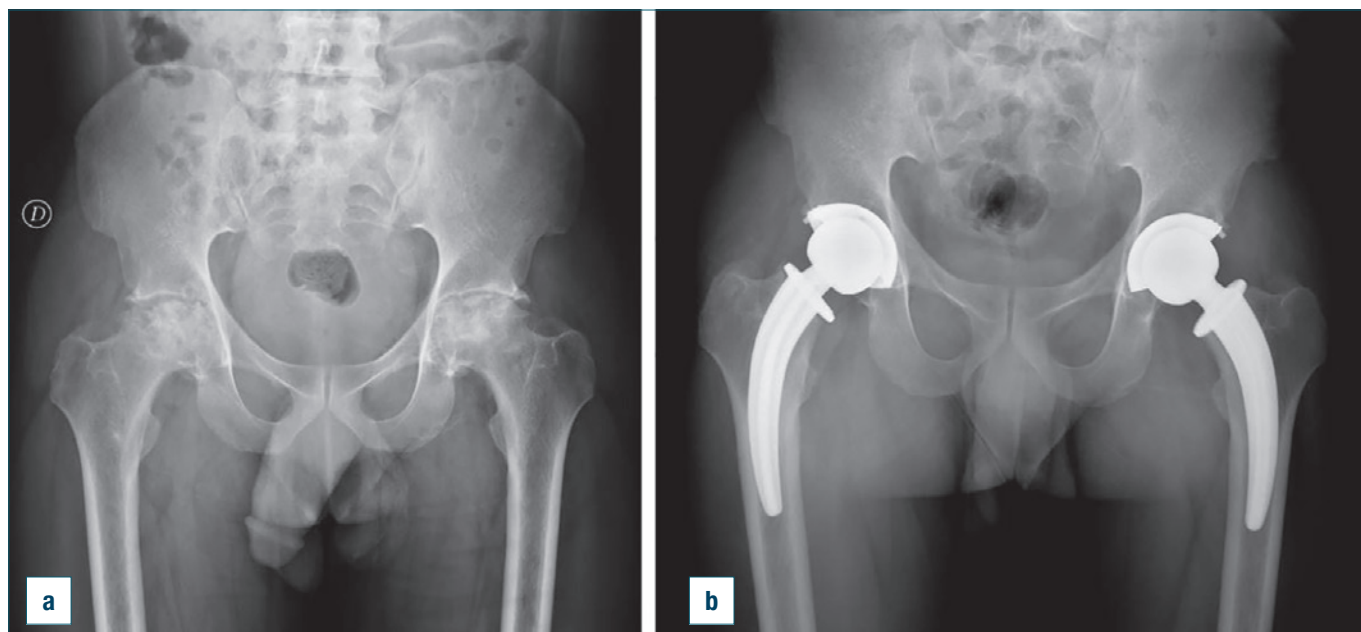


Figura 1. Analisi radiografica pre (A) e post- operatoria (B) del caso in esame. Il paziente è giunto alla nostra osservazione al grado 4 bilaterale, secondo la classificazione di Arlet-Ficat.

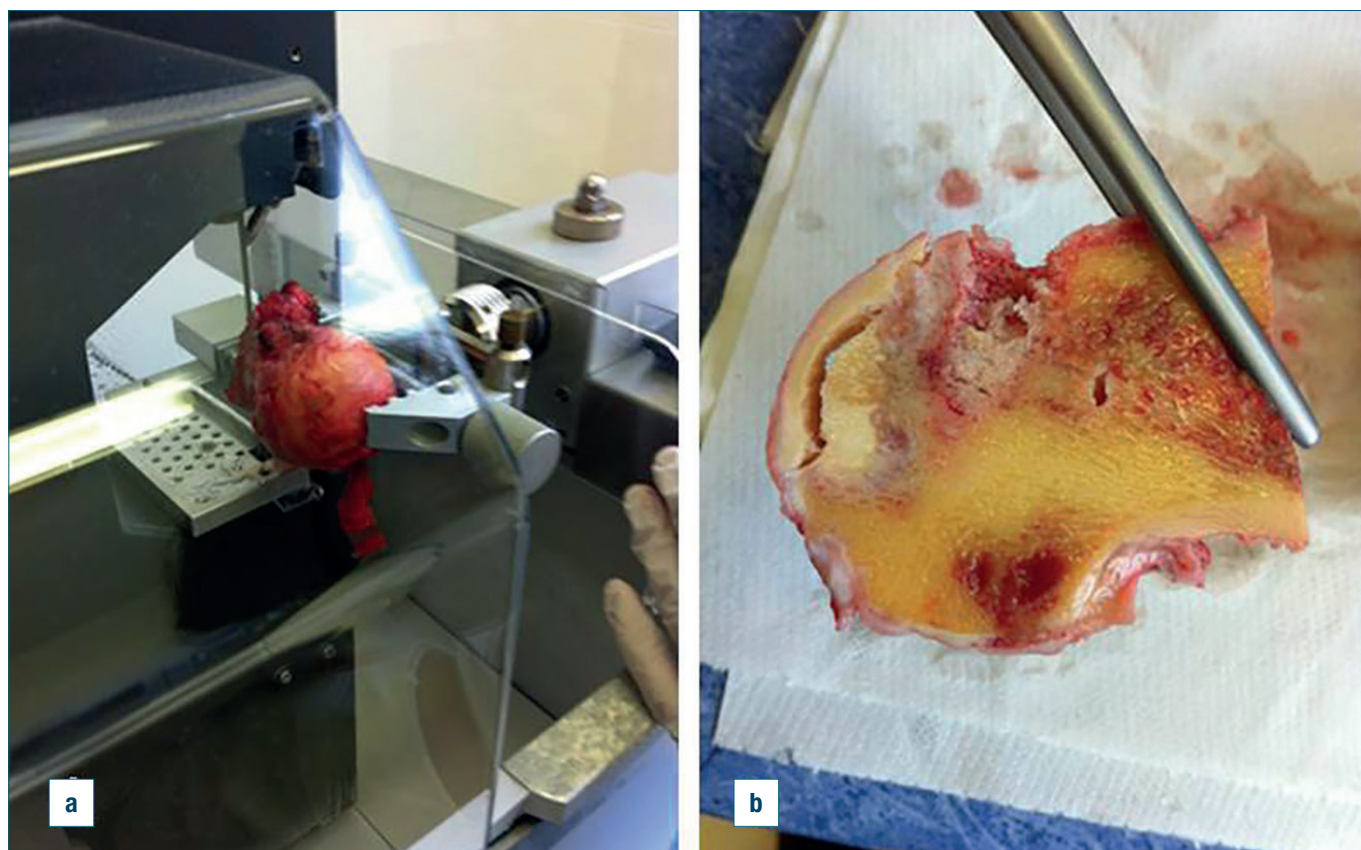


Figura 2. Sezione (A) e processazione (B) della testa femorale.

I preparati sono stati analizzati con il microscopio Axiovert 200M e Axiophot (Zeiss, Germany) ingrandimento.

Valutazione dei campioni

Gli esami radiologici effettuati prima dell'intervento hanno permesso di osservare aree di osteolisi soprattutto presenti in sede superomediale della testa del femore. La testa appariva inoltre appiattita e deformata (Fig. 3A). L'analisi istologica ha potuto dimostrare come nella porzione infero-mediale della testa femorale, non radiologicamente interessata da fenomeni osteonecrotici, siano comunque presenti aspetti di riassorbimento e rarefazione ossea con assottigliamento delle trabecole (Fig. 3B) e sostituzione fibrosa (Fig. 3C).

A maggiore ingrandimento l'analisi istologica ha evidenziato diversi aspetti che contrastavano con le indagini radiologiche pre-intervento. Il tessuto osseo appariva vitale, con attività osteoblastica presente, con diminuita seppur presente deposizione di matrice osteoide. Alcune aree di tessuto coinvolte dalla lesione dimostravano essere costituite da abbondante sostituzione fibrosa (Fig. 4A-B). L'analisi microscopica non ha rilevato focolai di necrosi, bensì ha evidenziato un'intensa attività osteoclastica, segno di aumentato riassorbimento osseo e abbondante presenza di fibroblasti concentrati nelle aree di presunta lesione (Fig. 3C).

Non sono stati evidenziati fenomeni trombotici o microemorragici. I vasi apparivano aumentati in numero e di dimensione significativamente dilatata. Le arteriole analizzate non dimostravano segni di alterazione bensì erano dotate di valide tonaca intima, media e avventizia (Fig. 4C).

L'inserzione del legamento rotondo non dimostrava obliterazione dei vasi nel suo contesto, bensì una fitta presenza di vasi, segno di buona attività angiogenetica.

Osservando i campioni con luce polarizzata è stato possibile evidenziare una fisiologica deposizione dell'osso in lamelle in assenza di osso immaturo.

Discussione

Nel caso di OATF da noi analizzato confluiscono diverse possibili cause. L'eziopatogenesi di origine genetica è possibile, ma non ancora confermata da un'indagine certa. La presenza di un fratello gemello affetto anch'esso da OATF bilaterale manifestatasi clinicamente e temporalmente in maniera analoga, pone forti sospetti clinici che l'eziopatogenesi genetica in questo caso abbia giocato un ruolo preponderante. Indubbiamente il trattamento con corticosteroidi eseguito in seguito alla reazione allergica conseguente all'assunzione di antimalarici può aver scatenato il processo osteonecrotico. L'ereditarietà genetica potrebbe motivare anche una maggiore o minore suscettibilità a sviluppare l'OATF se associata ad ulteriori fattori scatenanti quali un trattamento cortisonico ad alto dosaggio. A tale proposito una recente metanalisi che ha compreso 5 studi e 833 pazienti ha dimostrato come i polimorfismi ABCB1 (rs1045642 e rs2032582) sono significativamente correlati ad una riduzione della suscettibilità allo sviluppo di OATF indotta da glucocorticoidi¹⁴. Degno di nota come in un recente studio l'espressione genica dell'alfa2-macroglobulina viene up-regolata in quadri di osteonecrosi indotta da

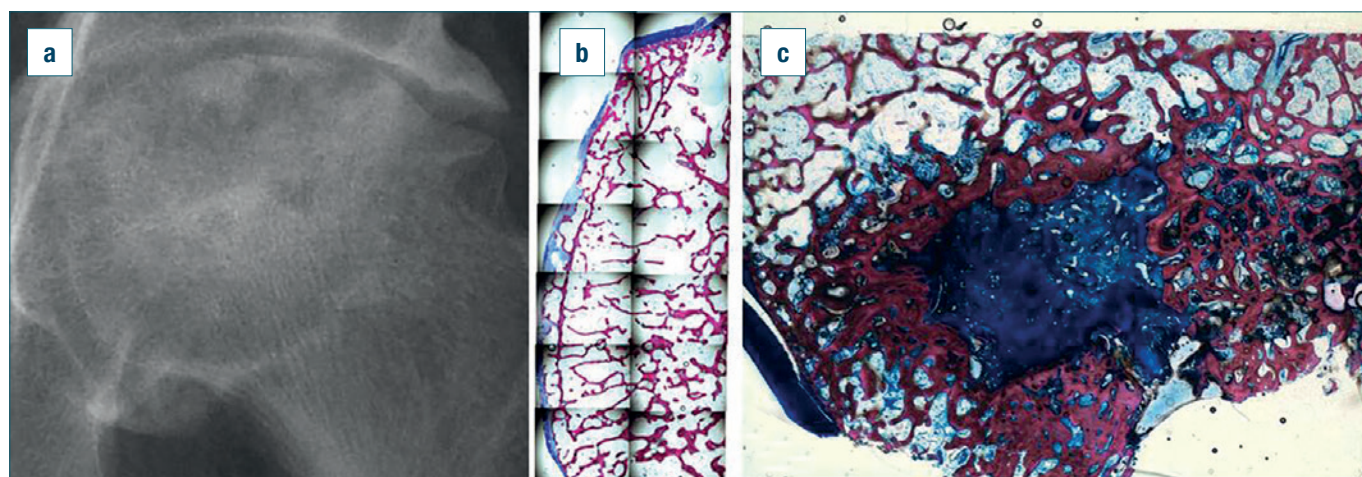


Figura 3. Particolare radiografico della testa analizzata istologicamente (A). Foto d'insieme dei vetrini analizzati dell'area mediale della testa che evidenziano un diradamento delle trabecole ossee con sostituzione adiposa del midollo emopoietico (colorazione Giemsa) (B). Analisi istologica della porzione supero-laterale della testa femorale con evidenza di materiale fibroso all'interno e ispessimento delle trabecole ossee nella periferia (colorazione SVG, ingrandimento 10X) (C).

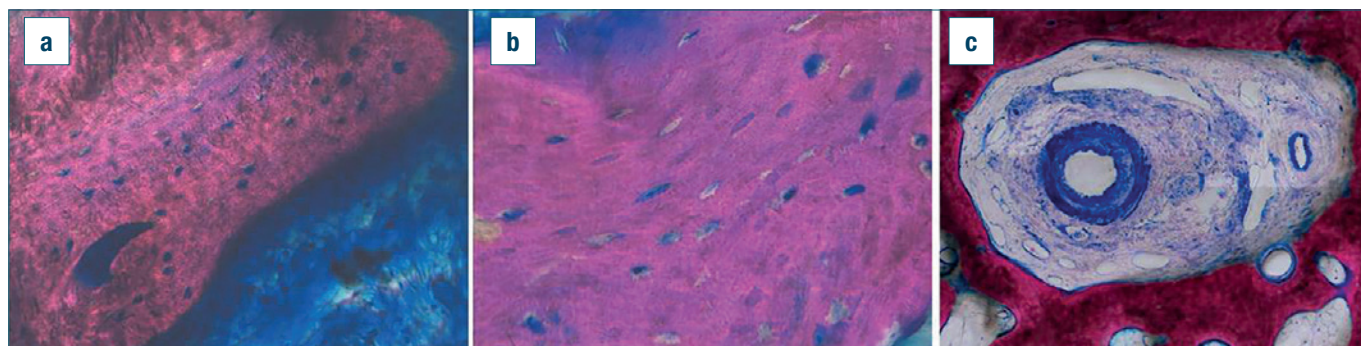


Figure 4. Osteociti vitali dentro le lamelle ossee vicino alla lesione osteonecrotica (colorazione Giemsa, ingrandimento 10X) (A). Maggiore ingrandimento (ingrandimento 40X) (B). Arteriola integra e senza segni di trombosi o lesione intimale (colorazione SVG, ingrandimento 10X) (C).

glucocorticoidi in modelli murini ¹⁵. Secondo la letteratura l'intervallo tra l'assunzione di cortico-steroidi e la prima manifestazione dei sintomi va dai 3 ai 33 mesi. L'OATF indotta da corticosteroidi più precoce è stata diagnosticata dopo appena 36 gg. La dose cumulativa di prednisolone equivalente maggiore di 2-3 gr è stata implicata nello sviluppo della malattia ¹⁶. È stato calcolato che circa dal 9 al 40% dei pazienti che assumono terapie cortisoniche prolungate vanno incontro a OATF. Il caso da noi analizzato aveva sospeso la terapia cortisonica da almeno 5 anni e ciò si discosterebbe dall'intervallo temporale descritto in letteratura. Gli aspetti istologici da noi evidenziati sono in gran parte concordanti con quelli descritti in letteratura: la riduzione della trabecolatura spongiosa, l'incremento degli adipociti e la conseguente sostituzione adiposa del midollo emopoietico sono caratteristiche peculiari dell'OATF indotta da corticosteroidi.

Le osservazioni da noi effettuate non hanno permesso di identificare gli osteociti apoptotici che rappresenterebbero il "primum movens" di tale patologia. L'osservazione istologica ha bensì rilevato popolazioni di osteociti vitali e scarsità di lacune di osteociti in contrasto con quanto si descrive nella comune necrosi ossea. L'aspetto clinico che ha attirato la nostra attenzione è stata la familiarità di tale patologia insorta alla stessa età in entrambi i gemelli. A tale proposito sono numerosi e recenti i lavori che impunterebbero una genesi genetica dell'OATF. Diversi polimorfismi genetici sono stati associati allo sviluppo dell'OATF. Zheng et al. hanno valutato 125 OATF non traumatiche confrontandole con 126 controlli sani andando ad analizzare differenti polimorfismi genici dell'ossido nitrico sintasi endoteliale (eNOS). I principali risultati ottenuti hanno dimostrato come alcuni polimorfismi di questo enzima possono essere coinvolti nell'eziologia dell'OATF ¹⁷. Hwang et al. hanno analizzato le alterazioni genomiche di 18 pazienti con OATF (9 idiopatiche e 9 alcoliche). I geni più frequentemente osservati sono stati FLJ40296, CYP27C1

e CTD1P1. Nello specifico FLJ40296 e CYP27C1 sono stati riscontrati più frequentemente nell'OATF idiopatica mentre solo il primo è stato riscontrato con alta frequenza (44,4%) nell'OATF su base alcolica ¹⁸. Nel 2012 Song et al. hanno valutato la possibile associazione tra polimorfismi delle proteine leganti elementi regolatori degli steroidi (SREBP)-2 e la loro interazione con le proteine leganti il fattore di crescita insulino-dipendente (IGFBP) con l'insorgenza di OATF. Quarantanove pazienti e 42 controlli sono stati inclusi in questo lavoro. I due polimorfismi genetici SREBP-2 analizzati furono: rs2267439 e rs2267443. Gli autori conclusero come la presenza di questi 2 polimorfismi genetici e l'interazione tra i polimorfismi e il fenotipo clinico di IGFBP3 sono strettamente collegati all'incremento del rischio di OATF nella popolazione valutata ¹⁹. Vista l'enormità di alterazioni genetiche descritte in letteratura correlate allo sviluppo dell'OATF, stiamo valutando quale test genetico possa avere maggiore affidabilità e su quale polimorfismo dedicare una maggiore attenzione.

Conclusioni

L'OATF è una condizione clinica frequentemente riscontrata nella comune pratica ortopedica, nonostante ciò l'eziopatogenesi e i sottostanti fattori di rischio sono ancora ampiamente sconosciuti. L'analisi istologica è secondo noi un metodo diagnostico tutt'oggi valido per valutazioni diagnostiche più approfondite che devono essere implementate con studi di stampo genetico basati sulla più recente letteratura. In casi specifici, come in quello presentato nel nostro case report, bisognerebbe considerare anche l'eziologia genetica all'interno del work-up diagnostico dell'OATF. Queste nuove scoperte in ambito genetico molecolare, se confermate da una più ampia letteratura, potrebbero porre le basi per eventuali trattamenti preventivi dell'OATF.

Bibliografia

- ¹ Aldridge JM 3rd, Urbaniak JR. *Avascular necrosis of the femoral head: etiology, pathophysiology, classification, and current treatment guidelines*. Am J Orthop (Belle Mead NJ) 2004;33:327-32.
- ² Assouline-Dayana Y, Chang C, Greenspan A, et al. *Pathogenesis and natural history of osteonecrosis*. Semin Arthritis Rheum 2002;32:94-124.
- ³ Jones JP. *Epidemiological risk factors for non-traumatic osteonecrosis*. Orthopade 2000;29:370-9.
- ⁴ Tecchio G, Solomon V, Andreoletti G, et al. *La necrosi della testa del femore*. Acta Ortopedica Italica 2003;30:60-3.
- ⁵ Kaushik AP, Das A, Cui Q. *Osteonecrosis of the femoral head: An update in year 2012*. World J Orthop 2012;3:49-57.
- ⁶ Guerado E, Caso E. *The physiopathology of avascular necrosis of the femoral head: an update*. Injury 2016;47:S16-S26.
- ⁷ Shah KN, Racine J, Jones LC, et al. *Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis*. Curr Rev Musculoskelet Med 2015;8:201-9.
- ⁸ Aaron RK, Dyke JP, Ciombor DM, et al. *Perfusion abnormalities in subchondral bone associated with marrow edema, osteoarthritis, and avascular necrosis*. Ann NY Acad Sci 2007;1117:124-37.
- ⁹ Zhang Y, Wang R, Li S, et al. *Genetic polymorphisms in plasminogen activator inhibitor-1 predict susceptibility to steroid-induced osteonecrosis of the femoral head in Chinese population*. Diagn Pathol 2013;8:169.
- ¹⁰ Pouya F, Kerachian MA. *Avascular necrosis of the femoral head: are any genes involved?* Arch Bone Jt Surg 2015;3:149-55.
- ¹¹ Schmitt-Sody M, Kirchhoff C, Mayer W, et al. *Avascular necrosis of the femoral head: inter- and intraobserver variations of Ficat and ARCO classifications*. Int Orthop 2008;32:283-7.
- ¹² Mitchell DG, Kressel HY, Arger PH, et al. *Avascular necrosis of the femoral head: morphologic assessment by MR imaging, with CT correlation*. Radiology 1986;161:739-42.
- ¹³ Calori GM, Mazza E, Colombo A, et al. *Core Decompression and biotechnologies in the treatment of avascular necrosis of the femoral head*. EFORT Open Rev 2017;2:41-50.
- ¹⁴ Li Z, Zhao D, Wang B. *ABCB1 gene polymorphisms and glucocorticoid-induced avascular necrosis of the femoral head susceptibility: a meta-analysis*. Med Sci Monit 2014;20:2811-6.
- ¹⁵ Kerachian MA, Cournoyer D, Harvey EJ, et al. *New insights into the pathogenesis of glucocorticoid-induced avascular necrosis: microarray analysis of gene expression in a rat model*. Arthritis Res Ther 2010;12:124.
- ¹⁶ Weinstein RS. *Glucocorticoid-induced osteonecrosis*. Endocrine 2012;41:183-90.
- ¹⁷ Zheng L, Wang W, Ni J, et al. *The association of eNOS gene polymorphism with avascular necrosis of femoral head*. PLoS ONE 2014;9:e87583.
- ¹⁸ Hwang JT, Baik SH, Choi JS, et al. *Genetic traits of avascular necrosis of the femoral head analyzed by array comparative genomic hybridization and real-time polymerase chain reaction*. Orthopedics 2011;34:14.
- ¹⁹ Song Y, Du ZW, Li QJ, et al. *Association of sterol regulatory element binding protein 2 and insulin-like growth factor binding protein 3 genetic polymorphisms with avascular necrosis of the femoral head in the Chinese population*. Chin Med J (Engl) 2012;125:4037-43.

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



Nunzio Spina

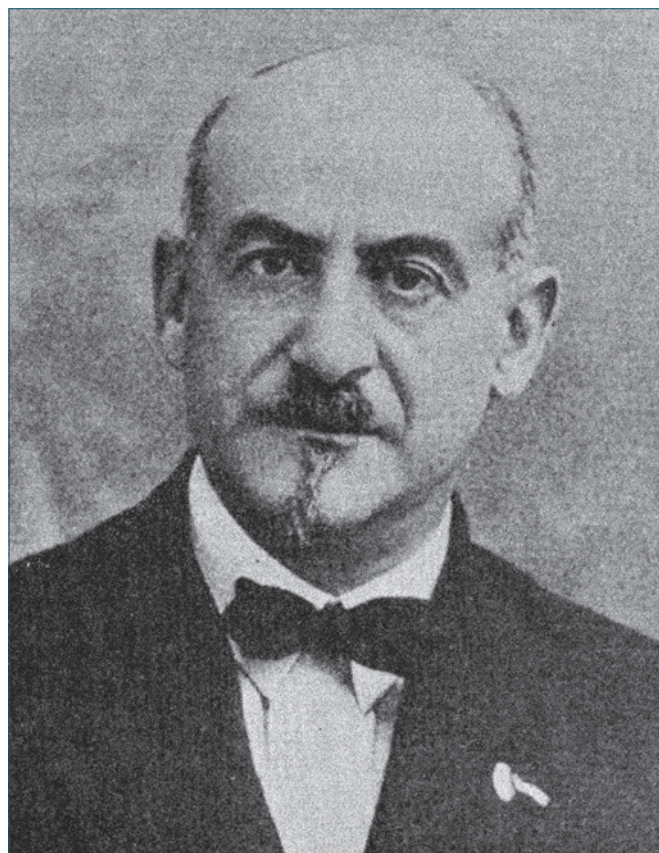
*UO di Ortopedia e Traumatologia,
Ospedale di Macerata, ASUR Marche,
Area Vasta n°3*

Gli albori dell'ortopedia siciliana: Eduardo Calandra

In Sicilia, come altrove, l'ortopedia non ha avuto una precisa data di nascita. E di conseguenza neanche un unico padre. Ma se volessimo indicare un padrino di battesimo, tanto per circoscrivere il momento in cui anche in terra isolana la nuova disciplina è entrata ufficialmente nella categoria delle specialità chirurgiche autonome, il nome di Eduardo Calandra è quello che sicuramente riscuote il maggiore consenso.

Sono i fatti a parlare. Calandra fu il primo a ottenere in Sicilia, presso l'ateneo di Palermo, un insegnamento di ortopedia; era il 1914, aveva appena conseguito la libera docenza, la Grande Guerra stava per dirottarlo sugli ospedali da campo, col grado di capitano medico. Dieci anni dopo avvenne il passaggio dal corso libero all'incarico di Clinica ortopedica; che all'inizio era stato affidato al prof. Ernesto Tricomi, direttore della Clinica chirurgica, ma dopo un solo anno accademico ('23-'24) venne consegnato nelle mani di Calandra, legittimo destinatario per i suoi ormai riconosciuti meriti pionieristici. Sarebbe rimasto su quella cattedra per ventisette anni!

Era nato a Licata, in provincia di Agrigento, il 14 marzo del 1880. A Palermo si era laureato all'età di 25 anni, avviandosi inizialmente verso la Patologia generale, sotto le direttive del prof. Arnaldo Trambusti, che aveva orientato l'istituto da



Eduardo Calandra (1880-1955), primo docente incaricato dell'insegnamento di ortopedia in Sicilia.

Indirizzo per la corrispondenza:

Nunzio Spina

via Cioci, 50

62100 Macerata

Tel. +39 0733 30827

E-mail: nunziospina6@gmail.com

lui fondato verso gli studi sulla malaria e sull'anchilostomiasi, imperversanti nelle campagne vicine. Attratto ben presto dalla chirurgia, con la quale cominciò a dividere tempo e passione, Calandra imboccò in maniera convinta la strada dell'ortopedia a partire dal 1908, quando decise di frequentare, da volontario, i due istituti specialistici più in voga dell'epoca: il Rizzoli di Bologna e i Rachitici di Milano. Un tirocinio durato sei anni. Nel corso dei quali aveva respirato a pieni polmoni l'aria nuova di una disciplina che cominciava a liberarsi completamente dalla sottomissione alla chirurgia generale, guadagnandosi di giorno in giorno una propria dignità scientifica. Alessandro Codivilla, direttore del Rizzoli, era stato l'artefice principale di queste iniziali conquiste; Riccardo Galeazzi, direttore dei Rachitici, si era rivelato uno dei suoi più valorosi seguaci. Insomma, due grandi scuole e due grandi maestri; di meglio non poteva scegliere il giovane Calandra, decidendo di spostarsi da Palermo alla ricerca di luoghi che potessero soddisfare il suo desiderio di apprendimento. Tornare a casa con un diploma di libera docenza in ortopedia, nel 1914, fu il felice coronamento di questo percorso formativo.

I primi passi li aveva compiuti anche lui da chirurgo generale, come tutti gli ortopedici di quella generazione. E verso la fascia di età infantile aveva volentieri concentrato i suoi maggiori interessi, se è vero che tra le sedi di attività di inizio carriera figurano l'*Ospedale dei bambini* di Trapani e poi la *Clinica pediatrica e Ospedale dei bambini* di Palermo, dove ebbe la nomina di primario. L'incarico che, tuttavia, contraddistinse maggiormente le sue inclinazioni fu quello di direttore dell'*Ospizio Marino*; qui confluivano le patologie dell'apparato scheletrico dei soggetti in accrescimento, che potevano in qualche modo avvalersi dei benefici effetti climatici.

L'ospizio marino elogiato da Garibaldi

Si chiamava *Ospizio Marino Enrico Albanese*, dal nome di colui che l'aveva fondato, nel 1874. Nato e laureatosi a Palermo, Albanese si era unito alla *Spedizione dei Mille*, ed era stato medico di Garibaldi, chiamato al suo capezzale dopo la famosa ferita a una gamba riportata in Aspromonte. Le sue virtù, in realtà, si fecero apprezzare ben oltre il soccorso prestato all'illustre paziente; docente di Clinica chirurgica dal 1868, fu a lungo direttore dell'*Ospedale Civico* del capoluogo siciliano, dove istituì un reparto pediatrico e, tra le prime in Italia, una sala operatoria antiseptica secondo la moderna teoria *listeriana*, che si basava essenzialmente sulla medicatura con acido fenico. Tanta la tenacia con la quale perseguì questo metodo rivoluzio-

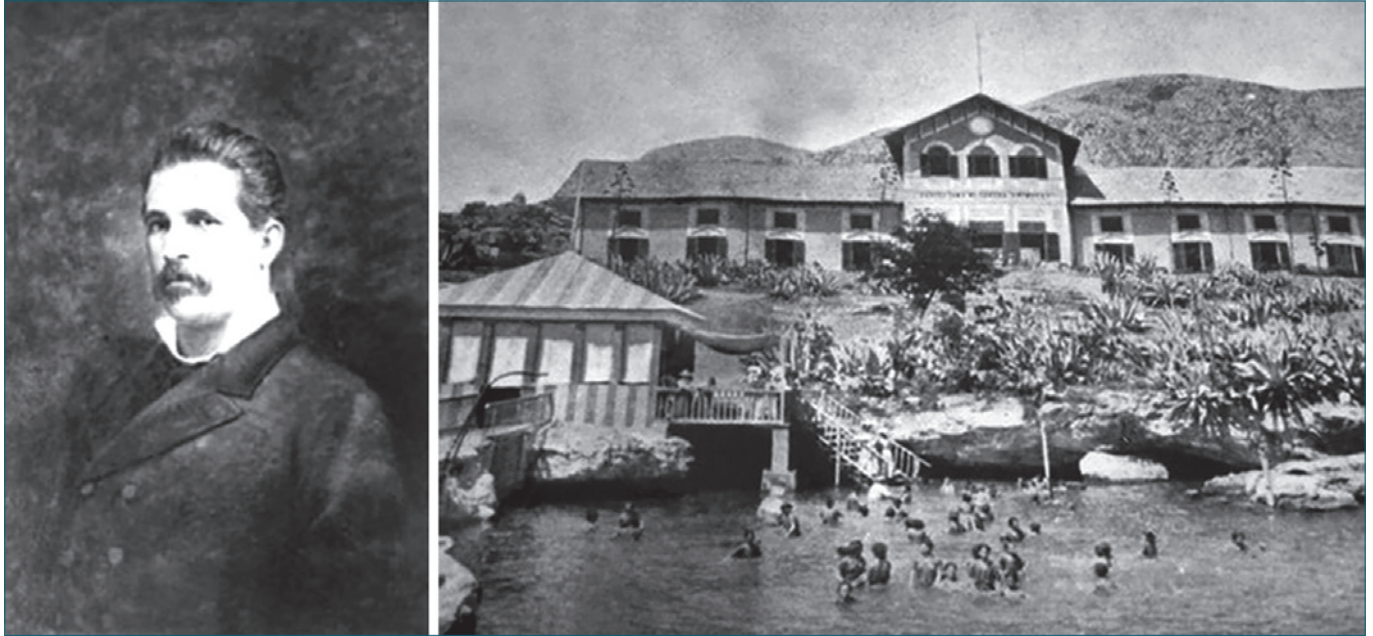
nario, e il coraggio col quale lo divulgò nonostante i primi insuccessi, che lo stesso Joseph Lister si recò a Palermo per rendergli visita.

Albanese poté così avventurarsi in nuovi procedimenti operatori, in particolare nel distretto dell'apparato scheletrico, fino allora considerato quasi inaccessibile: qui praticò, tra l'altro, la *resezione scapolo-omeroale* e la *resezione tibio-tarsica*, primi approcci di una chirurgia ortopedica ancora in fase di concepimento. La stessa intraprendenza la dimostrò nel campo della medicina sociale e dell'igiene, prendendo parte attiva nelle amministrazioni comunali e provinciali, dove promosse e attuò vari programmi di riforme in ospedali e in istituti di beneficenza. Sensibile alle esigenze sanitarie della popolazione, soprattutto dei bambini, Albanese decise poi di far costruire un edificio sulle rive del vicino mare che desse ospitalità e cura ai piccoli affetti da scrofola, preludio della tubercolosi, vera piaga del tempo, specchio delle scadenti condizioni igieniche nelle quali versavano le classi più povere. Nasceva così l'*Ospizio Marino*.

La spiaggia dell'Arenella era (ed è) uno dei tratti di costa più ameni dell'allora periferia nord della città. Affacciata sul Golfo di Palermo, col monte Pellegrino alle spalle, è una zona a riparo da venti e correnti, con ottima esposizione al sole. Luogo ideale per un porticciolo, nell'Ottocento vi era stata costruita una tonnara, di proprietà della famiglia Florio, attorno alla quale si era sviluppato un borgo di pescatori; da quando poi i tonni avevano deciso che era meglio per loro cambiare rotta, la zona rimase a lungo abbandonata, e solo più tardi avrebbe assunto una vocazione turistica.

Bagni di sole e di mare, aria salmastra. Albanese pensò che bastava sfruttare queste risorse naturali – così bene a portata di mano – per migliorare le condizioni di bambini affetti da varie patologie; in particolare, come detto, l'adenopatia scrofolosa, localizzazione linfoghiandolare della tubercolosi in regione latero-cervicale, spesso manifestantesi con ulcerazioni cutanee. Stessi benefici potevano trarre anche le piaghe di bambini con complicanze di intervento chirurgico, come le amputazioni agli arti, ai quali un tempo si faceva frequentemente ricorso come unico provvedimento salvavita.

La struttura ebbe un inizio stentato, a causa di difficoltà economiche, ma l'impegno del suo ideatore e la generosità di alcune famiglie nobili fecero sì che il progetto andasse avanti e attraversasse poi successive fasi di espansione. A un primo padiglione, ampio e luminoso come volevano le misure igieniche più innovative, se ne aggiunsero ben presto degli altri, per lo più intitolati ai benefattori di turno (Eleonora Spinelli principessa di Butera, Ignazio e Manfredi Lanza di Trabia, Giulia Florio principessa di Trabia) o anche a personaggi che aveva-



Enrico Albanese (1834-1889) e l'ospizio marino da lui fondato a Palermo, poi intitolato al suo nome.

no politicamente sostenuto l'iniziativa (come il Generale Giacomo Medici, patriota, prefetto di Sicilia e senatore del neonato Regno d'Italia).

Nei primi anni lo stabilimento veniva aperto solo nei mesi estivi. La cura consisteva essenzialmente nei bagni di mare e nella fede che si riponeva sulle sue proprietà cicatrizzanti e tonificanti. Spennellature di glicerolo di iodio sulle ulcerazioni e su eventuali eczemi, oltre alla esposizione ai raggi del sole, completavano il trattamento locale. Dal punto di vista generale, sfruttando l'effetto stimolante sull'appetito, ci si affidava a una corretta e abbondante alimentazione; carne, pesce, frutta, cibi ricchi di proteine e vitamine non mancavano mai sulla tavola; persino un bicchiere di vino marsala, di quello buono, veniva volentieri inserito nel menu come bevanda corroborante.

Il giorno della inaugurazione, nel mese di giugno del 1874, i bambini ospiti erano 30, e il loro numero sarebbe salito a 110 nel corso di quella stagione. Dall'anno successivo si registrò una crescita continua, e la provenienza, dapprima limitata alla città di Palermo, si andò sempre più allargando alle zone e alle provincie limitrofe. I genitori, che si vedevano restituire vispi e rinvigoriti quei figli che avevano lasciato là grami e macilenti, rappresentarono sicuramente il veicolo di propaganda più efficace. L'afflusso e le esigenze crebbero a tal punto che la sola apertura stagionale non poteva più bastare: divenne così un vero e proprio ospedale permanente per i bambini, e già al suo quindicesimo anno di vita era dotato di 160 posti letto.

Tale sviluppo scaturì anche, e soprattutto, dalla attenzione che venne rivolta a un'altra malattia che riguardava l'apparato scheletrico dell'infanzia, il rachitismo (o rachitide, come a quei tempi veniva più comunemente denominata), anch'essa proliferante in quello stesso terreno di coltura – fatto di miseria, insalubrità e carenze alimentari – che favoriva il diffondersi della tbc. Per cui, accanto alla istituzione "Ospizio Marino", venne adottata e riconosciuta anche quella di "Ospedale per i rachitici".

Fu lo stesso Albanese, peraltro, a volere che l'Arenella non si limitasse a essere soltanto un luogo di cura, ma piuttosto una residenza, dove i piccoli infermi potessero trovare tutto ciò che servisse loro per una vita sana e una buona educazione. Venne inclusa, a tal proposito, una scuola fröbeliana (la scuola-giardino concepita dal pedagogista tedesco Friedrich Fröbel), in grado di dare ai bambini l'opportunità di scoprire sé stessi attraverso il gioco, a contatto con la natura. E poi anche una palestra per la ginnastica, macchine per l'idroterapia, persino i primi strumenti di elettroterapia. Per raccogliere i fondi necessari, Albanese non esitava a girare di casa in casa, e a improvvisare fiere di beneficenza.

Lo stesso Giuseppe Garibaldi si sentì in dovere di congratularsi per quanto realizzato dall'amico-medico siciliano, inviando un suo ritratto con la seguente dedica: *"All'Egregio Comitato dell'Ospizio Marino di Palermo, interprete dei sentimenti di gratitudine dell'Italia per l'umanitario istituto. G. Garibaldi"*. Luogo di provenienza: Caprera; data,

20 maggio 1882 (poco meno di due settimane dalla sua morte!).

La morte di Albanese, invece, sopraggiunse qualche anno dopo, esattamente il 5 maggio del 1889. Era stato colto da un malore improvviso mentre si trovava a Roma per partecipare a una riunione del Consiglio superiore della Pubblica Istruzione; avendo avuto il funesto presentimento della sua fine, era ripartito subito alla volta di Palermo per riunirsi alla moglie e al figlio, ma giunto a Napoli le forze lo abbandonarono e spirò, in solitudine, tra le quattro pareti di una stanza d'albergo...

Quando Eduardo Calandra raccolse l'eredità dell'ospizio, Albanese era già scomparso da qualche decennio. L'attività assistenziale era andata avanti, ma mancava un'anima che la potesse dirigere, e soprattutto adeguarla alle nuove richieste sanitarie. L'ortopedia era già nata. Per alcune patologie che tendevano a scomparire altre avanzavano in primo piano (la poliomielite tra queste), nuove concezioni biologiche e meccaniche avevano aperto la strada a trattamenti ben più specifici di quelli basati semplicemente sul clima.

Pur lasciando l'intestazione "*Ospizio marino e Ospedale per rachitici*", Calandra ebbe il merito di trasformare lo stabilimento in un vero e proprio istituto ortopedico, dove i bagni di mare e di sole restavano validi provvedimenti, ma inquadrati in precisi programmi di trattamenti correttivi e chirurgici. E un impulso altrettanto importante lo diede nel campo della riabilitazione, creando tra l'altro un apposito centro di recupero per poliomielitici, quando questa malattia cominciò a colpire con le epidemie degli anni trenta. Il suo impegno fu totale, e si manifestò anche attraverso consistenti tributi economici che lo fecero entrare nella galleria dei più munifici benefattori.

Il congresso nazionale varca lo Stretto

Un grande momento di popolarità, Calandra lo visse col congresso nazionale della Società da lui organizzato a Palermo, nell'ottobre del 1933. Era la XXIV edizione, e per la prima volta approdava in Sicilia. L'intestazione era ancora "*Società Italiana di Ortopedia*"; il termine "*Traumatologia*" sarebbe stato aggiunto da Vittorio Putti (erede di Codivilla) solo due anni dopo, a Bologna. Fu un successo di partecipazione, nonostante le difficoltà oggettive di raggiungere la sede con i mezzi di trasporto del tempo. La ben nota ospitalità dei siciliani e le bellezze naturali e artistiche del luogo, che ravvivarono il programma sociale, contribuirono a farne una edizione memorabile.

Eduardo Calandra si presentava, ovviamente, come presidente del congresso; Riccardo Galeazzi era il presiden-

te della Società, e proprio in quella occasione avrebbe concluso il suo mandato, durato tre anni. Furono loro a inaugurare il congresso, la mattina del 22 ottobre, davanti ai soci e alle numerose autorità convenuti a Palazzo delle Aquile, sede del municipio; ci si riunì nella cosiddetta *Sala delle Lapidi* (per le numerose iscrizioni commemorative presenti sulle pareti), raffinato locale dal pavimento in marmo intarsiato e dal tetto ligneo. Tra le varie personalità, quella più in vista era Francesco Ercole, già docente di giurisprudenza e rettore dell'ateneo palermitano, da poco nominato Ministro dell'Educazione nazionale; si era nel pieno fulgore del ventennio fascista, quella presenza manifestava chiaramente l'interessamento del governo e in particolare del duce Benito Mussolini, nei confronti del



La prima volta di un congresso della Società Italiana di Ortopedia in Sicilia, ottobre 1933. In alto, la cerimonia di inaugurazione nella "Sala delle lapidi" del municipio di Palermo (in piedi, Calandra legge il suo discorso); sotto, una foto ricordo all'ingresso della sede scientifica, all'Ospizio marino Albanese (Calandra è il primo a destra).

quale nessuno risparmiò parole di elogio e di fedeltà. La visita dei congressisti al Palazzo del Fascio, a conclusione della seduta inaugurale, sembrò più un rito iniziatore che un dovuto atto di riverenza.

Le sedute scientifiche, protrattesi per tre giorni, si tennero nella sala delle lezioni dell'*Ospizio Marino*, e Calandra, prima di dare avvio ai lavori, non si fece sfuggire l'occasione di ricordare il suo illustre predecessore Enrico Albanese, che di quell'ospizio era stato fondatore e primo direttore. Ne onorò la memoria, definendolo un precursore dell'ortopedia italiana, colui che – *con grande lungimiranza* – aveva intravisto l'importanza di un istituto che si dedicasse allo studio e alla cura delle deformità infantili.

I temi di relazione selezionati erano due. Il primo, di stretta competenza traumatologica, sembrava promuovere quel legittimo cambio di denominazione che, da lì a due anni, avrebbe assunto la Società: *“Criteri e metodi di oggi nel trattamento delle fratture”*. Come dire che ormai era giunta l'ora di fare il punto della situazione su concetti e metodi che si erano rapidamente evoluti. Anche perché, l'ultima volta che il congresso della Società aveva affrontato un argomento di lesioni scheletriche risaliva a sette anni prima, quando a Venezia si era parlato di fratture articolari. Secondo tema di relazione: *“Le artrodesi nella tubercolosi osteoarticolare”*. E questo invece era un argomento alquanto ricorrente, per il semplice motivo che – come lo stesso Calandra tenne a sottolineare – si era ancora lontani dall'aver raggiunto un accordo di vedute, trattandosi peraltro di una patologia con una grande varietà di quadri anatomico-patologici e clinici.

Il relatore incaricato del primo tema era il prof. Enrico Et-torre, direttore del reparto chirurgico dell'*Ospedale delle Casse Mutue ed Edili* di Milano. Allievo di Galeazzi, poteva vantare una proficua esperienza di lesioni scheletriche sul fronte della Prima guerra mondiale, dopo avere frequentato per alcuni anni la Clinica chirurgica di Dusseldorf. Nella sua relazione sottolineò l'importanza (e la novità) di immobilizzare il focolo di frattura lasciando libero il maggior numero possibile di articolazioni, in modo da evitare l'insorgenza di rigidità articolari. La relazione del secondo tema venne affidata a Raffaele Zanoli, allievo di Putti al Rizzoli, che da tre anni dirigeva l'Istituto Santa Corona di Pietra Ligure, dove la tbc osteo-articolare rappresentava la patologia predominante. Nel suo intervento passò in rassegna gli interventi di artrodesi per tutte le articolazioni, molti dei quali realizzati secondo una tecnica personale.

Numerose le comunicazioni inerenti entrambi i temi. Sul primo intervennero, tra gli altri, Luigi De Gaetano di Napoli (che a Palermo venne eletto nuovo presidente della Società), Alessandro Marconi di Venezia, Piero Palagi di Firenze (con i suoi collaboratori Leopoldo Giuntini e Augusto Bonola), Giovanni Scarlini di Verona, Sanzio Vacchelli

di Cortina d'Ampezzo, Giusto Filippi di Bologna, Alberto Fusari e Demetrio Bargellini di Torino, Filippo Cattaneo di Milano. Dei nomi in elenco per il secondo tema, ricordiamo Ugo Camera di Torino, Francesco Delitala e Vincenzo De Marchi di Venezia, Antonio Mezzari di Valdoltra d'Istria (a quel tempo italiana). Insomma, specialisti giunti da qualsiasi angolo della Penisola, e tutti appartenenti a scuole rinomate.

Anche gli ortopedici siciliani fecero sentire la loro voce. Intanto il prof. Calandra non si limitò a fare gli onori di casa. Entrò in argomento con due comunicazioni: nella prima, *“La trazione col filo nelle fratture aperte suppurate”*, presentava un dispositivo per una irrigazione continua del focolo; nella seconda, *“La cura della tubercolosi articolare con l'alcoolizzazione perineurale e perivasale”*, riportava la sua esperienza preliminare di un nuovo metodo di cura per tbc del ginocchio e della caviglia. Da segnalare anche gli interventi di alcuni suoi collaboratori: Salvatore Grisanti e Rosario Vassallo della Clinica ortopedica, Calogero Garaci e Filippo D'Asaro dell'ospizio marino.

Due importanti personalità straniere onorarono il congresso: il prof. Lorenz Böhler di Vienna e il prof. Louis Rocher di Bordeaux, presidente della società francese di ortopedia. La partecipazione di Böhler risultò particolarmente interessante. Lui era davvero uno dei migliori esperti mondiali nel trattamento delle fratture, l'esperienza più importante l'aveva fatta nel corso della Prima guerra mondiale in un ospedale militare di Bolzano, allora città asburgica. Considerato il creatore della moderna traumatologia, nel 1929 aveva pubblicato il manuale *“Die Technik der Knochenbruchbehandlung”*, che avrebbe poi avuto il riconoscimento della traduzione in ben otto lingue, italiano compreso. La sua fu la prima comunicazione sul tema, e sicuramente quella seguita con maggiore attenzione. Fece proiettare per oltre un'ora dei filmati, mostrando poi alcuni dispositivi meccanici da lui ideati. In particolare illustrò ampiamente il trattamento delle fratture della colonna vertebrale: anestesia locale con novocaina, traumatizzato in posizione prona con busto in reclinazione, confezione di un corsetto gessato ben modellato.

Il programma sociale si alternò piacevolmente alle quattro sedute scientifiche distribuite nei tre giorni del congresso. Intanto, essendo l'*Ospizio Marino* la sede, era doverosa una visita ai vari reparti dell'istituto, col direttore Calandra in veste di guida; l'incantevole posizione, sulla spiaggia dell'Arenella, contribuiva a rendere tutto più elegante ed efficiente. Molto ammirata, tra l'altro, l'attigua Villa Igea, in stile liberty, di proprietà della famiglia Florio, oggi uno dei più raffinati alberghi di Palermo. Vennero organizzate gite all'altrettanto invitante lido di Mondello e al castello Utveggi, anch'esso in stile liberty, arroccato sulla sommità del Monte Pellegrino. E poi le cene sociali:



L'edificio della R. (Reale) Clinica Ortopedica di Palermo, di cui il prof. Calandra fu il primo direttore.

una al Circolo della Stampa di Palermo, con visita alla *Sala degli spettacoli* del Teatro Massimo, l'altra a Villa Giulia, splendido giardino all'italiana situato al centro della città.

Palermo, un faro della nuova specialità

Il congresso di Palermo aveva senz'altro consacrato Eduardo Calandra come ortopedico di valore nel panorama nazionale. Quando aveva assunto ufficialmente l'incarico di insegnamento da parte dell'Università, nel 1924, le Cliniche ortopediche in Italia si contavano sulla punta delle dita di una sola mano: Napoli, Bologna, Milano, Roma. E per molto tempo ancora le cattedre non sarebbero aumentate. Dal primo concorso del 1910, infatti, dovettero trascorrere quasi trent'anni prima che ne fosse bandito un altro, quello del '39 per la cattedra di Napoli, lasciata vacante da Luigi De Gaetano. Fu appunto quello il concorso che permise a Calandra (classificatosi secondo nella terna) di ottenere il posto di ruolo a Palermo; il vincitore, Francesco Delitala, si insediava nel capoluogo partenopeo (prima che la morte di Vittorio Putti lo riportasse a Bologna); mentre il terzo, Carlo Marino-Zuco, poteva ufficialmente succedere a Roma al suo maestro Dalla Vedova.

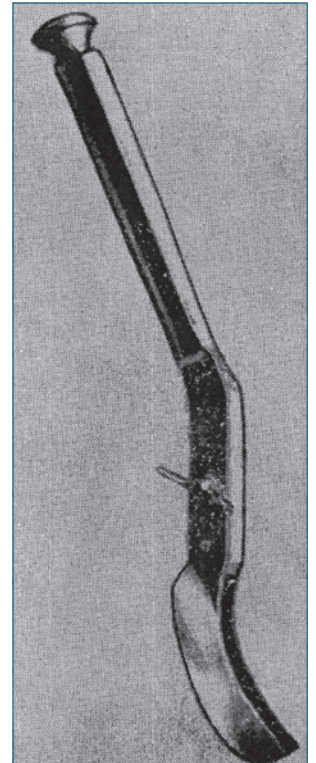
Oltre al titolo di professore straordinario, l'avanzamento di carriera di Calandra venne onorato con la istituzione di una nuova e autonoma sede della Clinica ortopedica, anzi della *Reale Clinica Ortopedica*, come era d'obbligo nominarla in quel periodo storico (e come si può leggere in una foto d'epoca, nella intestazione presente all'ingresso dell'edificio). L'ultima tappa accademica, quella di professore ordinario, sarebbe arrivata appena tre anni dopo, nel '42; sulla

cattedra, poi, Calandra sarebbe rimasto fino al 1950, fino cioè alla scadenza naturale dei 70 anni di età.

La frequenza volontaria negli istituti di Galeazzi e di Codivilla gli aveva fornito le basi della moderna ortopedia. Su queste, però, Calandra dovette praticamente costruire quasi tutto da solo, stando vicino al letto del malato, consultando la letteratura, dando spazio anche alla sua inventiva. In Sicilia era lui a dover guidare la schiera dei chirurghi dediti alla nuova disciplina specialistica, e quindi gli toccava spesso lanciarsi per primo in percorsi inesplorati.

Le patologie alle quali diede i maggiori contributi furono quelle della sua pratica quotidiana: il rachitismo, la tubercolosi osteoarticolare, il piede torto, il meningocele, la poliomielite. Per la correzione dei *piedi vari, valghi e cavi* ideò una personale tecnica di *trasfissione* delle ossa del tarso con cosiddette *trivelle meccaniche*. Maggior successo ebbe, sicuramente, un altro strumento di sua concezione, lo *scalpello a lame gemelle*, per attuare una modifica nella artrodesi spino-vertebrale nella tbc della colonna; lo presentò al congresso della *Società* del 1921, a Napoli, descrivendolo più volte in seguito. Per contrastare l'imperversare della tbc osteoarticolare arrivò a escogitare come arma di difesa la *simpatiectomia periarteriosa*, oltre alla già citata *alcoholizzazione dei nervi di moto*. Altrettanto originale la tecnica di *artroresi* del ginocchio e del piede, in poliomielitici con arti ciondolanti.

La sua produzione scientifica, con più di cento pubblicazioni, fu fertile al pari della sua attività chirurgica. Ma il campo in cui gli vennero riconosciuti i maggiori meriti dal mondo ortopedico fu quello del sociale. Eletto, a buon diritto, membro del Consiglio superiore dell'Istruzione Pubblica, vi restò per molti anni, facendosi portavoce delle nuove esigenze che i pazienti affetti da patologie dell'apparato scheletrico, da una parte, e la classe medica specialistica, dall'altra, rivendicavano in maniera sempre più pressante. Riuscì così



Lo "scalpello a lame gemelle", strumento chirurgico ideato da Calandra.

nell'intento di promuovere iniziative di vero progresso, per il bene della comunità.

Una delle più importanti fu l'istituzione dei centri di ricupero per poliomielitici, che come sappiamo ebbe proprio all'ospizio dell'Arenella, nel 1937, un primo esempio da seguire. In realtà, cercò di convincere i politici, spesso lenti a recepire certi messaggi, che il beneficio di queste strutture andava esteso anche a tutti i minorati fisici, compresi quindi anche i mutilati e gli storpi; e che per tutti fosse necessario creare delle scuole di avviamento al lavoro, sotto la sorveglianza del clinico ortopedico. Calandra considerava il lavoro il miglior medicinale che potesse essere somministrato per la salute di questi infelici, procurando loro gioia e migliorando anche la loro personalità.

Quanto alla maggiore considerazione "politica" fatta guadagnare alla emergente specialità, rimasta a lungo oppressa dall'egemonia della chirurgia generale, riuscì a ottenere che la "clinica ortopedica" fosse riconosciuta come materia obbligatoria complementare nell'ordinamento degli studi di medicina e chirurgia di tutte le università italiane. Sul versante ospedaliero, inoltre, sostenne con forza la disposizione legislativa che imponeva a tutti gli ospedali dei capoluoghi di provincia l'istituzione dei reparti di Ortopedia e Traumatologia.

La signorilità del suo portamento e della sua oratoria – dote che gli riconoscevano i suoi contemporanei – gli permetteva di distinguersi nelle riunioni scientifiche e di raccogliere facilmente simpatie. Ai congressi della Società, dove era stato introdotto come nuovo membro nel 1919 a Bologna, era una presenza costante, la sua voce volentieri ascoltata nelle relazioni o nelle discussioni. Della Società Italiana di Ortopedia fu anche segretario per tre anni, dal '31 al '33, nel periodo di presidenza del suo maestro Galeazzi.

Per queste sue virtù si era fatto apprezzare anche all'estero. Divenne socio della *Société Internationale de Chirurgie Orthopedique* già in occasione del suo primo congresso, a Parigi nel 1930. Partecipò anche al secondo, quello del '33 a Londra, e soprattutto al terzo, quello celebrato in Italia, tra Bologna e Roma, sotto la direzione di Vittorio Putti, nel settembre del '36. In quest'ultima occasione intervenne, a fianco dei più autorevoli professionisti giunti in Italia da tutto il mondo, nella discussione che si aprì sia sul primo tema di relazione, *"Le lesioni interne del ginocchio"*, sia sul secondo, *"Le artrosi nelle sequele della paralisi infantile"*, dove sappiamo aveva buoni argomenti per esprimere le sue idee. Alcune foto d'epoca lo ritraggono nei locali dell'Istituto Rizzoli di Bologna, sede scientifica del congresso, impegnato in vivaci scambi di vedute, sia con colleghi italiani (Putti, De Gaetano, Dalla Vedova), che stranieri, tra cui il francese Louis Ombredanne, autorevole presidente della *Société*.

Ritorno della SIOT, successo in replica

L'ulteriore conferma della statura raggiunta da Calandra nell'ambito della ortopedia italiana si ebbe nell'ottobre del '49, quando gli venne nuovamente affidata la presidenza di un congresso della Società, che nel frattempo aveva assunto il nuovo acronimo di SIOT. Si trattava della XXXIV edizione, la seconda in Sicilia. L'assegnazione era stata decisa l'anno prima a Bologna, con votazione unanime e in deroga a quanto stabilito dal regolamento societario, secondo cui ad anni alterni le adunanze si dovevano tenere a Roma; lo stesso Carlo Marino Zuco, direttore della Clinica ortopedica della capitale, approvò questa eccezione. Erano trascorsi sedici anni e un'altra guerra mondiale. Gli scenari del congresso, però, rimasero praticamente immutati: ancora la *Sala delle lapidi*, presso il Palazzo delle Aquile sede del Municipio, per la cerimonia d'inaugurazione; l'Ospizio Marino, in veste più grande e più moderna, per le sedute scientifiche. E immutate erano rimaste – così tenne a sottolineare nel suo discorso d'apertura il prof. Ugo Camera di Torino, presidente della Società – *"la meravigliosa bellezza della città, la cordiale accoglienza dei suoi abitanti, la affettuosa ospitalità dei colleghi palermitani..."*.

Il programma sociale ripercorse le tappe del lido di Mondello, con tanto di sontuoso banchetto, e del monte Pellegrino, stavolta per visitare il Santuario di Santa Rosalia. E fu arricchito dalle piacevoli escursioni a Monreale, per ammirare lo splendore del Duomo e del Chiostro, e alla Conca d'Oro, con le sue bellezze paesaggistiche. Chiusu-



Il padiglione "Ignazio e Manfredi Lanza di Trabia", una delle palazzine in stile liberty dell'ospizio marino dell'Arenella; in basso si scorge la statua eretta in onore del fondatore, Enrico Albanese.

ra in grande stile con un concerto di gala offerto al Teatro Massimo, dal sindaco di Palermo.

Per il prof. Calandra, ormai alla soglia dei 70 anni, si trattava di un festoso congedo. *“La maggiore soddisfazione – dichiarò nel suo rituale discorso di presentazione, compiacendosi dei notevoli progressi compiuti negli ultimi tempi – è per noi anziani, già arrivati al limite massimo consentito dalla legge per l'insegnamento universitario, noi che possiamo essere chiamati i superstiti di quella esigua schiera di soci, quando la Società di Ortopedia contava appena una quarantina di aderenti, mentre oggi ne assomma circa quattrocento; noi che abbiamo percorso faticosamente l'aspra via della specialità, quasi solitari, che abbiamo vinto resistenze che sembravano insormontabili, che abbiamo avuto fede nei destini dell'ortopedia e della traumatologia e che abbiamo modestamente contribuito al suo perfezionamento, noi godiamo che ormai la via dei giovani sia quasi completamente spianata...”*.

Calandra non esitò ad affermare come proprio i due grandi conflitti che si erano succeduti a così breve intervallo di tempo avevano messo *“in luce meridiana”* l'importanza della specialità. Era una esperienza che aveva vissuto in prima persona: già volontario, ferito e decorato al valor militare in occasione della Grande Guerra, nella Seconda da poco conclusa aveva organizzato il più importante ospedale della CRI della Sicilia, compito che aveva assolto con grande perizia e che gli era valso, per meriti eccezionali, il grado di tenente colonnello. Conosceva le statistiche dei feriti: il 65% di essi era stato colpito agli arti o alla colonna vertebrale, e i risultati delle cure avevano confermato che i chirurghi traumatologi *“non erano venuti meno alla fiducia che in essi la nazione aveva riposto...”*.

Anche stavolta, due i temi di relazione in programma. Il primo era di carattere traumatologico: *“Gli esiti degli interventi delle fratture del collo anatomico del femore”*. Tema suggerito dal prof. Zanolì (divenuto nel frattempo direttore della Clinica ortopedica di Genova) e affidato proprio alla scuola palermitana; un argomento in continua e veloce evoluzione, per il cui trattamento si stava passando dalle metodiche incruente alla osteosintesi con chiodi e con viti, mentre gli interventi di sostituzione protesica erano ancora limitati ai tentativi eroici di qualcuno. Relazionò un allievo di Calandra, Bruno Coppolino, nativo dell'isola di Lampedusa.

La *“Sacroileite”* era il tema ortopedico. Qui però ci fu un imprevisto: il relatore designato, il prof. Alfredo Campiglio, primario dell'Istituto Elioterapico di Mezzaselva, sull'altipiano di Asiago, fu impossibilitato a presenziare, e quindi si decise di rinviare tutto a una successiva occasione, che poi si concretò in un convegno nazionale tenutosi a Cagliari nella primavera dell'anno successivo.

L'*Ospizio Marino* forniva ancora lo scenario più adatto alle sedute scientifiche, con quella atmosfera di prestigio e di decoro dei suoi locali. I lavori ebbero inizio il pomeriggio della prima giornata, il 20 ottobre. Coppolino fondò la sua relazione su una ampia revisione della Letteratura internazionale, ma anche su un referendum al quale avevano preso parte specialisti italiani e stranieri. Parlando di risultati, l'autore pose l'accento sul fatto che le complicanze precoci, in particolare scomposizione secondarie e pseudoartrosi, andavano diminuendo con l'affermarsi delle tecniche di osteosintesi, mentre bisognava ancora fare i conti con le complicazioni tardive, prima fra tutte la necrosi cefalica avascolare. E si rammaricava del fatto che ben poche risorse terapeutiche si potevano mettere in atto una volta che la necrosi era sopraggiunta (le protesi, come detto, non erano ancora entrate nella pratica comune). Bisognava quindi affidarsi al trattamento profilattico (*“perfetta coesione dei frammenti, assoluta quiete del focolaio di frattura”*); il suo maestro Calandra, a tal proposito, ricorreva in certi casi a un particolare tipo di *osteotomia intertrocanterica*, completata da un cuneo a base esterna, con la quale appunto riusciva a ottenere il maggior contatto a livello del focolaio, sfruttando maggiormente le forze di carico favorevoli alla consolidazione.

La mancata presentazione del secondo tema fu ampiamente compensata dallo spazio lasciato alle comunicazioni inerenti il primo (ben 53) e dalla vivace discussione aperta; vennero infatti impiegate, interamente, la prima e la seconda giornata delle tre in programma per il convegno. Tra gli intervenuti, anche stavolta esponenti della ortopedia palermitana: come Armando Albanese, che presentò una comunicazione sulle fratture del collo del femore, Agostino Cavadi, che avrebbe raccolto l'eredità di Calandra all'ospizio marino, Rosario Vassallo della Clinica ortopedica, Angelo Patania, che divenne poi primario del CTO INAIL di Via Del Fante.

Nell'ultima mattinata ci si spostò presso la sede della Clinica ortopedica, al Policlinico del rione Felicciuzza, per la assemblea generale e la seduta sindacale. Percorrendo quei locali, i soci notarono piacevolmente come le infermerie portavano l'intestazione dei grandi artefici dell'ortopedia italiana: Codivilla, Dalla Vedova, Galeazzi, Putti... C'era evidentemente una sorta di venerazione nei loro confronti, da parte di Calandra, e soprattutto nei confronti di Codivilla, colui che *“come un grande faro luminoso aveva proiettato nel Vecchio e nel Nuovo continente la luce inesauribile del suo sapere, del suo spirito e della sua mente”*. Proprio nel periodo in cui Calandra era stato suo allievo al Rizzoli, era capitato un episodio che lo aveva colpito: Codivilla doveva un giorno recarsi a Berlino per relazionare a un congresso organizzato da Albert Hoffa, direttore della locale Clinica ortopedica, ma dovette rinunciare per i problemi di



Il prof. Calandra si intrattiene a colloquio nei corridoi dell'Istituto Rizzoli di Bologna, durante il 3° congresso della *Société Internationale de Chirurgie Orthopedique*: a sinistra è insieme a Putti (che lo copre in parte), De Gaetano e, di spalle, il prof. Dalla Vedova; nell'altra foto è l'ultimo a destra, col presidente della società, Louis Ombredanne, e ancora De Gaetano (di spalle).

salute che ormai lo assillavano, e per questo scrisse per tempo una lettera di rinuncia; Hoffa rispose che non si sarebbe potuto tenere un congresso di ortopedia in nessuna parte del mondo senza la presenza di Codivilla, e la data venne rimandata!

Il congresso palermitano si concluse con una visita a un nuovo complesso ospedaliero, battezzato col nome Buccheri-La Ferla, nel quartiere Romagnolo. Il primo dei due nomi ricordava il prof. Rosario Buccheri, valoroso chirurgo ortopedico, già primario dell'*Ospedale dei bambini*, che aveva avuto proprio Calandra tra i suoi allievi. Buccheri era stato tra l'altro uno dei primi adepti della neonata *Società Ortopedica Italiana*, e relatore sul trattamento delle deformità articolari al quinto congresso nazionale, quello di Roma del 1908. Guidato dal suo spirito filantropico, aveva istituito in città un sanatorio, il *Solarium*, per la cura della tubercolosi. La Ferla era il cognome acquisito dalla sua unica figlia, Anna, che era andata in sposa a Luigi La Ferla, anch'egli chirurgo ortopedico. Essendo rimasta orfana di madre a soli due anni, Anna aveva vissuto sempre accanto al padre, e quando questi venne a mancare, fu

proprio lei ad assumersi il compito di dirigere il sanatorio. Il patrimonio venne poi donato ai Fatebenefratelli, dell'ordine ospedaliero di San Giovanni di Dio, e ancora oggi, nel piccolo giardino interno dell'Ospedale Buccheri-La Ferla, si possono ammirare i mezzi busti dedicati ai tre personaggi appena citati.

Eduardo Calandra, come detto, cessò il suo incarico per raggiunti limiti d'età; restò fuori ruolo fino al giorno della sua morte, sopraggiunta il 4 novembre del 1955, quando fu colpito da infarto del miocardio.

Per un altro congresso SIOT a Palermo si dovettero attendere quasi trent'anni. Tornò di scena infatti nel 1978, organizzato da Aldo Recine, un allievo di Marino Zuco, salito sulla cattedra di Clinica ortopedica nel dicembre del '58, dopo che per quasi un decennio era stata occupata da un chirurgo generale, tale Carlo Rossi.

Ne sarebbero trascorsi ancora di più, di anni, per la successiva replica palermitana. E qui arriviamo ai nostri giorni: ottobre 2017, congresso n° 102. Quando le attese si allungano, l'interesse per certi eventi – se non altro – ne guadagna!



Ernesto Macri ¹ (foto)
Paolo D'Agostino ²

¹ Consulente legale SIOT;

² Università di Torino

Quando la soluzione è peggiore del problema: le comunicazioni ai professionisti sanitari previsti dall'art. 13 della legge Gelli (24/2017)

L'orientamento giurisprudenziale della Corte di Cassazione che riconduceva tutta la responsabilità professionale sanitaria nell'alveo della c.d. "responsabilità contrattuale", ha comportato che molto spesso il paziente agiva, sul versante civile quasi sempre – se non esclusivamente – nei confronti dell'Azienda sanitaria pubblica la quale affrontava il giudizio senza che il medico dipendente ne sapesse nulla: spesso, dopo molti anni, quest'ultimo si ritrovava a rispondere avanti alla Corte dei Conti delle somme pagate a titolo di risarcimento del danno dalla propria Azienda. Rispondeva di fatti che lo riguardavano, ma di cui non aveva avuto alcuna notizia. Su questo tema, **la Legge 24/2017 (cd. Legge Gelli-Bianco)** offre una soluzione all'**art. 13** (rubricato: "*Obbligo di comunicazione all'esercente la professione sanitaria del giudizio basato sulla sua responsabilità*") ¹: una disciplina che si sta rivelando, in concreto, di gran lunga più penalizzante rispetto al problema precedentemente esistente.

Tale disposizione, infatti, prevede nella prima parte della norma che le strutture sanitarie e sociosanitarie pubbliche o private – o i loro assicuratori se presenti – hanno **l'obbligo di comunicare all'esercente la professione sanitaria** (mediante PEC o raccomandata A/R) **l'instaurazione del giudizio promosso nei loro confronti dal paziente danneggiato, entro dieci giorni** dalla ricezione della notifica dell'atto introduttivo che deve essere allegato alla comunicazione stessa.

Nella seconda parte della norma si prevede che le stesse strutture sanitarie e sociosanitarie (o i loro assicuratori) **sempre entro dieci giorni** comunicano, con le modalità su indicate, all'esercente la professione sanitaria, **l'avvio di trattative stragiudiziali con il danneggiato**, con invito a prendervi parte.

Infine, la norma si conclude prevedendo che: "*L'omissione, la tardività o l'incompletezza delle comunicazioni di cui al presente comma preclude l'ammissibilità delle azioni di rivalsa o di responsabilità amministrativa di cui all'articolo 9*".

La disposizione in esame presenta alcune problematicità. Vediamo quali.

Innanzitutto, il termine di dieci giorni è assolutamente insostenibile.

Chiunque conosca minimamente come funzionano le strutture sanitarie è in grado di comprendere che in soli dieci giorni, se va bene, l'"atto introduttivo" indicato dalla norma – cioè, l'atto di citazione o il ricorso notificato dall'avvocato del paziente – è stato, probabilmente, *protocollo*.

Ne consegue che, in un tempo così breve, nessun comitato gestione sinistri è in grado di individuare quali siano "tutti" i professionisti (effettivamente) interessati dal procedimento attivato. Dunque, in termini pratici, tutte le volte che viene notificato un atto, il rischio che potrebbe, con molta verosimiglianza, palesarsi, è che le direzioni delle strutture sanitarie finiranno per inviare le comunicazioni nei confronti di tutti i professionisti che (**direttamente o indirettamente**) hanno avuto rapporti con il paziente-danneggiato, partendo dal momento in cui è iniziato il suo ricovero sino alle sue dimissioni.

Indirizzo per la corrispondenza:

Avv. Ernesto Macri

Studio Legale Macri

via Alberico II, 4

00193 Roma

Tel. +39 06 95226392

Fax +39 06 95227827

E-mail: avv.emacri@gmail.com

Tuttavia, se nel caso di ricezione dell'atto introduttivo, questo tipo di accertamento può essere (parzialmente) agevolato dalla lettura del ricorso notificato dal paziente e dalla descrizione dei fatti ivi contenuta, tutto si complica ulteriormente nel secondo caso di comunicazione contemplato dall'art. 13, secondo cui le stesse strutture sanitarie e sociosanitarie e i loro assicuratori, *“entro dieci giorni comunicano all'esercente la professione sanitaria, (...), l'avvio di trattative stragiudiziali con il danneggiato, con invito a prendervi parte”*.

In tal caso, ferma restando l'assoluta inadeguatezza del tempo previsto per l'adempimento (sempre 10 giorni), l'assenza di una approfondita descrizione dei fatti accaduti non aiuta né nella definizione di quanto successo né nella individuazione dei professionisti con cui il paziente danneggiato è entrato in contatto.

A riprova di quanto sin qui descritto, si consideri che, in queste settimane, si sta assistendo, sempre più spesso, all'invio di decine di comunicazioni a fronte di ogni singolo evento avverso accaduto nella struttura (pubblica o privata che sia).

Una scelta condizionata da quanto disposto dall'ultima parte dell'art. 13 secondo cui: *“L'omissione, la tardività o l'incompletezza delle comunicazioni di cui al presente comma preclude l'ammissibilità delle azioni di rivalsa o di responsabilità amministrativa di cui all'articolo 9”*.

Ne deriva che, al fine di non perdere ogni diritto di rivalsa o di azione amministrativa, le Direzioni delle strutture sanitarie preferiscono eccedere nelle comunicazioni piuttosto che rischiare, a loro volta, di ricadere in una responsabilità personale (per *“colpa grave”*) per non aver adeguatamente ottemperato a quanto indicato dalla norma in esame.

Oltre ai problemi evidenziati, la disposizione in questione non chiarisce cosa si intenda con l'espressione *“avvio di trattative stragiudiziali con il danneggiato”*.

In tale prospettiva, occorre evidenziare come ogni singola Azienda sanitaria ha finito per dare della disposizione una interpretazione personale: in alcuni casi, la comunicazione viene inviata non appena ricevuta la richiesta di risarcimento danni da parte dell'avvocato del paziente; in altri, la stessa comunicazione viene inviata al termine delle trattative instaurate dalla Struttura con il paziente danneggiato

(sic!) riducendo (o escludendo) ogni possibilità di intervento da parte del professionista sanitario nell'accertamento della verità.

Nello stesso senso, la norma non dà alcuna indicazione sul contenuto di tali comunicazioni.

Ne discende che, alcune Strutture sanitarie si limitano ad avvisare il professionista sanitario dell'esistenza della trattativa; in altri casi, la Struttura arriva addirittura a *“mettere in mora”* il professionista sanitario avvisandolo della sua responsabilità.

L'aspetto a dir poco *sconcertante* è che tutte le strutture sanitarie nel formulare la comunicazione prevista dal citato art. 13 della Legge Gelli-Bianco, omettono di indicare che – sempre ai sensi della stessa Legge (art. 10, primo comma, terzo periodo) – le strutture sanitarie (pubbliche o private) hanno l'obbligo di *“stipula[re], altresì, polizze assicurative o adotta[re] altre analoghe misure per la copertura della responsabilità civile verso terzi degli esercenti le professioni sanitarie anche ai sensi e per gli effetti delle disposizioni di cui al comma 3 dell'articolo 7, fermo restando quanto previsto dall'articolo 9.”*

Ne consegue che in tutte le comunicazioni ex art. 13 le strutture sanitarie dovrebbero precisare che, in ogni caso, i professionisti sanitari sono *manlevati dalla Azienda stessa per qualsiasi risarcimento del danno al paziente dovesse emergere in conseguenza dei fatti ivi comunicati*.

Non si possono nascondere le **conseguenze assicurative** dei problemi sin qui evidenziati.

Innanzitutto, **sulle polizze di “Colpa Grave” per tutti i dipendenti pubblici**.

Le ragioni sono principalmente due.

La prima. Molto spesso, nel primo articolo del testo di polizza si disciplinano le *“Dichiarazioni dell'Assicurato”* prevedendo anche che il medico deve dichiarare *“di non essere a conoscenza di fatti, notizie, circostanze o situazioni che potrebbero determinare richieste di risarcimento da parte di terzi in dipendenza dell'attività professionale esercitata dall'Assicurato stesso o dai suoi sostituti temporanei, con riferimento ad atti o fatti posti in essere anteriormente alla data di effetto di questa assicurazione”*.

Si tratta di una dichiarazione talmente generica che, alla

¹ Art. 13 Legge 24/2017 *“Obbligo di comunicazione all'esercente la professione sanitaria del giudizio basato sulla sua responsabilità”* – 1. Le strutture sanitarie e sociosanitarie di cui all'articolo 7, comma 1, e le imprese di assicurazione che prestano la copertura assicurativa nei confronti dei soggetti di cui all'articolo 10, commi 1 e 2, comunicano all'esercente la professione sanitaria l'instaurazione del giudizio promosso nei loro confronti dal danneggiato, entro dieci giorni dalla ricezione della notifica dell'atto introduttivo, mediante posta elettronica certificata o lettera raccomandata con avviso di ricevimento contenente copia dell'atto introduttivo del giudizio. Le strutture sanitarie e sociosanitarie e le imprese di assicurazione entro dieci giorni comunicano all'esercente la professione sanitaria, mediante posta elettronica certificata o lettera raccomandata con avviso di ricevimento, l'avvio di trattative stragiudiziali con il danneggiato, con invito a prendervi parte. L'omissione, la tardività o l'incompletezza delle comunicazioni di cui al presente comma preclude l'ammissibilità delle azioni di rivalsa o di responsabilità amministrativa di cui all'articolo 9”.

fine, espone il medico assicurato a non essere coperto in caso di sinistro a causa di una dichiarazione inesatta o reticente. Da un lato, perché ogni attività medica che non si sia risolta con la piena e totale guarigione potrebbe, potenzialmente, determinare in futuro richieste di risarcimento (addirittura, la dichiarazione si estende ai sostituti...); dall'altro lato, nel caso delle comunicazioni di cui all'art. 13, il medico ha ricevuto "ufficialmente" l'informazione dell'apertura delle trattative con il danneggiato o della notifica del ricorso. In altre parole: è evidente che, nel momento in cui il professionista sanitario riceve "ufficialmente" la comunicazione, per lui quel fatto si trasforma in un "fatto noto".

La seconda. Alla luce di quanto appena riferito, dunque, chi ha una polizza per la sola colpa grave in cui si richiede una dichiarazione come quella su riportata, ha la necessità indispensabile almeno di poter aprire il sinistro.

Purtroppo, molto spesso, queste polizze per colpa grave prevedono, sempre all'inizio del testo di polizza nella parte relativa alle "Definizioni", una formulazione della "Richiesta di Risarcimento" che non ammette nessuna possibilità.

Difatti, si prevede la possibilità di aprire il sinistro solamente nei tre casi elencati nella definizione di *Richiesta di Risarcimento*, che sono:

1. *l'inchiesta giudiziaria promossa dalla Corte dei Conti contro l'Assicurato...*
2. *a comunicazione con la quale la struttura sanitaria pubblica o la sua impresa assicuratrice manifesta all'Assicurato l'intenzione di ritenerlo responsabile per colpa grave.*

3. *la sentenza per colpa grave emanata dall'Autorità Giudiziaria Ordinaria, penale o Civile*

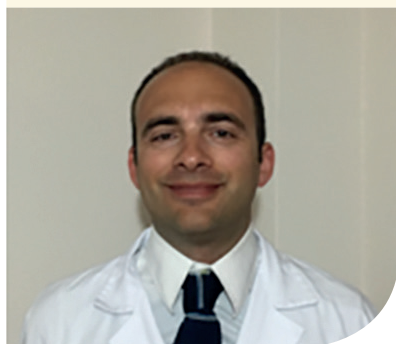
Per effetto di questa definizione non è possibile aprire un sinistro nel caso in cui vi sia:

- la richiesta di risarcimento del terzo diretta al professionista sanitario in sede civile o penale;
- ogni comunicazione che non contenga l'intenzione di ritenere responsabile per colpa grave l'Assicurato: ivi comprese tutte le comunicazioni ex art. 13 della Legge Gelli-Bianco di cui abbiamo parlato.

In tutti questi casi la comunicazione all'Assicuratore non sarà presa in carico in quanto *"il fatto non rappresenta un sinistro"*.

Ne consegue che, *nel momento in cui vi sia il cambio della compagnia di assicurazione*, il nuovo assicuratore non prenderebbe in carico quel fatto oggetto della comunicazione in quanto *"fatto noto"* e, pertanto, escluso dalla polizza assicurativa stipulata.

In altre parole: se, successivamente, per le somme pagate a titolo di risarcimento del danno da parte della azienda, si aprirà un giudizio avanti alla Corte dei conti, il professionista sanitario che possiede una polizza solo per la colpa grave amministrativa tenterà di aprire il sinistro presso il proprio assicuratore (che, nel frattempo, sarà sicuramente cambiato) il quale, però, gli negherà la copertura in quanto il fatto, oggetto della vicenda giudiziaria, era già conosciuto dal professionista perché oggetto, appunto, della comunicazione ufficiale ex art. 13: in altre parole, un "fatto noto" e, in quanto tale, non coperto dalla assicurazione.



Salvatore Morello¹ (foto)
Davide Ciclamini²
Ilaria Da Rold³
Ernesta Magistroni³
Alessandro Crosio²
Antonio D'Arienzo¹
Michele D'Arienzo¹
Bruno Battiston²

¹ Clinica Ortopedica, Università degli Studi di Palermo; ² SC Ortopedia e Traumatologia 2 ad indirizzo Chirurgia della Mano, AOU Città della Scienza e della Salute, Torino; ³ SC Medicina Fisica e Riabilitazione, AOU Città della Scienza e della Salute, Torino

Il lembo interosseo posteriore nella ricostruzione delle perdite di sostanza traumatiche del dorso della mano: risultati funzionali ed estetici

Posterior interosseous artery flap in patients with traumatic dorsal hand defect: functional and aesthetic results

Riassunto

Il trattamento delle perdite di sostanza traumatiche del dorso della mano rappresenta una sfida per il chirurgo che deve mirare al ripristino delle funzioni di copertura, protezione e scorrimento dell'apparato estensore. Scopo di questo studio è l'analisi dei risultati funzionali ed estetici ottenuti con l'impiego, in tali pazienti, del lembo interosseo posteriore. Abbiamo preso in esame 7 pazienti trattati presso il Centro Traumatologico Ortopedico di Torino dal 2003 al 2017. Il follow up medio è stato di 55 mesi. Non abbiamo riportato alcun fallimento del lembo e i risultati sono soddisfacenti con un DASH score medio di 21,68, un dolore lieve in 5 casi e moderato in 2, una buona ripresa della forza, come si evince dalle prove dinamometriche, e dell'articolazione e un aspetto estetico eccellente in 2 casi, buono in 3 e discreto in 2. Grazie all'anatomia costante, alle caratteristiche tissutali simili a quelle del dorso della mano e presentando uno scarso sacrificio a livello del sito donatore, il lembo interosseo posteriore rappresenta una più che valida opzione per il trattamento delle perdite di sostanza del dorso della mano.

Parole chiave: lembo interosseo posteriore, perdite di sostanza traumatiche, regione dorsale della mano, valutazione funzionale, valutazione estetica

Summary

Management of the defects of the dorsal region of hand following complex injuries represents a challenge for the surgeon who need to preserve the coverage, protection and sliding of the extensor mechanism. The aim of our study is the analysis of functional and aesthetic report, obtained using posterior interosseous flap. The study was conducted considering 7 patients treated at Orthopedic Traumatic Center in Turin, between 2003 and 2017, and analyzing an average follow-up periods of 55 months. We did not report any flap failure. The final results have been shown as satisfactory, with a DASH medium score of 21.68, low pain in 5 patients and mild pain in 2 patients, presence of satisfactory comeback of hand strengths, as can be seen by the dynamometric tests, also even the normal articulation movements. The aesthetic aspect were considered excellent in 2, good in 3 and fair in 2 cases. The posterior interosseous flap shows a constant anatomy and provides skin with good colour and texture match to the dorsum of the hand with very low donor-site morbidity, so it's considered one of the most used option for the treatment of patients with dorsal hand defect.

Key words: posterior interosseous artery flap, traumatic soft tissue defect, dorsal region of hand, functional evaluation, aesthetic evaluation

Introduzione

La regione dorsale della mano è caratterizzata da una cute sottile ed elastica e un sottocute poco rappresentato che permettono uno scorrimento agevole sul piano dei tendini estensori grazie ad un basso coefficiente di attrito. Se da un lato tali proprietà consentono i movimenti di flessione-estensione della mano e delle dita, dall'altro fanno sì che un danno a questo livello possa procurare rilevanti

Indirizzo per la corrispondenza:

Salvatore Morello

Clinica Ortopedica, Università degli Studi di Palermo

E-mail: s.quirico@virgilio.it

conseguenze funzionali ed estetiche. Inoltre la posizione naturale della mano, comunemente rivolta con il dorso verso l'esterno durante l'attività prensile, determina una maggiore esposizione di quest'ultimo agli agenti traumatici. Non sono pertanto rari i traumi complessi in questa regione anatomica che determinano perdite di sostanza associate o meno a lesioni tendinee e/o fratture. In queste situazioni è opportuno mirare ad una "ricostruzione funzionale" aspirando al ripristino delle funzioni di copertura, protezione e scorrimento dell'apparato estensore, preservando anche la motilità articolare¹. Lo scopo di questo studio è la valutazione dei risultati funzionali ottenuti con l'impiego del lembo interosseo posteriore nei pazienti con perdite di sostanza traumatiche del dorso della mano. È stata altresì eseguita una valutazione estetica del lembo e analizzata la qualità di vita dei pazienti.

Materiali e metodi

Dal 2003 al 2017 presso il CTO di Torino il lembo interosseo posteriore è stato utilizzato nel trattamento di 14 pazienti. Il criterio di inclusione in questo studio è stata la presenza di una perdita di sostanza traumatica del dorso della mano associata a lesioni tendinee e/o scheletriche. Abbiamo escluso dallo studio pazienti con amputazioni digitali o in cui è stato eseguito il reimpianto di uno o più

dita e pazienti con un follow up inferiore ai 6 mesi. Degli 8 pazienti rientrati nei criteri di inclusione ne sono stati valutati 7 (6 maschi e 1 femmina) in quanto un paziente è stato perso nel follow up. Il follow up medio è stato di 55 mesi (range 6-158 mesi) (Tab. I). In tutti i pazienti abbiamo utilizzato il *Total Active Motion score* (TAM score) per valutare le articolazioni metacarpofalangee e interfalangee. È stato considerato eccellente un valore sovrapponibile a al controlaterale, buono se $\geq$ a 75%, discreto tra il 50 e il 75% e scarso $< 50\%$. Abbiamo valutato la funzionalità globale dell'arto superiore con il *Disability of Arm, Shoulder and Hand score* (DASH score) con un punteggio compreso tra 0 (nessuna limitazione) e 100 (massima limitazione). La valutazione del dolore è stata adiuvata dall'utilizzo della *Visual Analogue Scale* (VAS) considerando il dolore lieve se ≤ 3 , moderato se compreso tra 4 e 7 e severo se ≥ 8 . È stata utilizzata la scheda DN4 per la valutazione della componente neuropatica del dolore (test positivo con punteggio ≥ 4). La qualità di vita dei pazienti è stata valutata attraverso il questionario SF-12. Ci siamo avvalsi dell'ausilio di un dinamometro per la valutazione della forza di presa palmare, della presa tridigitale e della presa a chiave. È stata calcolata la media aritmetica di tre misurazioni consecutive e confrontata con la mano controlaterale. La valutazione estetica è stata eseguita per ogni paziente da 3 chirurghi non coinvolti nella ricerca. Ci si è

Tabella I. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti.

Pz	Età/ Sesso	Follow up (mesi)	Lato patologico/ Lato dominante	Meccanismo traumatico	Lesioni associate	Dimensioni lembo (cm)	Complicanze e interventi successivi
1	52/M	8	Dx/Dx	Trauma da schiacciamento	Lesione tendinea	9 x 6	
2	37/M	78	Dx/Dx	Trauma da scoppio	Lesione ossea e vascolare	7 x 4	Piccola area di necrosi trattata conservativamente; exeresi cicatrice e tenolisi apparato estensore
3	52/M	62	Sn/Sn	Lesione da sega circolare	Lesione ossea	10 x 6	
4	53/M	9	Sn/Dx	Incidente stradale	Lesione ossea e tendinea	7 x 8	
5	18/F	65	Dx/Dx	Incidente stradale	Lesione tendinea	7 x 4	Exeresi cicatrice e tenolisi apparato estensore
6	45/M	6	Sn/Dx	Iniezione di cemento	Lesione ossea	9 x 6	Perdita di sostanza su base infettiva trattata con lembo locale
7	24/M	158	Dx/Dx	Trauma da scoppio	Necrosi apice pollice e indice	8 x 6	

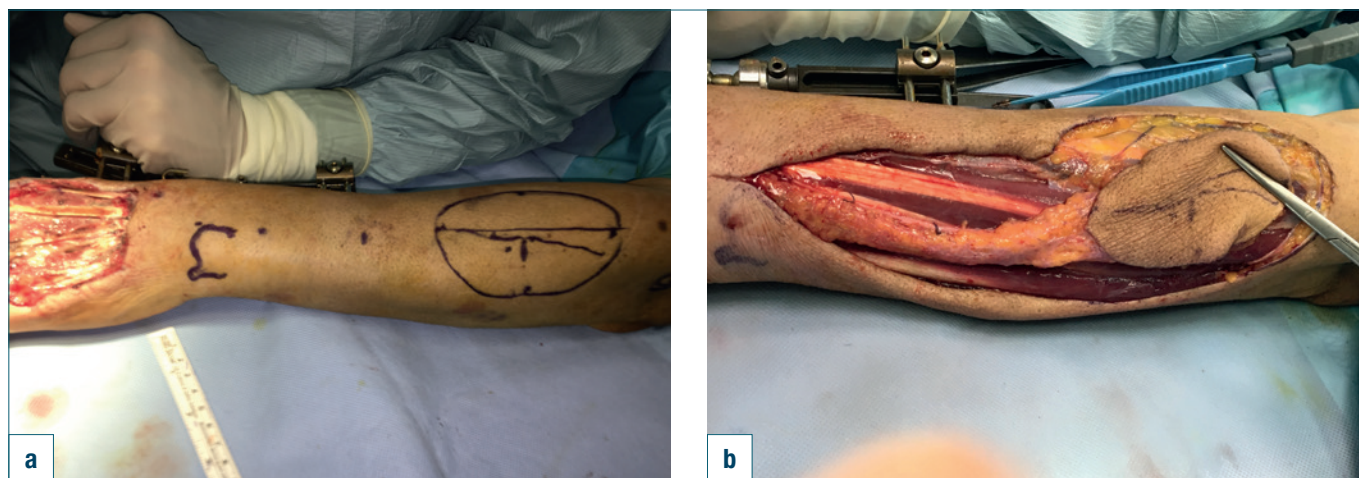


Figura 1. Immagini intra-operatorie che mostrano il planning chirurgico (a) ed il sollevamento del lembo interosseo posteriore scolpito con l'inclusione nel peduncolo di una striscia di tessuto fascio-adiposo (b).

avvalsi dell'ausilio di una scala Likert nella quale sono stati considerati l'aspetto generale, i margini, il colore e la consistenza attribuendo a ciascun parametro un valore da 1 a 5. Il punteggio ottenuto dalla somma dei singoli parametri è stato valutato come scarso se compreso tra 4 e 6, sufficiente tra 7 e 9, discreto tra 10 a 13, buono tra 14 a 16 ed eccellente tra 17 e 20.

Tecnica chirurgica

La tecnica chirurgica di prelievo del lembo è stata la medesima in tutti i casi. A paziente in posizione supina con gomito flesso e ad avambraccio prono è stata tracciata sulla cute una linea tra epicondilo laterale e stiloide ulnare corrispondente all'asse del lembo. Sulla scorta delle dimensioni dell'area da coprire sono stati segnati i margini del lembo centrato in corrispondenza della sede più frequente della perforante settale più proximale originante dall'asse interosseo posteriore (ovvero solitamente all'unione tra il terzo medio e il terzo proximale della suddetta linea e a circa 9 cm dall'epicondilo laterale)² (Fig. 1a). Seguendo il planning dell'incisione cutanea si è identificato il setto intermuscolare tra estensore del mignolo e estensore ulnare del carpo ove decorre l'arteria interossea posteriore e individuato le arterie perforanti settali³ che passano attraverso l'aponeurosi profonda per raggiungere la cute. Il nervo interosseo posteriore è stato individuato e preservato a livello del bordo distale del muscolo supinatore. È stata sempre eseguita una dissezione da distale a proximale in considerazione del fatto che l'arteria nella metà distale dell'avambraccio si trova più superficiale rispetto alla metà proximale. Il lembo, scolpito con l'inclusione

nel peduncolo di una striscia di circa 3 cm di larghezza di tessuto fascio-adiposo per migliorare lo scarico venoso (Fig. 1b), è stato ruotato di 180° fino a raggiungere il dorso della mano facendo perno sul peduncolo distale a livello dell'anastomosi tra l'arteria interossea posteriore e l'arteria interossea anteriore a circa 2 cm dall'articolazione radioulnare distale. È stato eseguito il passaggio sottocutaneo del peduncolo in un solo caso, mentre negli altri 6 casi il peduncolo è stato lasciato esteriorizzato richiedendo un innesto dermoepidermico (IDE) in un secondo tempo solo in un caso. Il sito donatore è stato trattato con un IDE in 4 casi, mentre in 3 casi è stato possibile eseguire una sutura diretta. La durata dell'intervento chirurgico è stata in media di circa 3 ore.

Risultati

Nella nostra esperienza i risultati clinici sono stati soddisfacenti. Non abbiamo riportato alcun fallimento del lembo. Abbiamo riscontrato in un caso una necrosi parziale del lembo trattata con successo in maniera conservativa. In due casi è stato necessario eseguire in un secondo tempo un'exeresi della cicatrice e una tenolisi dell'apparato estensore e in un caso abbiamo riscontrato una perdita di sostanza di circa 1,5 cm su base infettiva che abbiamo trattato con un lembo locale (Tab. I). Non abbiamo riportato complicanze a carico del sito donatore. Con il TAM score abbiamo ottenuto un punteggio eccellente in 2 casi, buono in 3 casi e discreto in 2 casi. Il punteggio medio raggiunto con la compilazione del questionario DASH è stato di $21,68 \pm 12,80$. La valutazione del dolore, ricavata con l'ausilio della scala VAS, ha mostrato un dolore lieve

Tabella II. Schema riassuntivo delle schede di valutazione e delle prove funzionali.

Pz	SF12		DASH	TAM	VAS	DN4	Presa palmare (kg)			Presa tridigitale (kg)			Presa a chiave (kg)		
	Salute fisica	Salute mentale					Lato patologico	Lato sano	%	Lato patologico	Lato sano	%	Lato patologico	Lato sano	%
1	44,6	55,6	18,3	95,2	0	3	16,7	23,7	70,5	6,6	4,9	134,7	4,3	5,0	86,0
2	30,9	58,8	39,2	75,4	7	5	2,6	47,5	5,5	0,8	9,4	8,5	0,6	7,9	7,6
3	40,0	59,4	19,2	91,2	1	2	28,0	30,5	91,8	6,2	9,2	67,4	6,9	9,4	73,4
4	41,4	53,9	20,8	88,9	2	2	17,2	23,4	73,5	3,6	5,1	70,6	3,9	5,7	68,4
5	54,3	43,7	9,2	98,4	4	0	19,8	22,7	87,2	5,6	6,2	90,3	6,7	5,3	123,4
6	40,1	28,3	38,3	58,7	3	10	4,1	37,3	11,0	2,2	9,4	23,4	2,4	10,5	22,9
7	48,9	55,3	6,7	95,2	1	0	25,9	32,3	80,2	8,2	9,2	89,1	6,5	7,9	82,3

in 5 casi, moderato in 2 casi e severo in nessun caso. In 2 casi è stato riscontrato un dolore neuropatico. Il punteggio medio ottenuto con la scheda SF-12 è stato di 42,88 (range 30,90-54,30) per la salute fisica e di 50,71 (range 28,30-59,40) per la salute mentale. Le prove dinamometriche hanno mostrato una forza di presa palmare rispetto al lato controlaterale del 59,95%, di presa tridigitale del 69,14% e di presa a chiave 67,00% (Tab. II). Il risultato estetico è stato eccellente in 2 casi, buono in 3 casi e discreto in 2 casi (Tab. III).

Discussione

L'approccio e il trattamento delle lesioni complesse del dorso della mano rappresentano una sfida per il chirurgo, il quale deve scegliere la strategia che appare più idonea sia per quanto riguarda il timing della ricostruzione osteotendinea e della copertura cutanea che per la scelta tra le diverse opzioni di copertura. Si è visto che i risultati sono strettamente correlati con il timing operatorio. Il tas-

so di successo è più alto se l'intervento chirurgico viene eseguito entro le prime 72 ore dal trauma come riportato da Godina ⁴. Da qualche anno si sta sviluppando un nuovo approccio al trattamento di queste lesioni, definito "ortoplastica", ove competenze tipicamente ortopediche sui tessuti ossei si uniscono a competenze plastiche sul trattamento dei tessuti molli: solo una visione di insieme e una padronanza di entrambi gli strumenti consente un trattamento ottimale ⁵.

I principali fattori che condizionano poi la scelta ricostruttiva sono la localizzazione e la dimensione della perdita di sostanza, l'eventuale coinvolgimento dei tessuti sottostanti e l'esperienza del chirurgo.

Il lembo interosseo posteriore, descritto per la prima volta da Zancolli e Angrigiani ⁶ e da Penteado et al. ⁷, trova la sua indicazione principe nelle perdite di sostanza del polso, della mano, della prima commissura e del pollice prossimale. Si tratta di un lembo fascio-cutaneo basato sui vasi perforanti dell'arteria interossea posteriore e pertanto non richiede il sacrificio degli assi vascolari maggiori. Considerando, infat-

Tabella III. Schema riassuntivo della media dei punteggi ottenuti tramite una scala Likert sulla valutazione estetica.

Pz	Valutazione estetica				
	Aspetto generale	Margini	Colore	Consistenza	Punteggio totale
1	2,00	1,00	4,00	4,67	11,67
2	5,00	4,67	5,00	4,00	18,67
3	3,33	3,33	5,00	3,33	15,00
4	3,67	3,00	3,67	4,67	15,00
5	4,67	4,33	5,00	5,00	19,00
6	2,33	2,33	2,00	3,33	10,00
7	3,67	4,00	3,33	4,33	15,33

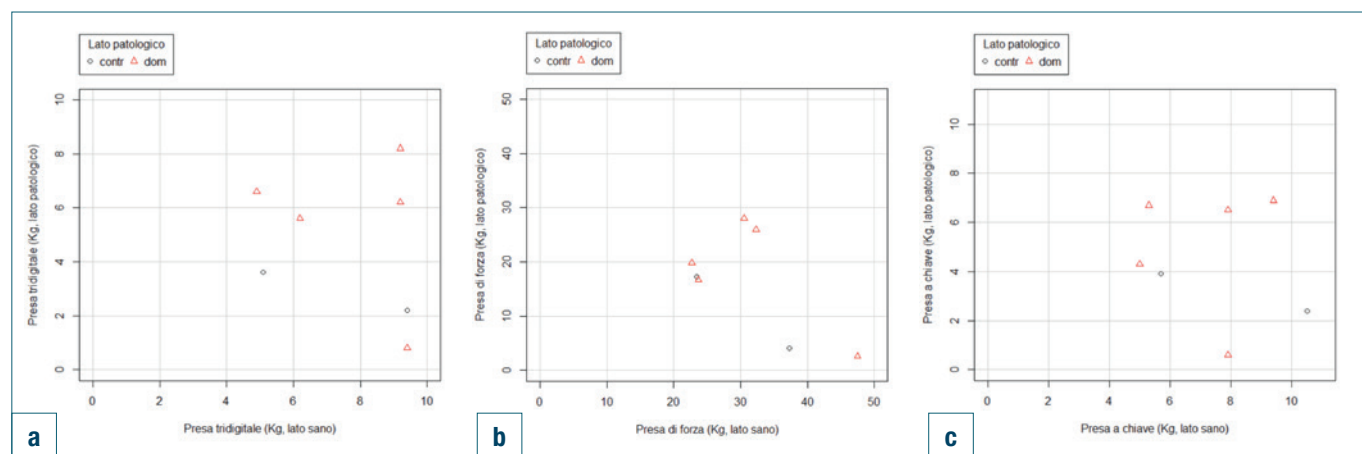


Figura 2. Grafici a dispersione che confrontano le forze di presa tridigitale (a), palmare (b) e a chiave (c) ottenuti con la mano sottoposta ad intervento chirurgico (lato patologico), specificando se dominante, con la controlaterale.

ti, che il suo apporto ematico dipende da un flusso retrogrado attraverso l'anastomosi tra arteria interossea posteriore e anteriore, questo lembo trova indicazione anche nei casi in cui sono danneggiati l'arteria radiale, l'ulnare o l'arco palmare. Un altro vantaggio è quello di non interferire con il drenaggio linfatico come accade nei lembi radiale e ulnare che sono volari⁸. Inoltre la cute dorsale dell'avambraccio è molto simile a quella del dorso della mano permettendo buoni risultati sia estetici che funzionali.

Il lembo è estremamente affidabile come dimostrato da vari Autori⁹⁻¹⁰ e l'anatomia dell'arteria interossea posteriore piuttosto costante. Nella nostra esperienza non abbiamo ritenuto utile l'impiego dell'ecodoppler preoperatorio come riportato anche da Cavadas¹¹ e Gavaskar¹² e non sono state riscontrate variazioni anatomiche. In letteratura è descritto il riscontro seppur raro di due varianti anatomiche consistenti nell'assenza dell'anastomosi distale con l'arteria interossea anteriore e nell'ipoplasia o nell'aplasia dell'arteria interossea posteriore nel terzo medio di avambraccio⁹.

Nella nostra casistica non abbiamo riportato alcun fallimento del lembo. La principale causa di fallimento descritta in letteratura è la congestione venosa, relativamente frequente nei lembi reverse. Essa si correla sostanzialmente con la larghezza del peduncolo e la tensione che si crea nel tunnel sottocutaneo attraverso cui si fa passare il peduncolo¹³. Considerando che le vene comitanti sono sottili e soggette ad inavvertiti traumi abbiamo deciso di scolpire il lembo con l'inclusione di tessuto fascio-adiposo. Per evitare la compressione del peduncolo a livello del tunnel abbiamo inciso la cute lasciando il peduncolo esteriorizzato in 6 casi, mentre in 1 caso abbiamo ritenuto possibile tunnelizzare il peduncolo.

Le complicanze che abbiamo riportato sono in linea con quanto descritto in letteratura. Dogra ha riportato in 2 casi la necrosi parziale del lembo su una casistica di 12 pazienti⁸; Liu non ha riportato necrosi né totali né parziali su una casistica di 26 pazienti¹⁴. Puri ha riportato un fallimento parziale del lembo verosimilmente su base infettiva e 2 necrosi parziali¹⁵.

I risultati funzionali che abbiamo ottenuto con la valutazione clinica, con le prove dinamometriche e con le schede di valutazione sottoposte ai pazienti sono stati soddisfacenti in 5 pazienti indipendentemente dal fatto che la mano coinvolta nel trauma sia stata o meno la mano dominante (Fig. 2). La valutazione estetica ha riportato esiti buoni o eccellenti in 5 casi. In particolare tra i parametri valutati, la consistenza del lembo ha ottenuto i punteggi migliori mentre i margini i punteggi peggiori (Fig. 3). Non abbiamo riscontrato correlazione tra i risultati funzionali e i risultati estetici.

Conclusioni

Grazie alla sua anatomia costante, alla capacità di fornire un tessuto elastico con un colore cutaneo simile a quello del dorso della mano e presentando uno scarso sacrificio a livello del sito donatore il lembo interosseo posteriore rappresenta una più che valida opzione per il trattamento delle perdite di sostanza del dorso della mano. Nella nostra esperienza il suo impiego ha permesso di ottenere risultati soddisfacenti sia dal punto di vista funzionale che estetico (Fig. 4).

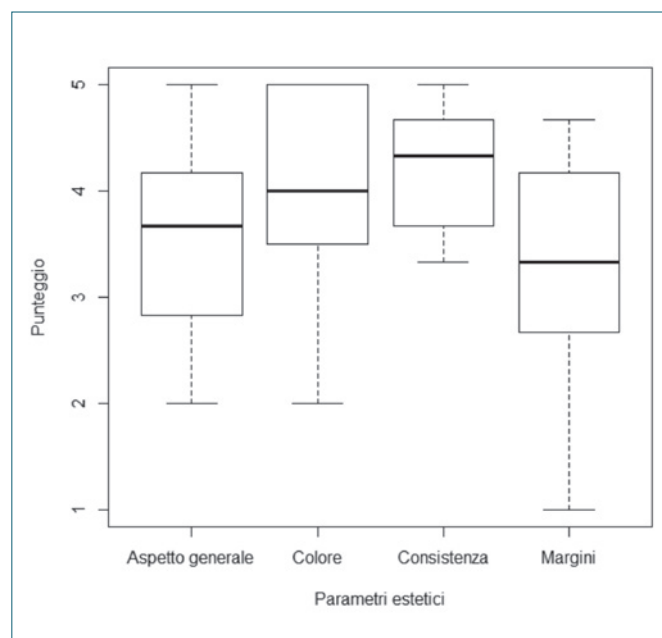


Figura 3. Il box-plot mostra la distribuzione dei punteggi relativi alla valutazione estetica per ciascun parametro.

Bibliografia

- ¹ Riccio M, Pangrazi PP, Campodonico A, et al. *I lembi ad isola reverse di avambraccio nella ricostruzione del dorso della mano*. Riv Chir Mano 2005;2:77-87.
- ² Agir H, Sen C, Alagoz S, et al. *Distally based posterior interosseous flap: primary role in soft tissue reconstruction of the hand*. Ann Plast Surg 2007;59:291-6.
- ³ Blondeel PN, Van Landuyt KH, Monstrey SJ, et al. *The "Gent" consensus on perforator flap terminology: preliminary definition*. Plast Reconstr Surg 2003;112:1378-83.
- ⁴ Godina M. *Early microsurgical reconstruction of complex trauma of the extremities*. Plast Reconstr Surg 1986;78:285-92.
- ⁵ Ng ZY, Askari M, Chim H. *Approach to complex upper extremity injury: an algorithm*. Semin Plast Surg 2015;29:5-9.
- ⁶ Zancolli EA, Angrigiani C. *Posterior interosseous island forearm flap*. J Hand Surg Br 1988;13:130-5.
- ⁷ Penteado CV, Masquelet AC, Chevrel JP. *The anatomic basis of the fascio-cutaneous flap of the posterior interosseous artery*. Surg Radiol Anat 1986;8:209-15.
- ⁸ Dogra BB, Singh M, Chakravarty B, et al. *Posterior interosseous artery flap for hand defects*. Med J Armed Forces India 2006;62:33-5.
- ⁹ Costa H, Gracia ML, Vranich J, et al. *The posterior interosseous flap: a review of 81 clinical cases and 100 anatomical dissections - assessment of its indications in reconstruction of hand defects*. Br J Plastic Surgery 2001;54:28-33.
- ¹⁰ Prasad R, Balakrishnan TM. *Role of interosseous recurrent artery perforators in the posterior interosseous artery flap*. J Hand Microsurg 2015;7:36-41.
- ¹¹ Cavadas PC, Thione A, Rubi C. *The simplified posterior interosseous flap*. J Hand Surg Am 2016;41:e303-7.
- ¹² Gavaskar AS. *Posterior interosseous artery flap for resurfacing posttraumatic soft tissue defects of the hand*. Hand (NY) 2010;5:397-402.
- ¹³ Lu LJ, Gong X, Lu XM, et al. *The reverse posterior interosseous flap and its composite flap: experience with 201 flaps*. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2007;60:876-82.
- ¹⁴ Dong-xin Liu, Hu Wang, Xue-dong Li, et al. *Three kinds of forearm flaps for hand skin defects: experience of 65 cases*. Du Arch Orthop Trauma Surg 2011;131:675-80.
- ¹⁵ Puri V, Mahendru S, Rana R. *Posterior interosseous artery flap, fasciosubcutaneous pedicle technique: a study of 25 cases*. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2007;60:1331-7.



Figura 4. Paziente con perdita di sostanza del dorso della mano trattato con lembo interosseo posteriore. Controllo a 5 anni.

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



Gianluca Testa¹ (foto)
Domenico Costantino Aloj^{2,3}
Vito Pavone¹
Alessandro Massè⁴
Sergio Avondo¹
Giuseppe Sessa¹

¹ Clinica Ortopedica e Traumatologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele, Università degli Studi di Catania; ² Unità Operativa di Traumatologia, Presidio Ospedaliero Sant'Andrea, Vercelli; ³ Centro Ortopedico Quadrante, Omegna; ⁴ Unità Operativa di Traumatologia Muscolo-Scheletrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute, Centro Traumatologico Ortopedico, Torino

Indirizzo per la corrispondenza:

Gianluca Testa

Clinica Ortopedica e Traumatologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele, Università degli Studi di Catania
via Plebiscito, 628
95124 Catania
Tel. +39 095 7435398
Fax +39 095 350611
E-mail: gianpavel@hotmail.com

Il trattamento delle pseudoartrosi settiche di tibia con la tecnica di Ilizarov isolata o associata a biovetro attivo

Treatment of infected tibial nonunions with Ilizarov technique and bioactive glass

Riassunto

Introduzione. La fissazione esterna circolare con tecnica di Ilizarov è stata ampiamente utilizzata per il trattamento delle pseudoartrosi settiche delle ossa lunghe. In seguito alle resezioni chirurgiche attuate, l'eventuale riempimento delle restanti cavità ossee è possibile tramite l'utilizzo di biomateriali ad azione antibatterica. Scopo dello studio è quello di riportare l'esperienza multicentrica degli Autori sul trattamento delle pseudoartrosi infette di tibia tramite tecnica di Ilizarov isolata o associata all'utilizzo di biovetri.

Metodi. Tra Aprile 2009 e Dicembre 2014, 26 pazienti con pseudoartrosi settica di tibia sono stati trattati con tecnica di Ilizarov ed eventuale applicazione di vetro bioattivo S53P4. Tutti i pazienti sono stati valutati clinicamente e radiograficamente utilizzando i criteri dell'Associazione per lo Studio e l'Applicazione del Metodo di Ilizarov (ASAMI) e dell'*American Orthopaedic Foot and Ankle Score* (AOFAS).

Risultati. L'età media all'inizio del trattamento era di 51,1 anni. Il follow-up medio è stato di 113 settimane. I risultati clinici e radiografici secondo l'*ASAMI Scoring System* inerenti la parte ossea sono stati eccellenti in 10 (38,5%) casi, buoni in 12 (46,1%), mentre secondo la parte funzionale sono stati eccellenti in 16 (61,5%) casi, buoni in 9 (34,6%). Il punteggio medio totale secondo l'AOFAS è stato di $85,5 \pm 6,2$.

Conclusioni. La metodica di Ilizarov per il trattamento delle pseudoartrosi settiche di tibia si è dimostrata, come procedura singola, efficace a favorire la rigenerazione del tessuto osseo. Per colmare i gap ossei di dimensioni maggiori è utile associare l'utilizzo del vetro bioattivo S53P4, permettendo di ridurre il numero di re-interventi con netto vantaggio clinico per i pazienti ed economico per i Centri curanti.

Parole chiave: pseudoartrosi settica di tibia, tecnica di Ilizarov, vetro bioattivo, *ASAMI Scoring System*

Summary

Introduction. Ilizarov external fixation technique has been widely used for the treatment of long-bone infected nonunion. After surgical bone resection, the possible filling of remaining bone gap is possible using biomaterials with antibacterial properties. Aim of this study is to report the multicentric experience of Authors on treatment of infected nonunions of tibia with Ilizarov technique and antibacterial bioactive glass.

Methods. Between April 2009 and December 2014, 26 patients with infected tibial nonunion were treated with Ilizarov technique and possible use of bioactive glass S53P4. All patients were clinically and radiographically evaluated using the Association for the Study and Application of Methods of Ilizarov (ASAMI) criteria and the *American Orthopaedic Foot and Ankle Score* (AOFAS).

Results. Average age at the start of treatment was 51.1 years. The mean follow-up was 113 weeks. Clinical and radiographic results according to the *ASAMI Bone Scoring System* were excellent in 10 (38.5%) cases, good in 12 (46.1%) and according to *ASAMI functional Scoring System* they were excellent in 16 (61.5%) cases, good in 9 (34.6%). The average AOFAS score was 85.5 ± 6.2 .

Conclusions. Treatment of infected tibial nonunion by the Ilizarov technique was effective in bone segment regeneration. To fill remaining bone gap, bioactive glass S53P4 could be used, allowing the decrease of re-interventions, enabling a potential financial advantage in terms of cost reduction.

Key words: infected tibial nonunion, Ilizarov technique, bioactive glass, *ASAMI Scoring System*

Introduzione

La fissazione esterna circolare con tecnica di Ilizarov è stata ampiamente utilizzata negli ultimi decenni nel trattamento delle pseudoartrosi infette delle ossa lunghe. Tale metodica consiste nell'utilizzo di fili inseriti per via percutanea, che vengono tensionati per ideare un costrutto rigido e stabile ¹⁻⁶. Questo consente di attuare compressione, distrazione, allungamento osseo e correzione delle deformità.

Rappresenta una valida alternativa alle tecniche di osteosintesi interna, soprattutto nei casi complicati da deficit ossei, deformità o rottura dei mezzi di sintesi ⁷. In caso di infezioni ossee dopo osteosintesi con chiodo endomidollare in cui si eseguono numerose procedure chirurgiche, quali rimozione dei mezzi di sintesi, debridement radicale osseo con accurata pulizia del canale midollare, bonifica dei tessuti molli, eliminazione delle parti necrotiche ed impianto di sistemi a rilascio locale di antibiotico, il fissatore esterno di Ilizarov trova un importante campo di applicazione, anche nei gravi deficit di tessuti molli, in cui è indispensabile l'uso di lembi cutanei o muscolari.

I vantaggi della tecnica di Ilizarov sono dati dalla stabilità del fissatore esterno, che consente la concessione di un carico precoce con rapida mobilizzazione articolare. In caso di ampie resezioni è possibile ricorrere al trasporto osseo ⁸, tramite osteotomie prossimali o distali al focolaio di pseudoartrosi, utilizzando la tecnica del cosiddetto "ascensore". L'eventuale riempimento delle restanti cavità ossee è possibile tramite l'utilizzo di sostituti d'osso, costituiti da biomateriali ad azione antibatterica ⁹. L'amputazione resta comunque uno degli esiti più temuti delle pseudoartrosi settiche delle ossa lunghe, ma, in tal senso, la tecnica di Ilizarov può fare la differenza tra il salvataggio ed il mantenimento di un arto e la sua amputazione ³.

Scopo dello studio è riportare l'esperienza multicentrica degli Autori sul trattamento delle pseudoartrosi infette di tibia nei casi in cui è stata utilizzata la tecnica di Ilizarov come procedura isolata o associata all'utilizzo di biovetri.

Metodi

Un totale di 26 pazienti affetti da pseudoartrosi settica di tibia sono stati trattati tra Aprile 2009 e Dicembre 2014. I pazienti sono stati trattati dallo stesso chirurgo operatore (D.A.), beneficiando di un approccio multi-disciplinare composto da un team specializzato di ortopedici, chirurghi plastici, radiologi, infettivologi, infermieri specializzati e fisioterapisti. Sono stati presi in considerazione i seguenti parametri clinico-radiografici: sesso, lato affetto, età, assunzione di alcol, fumo o farmaci, livello di gravità secondo la classificazione di Cierny-Mader ¹⁰, classificazione di Gu-

stilo ¹¹, precedenti procedure chirurgiche, tempo intercorso tra il trauma e l'inizio della tecnica di Ilizarov, follow-up medio, tempo di consolidazione, complicanze del trattamento.

Tecnica chirurgica

La tecnica di Ilizarov è stata applicata subito dopo la rimozione dei mezzi di sintesi precedentemente impiantati. Tutti i campioni di osso prelevato dal focolaio di pseudoartrosi, i tessuti molli ed i mezzi di sintesi stessi sono stati inviati in laboratorio per l'esame istologico e microbiologico. Sono sempre stati eseguiti fresatura e debridement del canale midollare, ai quali è seguita l'applicazione del fissatore circolare con fili transossei e pins, per evitare ulteriori danni ai tessuti molli, cercando inoltre di evitare o almeno minimizzare la deformità in equinismo. Infine è stato eseguito un'osteotomia a livello della metafisi tibiale, punto di partenza del trasporto osseo.

I deficit ossei residui sono stati colmati con l'utilizzo di materiale in biovetro attivo S53P4 (BonAlive® BioMaterials LTD). Quando è stato necessario ricorrere a interventi di chirurgia plastica ricostruttiva, queste sono state effettuate nella stessa seduta operatoria.

Controlli post-operatori

Nel trattamento post-operatorio si è subito concesso il carico graduale con ausilio di stampelle. La terapia antibiotica è stata impostata in base alla sensibilità rilevata dai risultati istologici e microbiologici. È stato sempre eseguito un controllo radiografico a 7 giorni per valutare la completezza del taglio osteotomico eseguito e dare inizio al trasporto osseo.

Tutti i pazienti al termine del trattamento sono stati valutati periodicamente dal punto di vista clinico e radiografico utilizzando i criteri dell'Associazione per lo Studio e l'Applicazione del Metodo di Ilizarov (ASAMI) ¹² e dell'*American Orthopaedic Foot and Ankle Score* (AOFAS) ¹³.

Risultati

Dei 26 pazienti trattati, 20 (76,9%) erano di sesso maschile e 6 (23,1%) di sesso femminile. Il lato interessato era il sinistro in 14 casi (53,8%) e il destro in 12 (46,2%). L'età media al momento dell'inizio del trattamento era di $51,1 \pm 15,3$ (range 18-78). Sette pazienti (26,9%) erano fumatori, 2 (7,7%) facevano abuso di alcool.

La sede della pseudoartrosi settica era al livello del segmento prossimale in 5 tibie (19,2%), intermedio in 10 (38,5%), distale in 11 (42,3%). Secondo la classificazione di Cerny e Mader ¹⁰ tutti avevano un'infezione diffusa (tipo 4), di cui 16 (61,5%) con host di tipo A e 10 (38,5%) di tipo B. Tra i mezzi di sintesi rimossi prima dell'applicazione del

Tabella I. Risultati secondo l'ASAMI Scoring System – Parte ossea.

	Descrizione	Pazienti
Eccellente	Consolidazione, assenza di infezione, deformità < 7°, eterometria arti inferiori < 2,5 cm	10 (38,5%)
Buono	Consolidazione + due criteri tra: assenza di infezione, deformità < 7°, eterometria arti inferiori < 2,5 cm	12 (46,1%)
Discreto	Consolidazione + un criterio tra: assenza di infezione, deformità < 7°, eterometria arti inferiori < 2,5 cm	4 (15,4%)
Scarso	Mancata consolidazione o rifrattura o consolidazione + deformità > 7° + eterometria arti inferiori > 2,5 cm	0

Tabella II. Risultati secondo l'ASAMI Scoring System – Parte funzionale.

	Descrizione	Pazienti
Eccellente	Attivo, no zoppia, minima rigidità (deficit di estensione < 15°, deficit di dorsiflessione della caviglia < 15°), riflessi presenti, assenza di dolore	16 (61,5%)
Buono	Attivo + uno o due criteri tra: zoppia, rigidità, iporeflessia, dolore	9 (34,6%)
Discreto	Attivo + tre o quattro criteri tra: zoppia, rigidità, iporeflessia, dolore	1 (3,9%)
Scarso	Inattivo (difficoltà ad eseguire le normali attività giornaliere)	0
Fallimento	Amputazione	0

fissatore esterno di Ilizarov si distinguevano: 11 placche (42,3%), 7 chiodi endomidollari (26,9%), 8 fissatori esterni (30,8%). Sette casi (26,9%) erano esiti di fratture esposte, classificabili secondo Gustilo-Anderson ¹¹ in 3A in 4 casi (15,4%) e 3B in 3 (11,5%). Il tempo medio intercorso tra il trauma iniziale e l'applicazione del fissatore esterno di Ilizarov era di $26 \pm 13,7$ settimane (range 9-65). In 7 pazienti (26,9%) è stato necessario utilizzare il vetro bioattivo S53P4 per colmare il gap osseo residuo.

Il follow-up medio è stato di $113 \pm 38,8$ settimane (range 36-171). I risultati clinici e radiografici secondo l'ASAMI Scoring System inerenti la parte ossea sono stati: eccellenti in 10 casi (38,5%), buoni in 12 (46,1%), discreti in 4 (15,4%) (Tab. I). Secondo la parte funzionale dell'ASAMI Scoring System i risultati sono stati: eccellenti in 16 casi (61,5%), buoni in 9 (34,6%), discreti in 1 (3,9%) (Tab. II).

Il punteggio medio totale secondo l'AOFAS è stato di $85,5 \pm 6,2$ (range 70-95), tra i quali $37,5 \pm 2,5$ (range 31-40) inerenti il criterio Dolore, $38,4 \pm 3,8$ (31-45) inerenti il criterio Funzione, $9,6 \pm 0,6$ (8-10) inerenti il criterio Allineamento (Tab. III).

Le complicanze riscontrate sono state: 3 (11,5%) casi di infezione dei pin del fissatore esterno, 1 (3,9%) rottura del filo di Kirschner e 2 (7,7%) rotture di viti.

Discussione

Le pseudoartrosi settiche di tibia rappresentano un problema non soltanto di natura ortopedica e richiedono un approccio diagnostico-terapeutico pluridisciplinare. La dia-

gnosi di pseudoartrosi infetta può essere fatta in assenza di segni di consolidazione dopo circa 6-8 mesi dalla frattura ed in presenza di segni di infezione locale ¹⁴. A tal proposito è indispensabile la ricerca di elementi clinici, laboratoristici e studi di imaging, che richiedono la contemporanea partecipazione di diverse figure mediche, quali ortopedici, chirurghi plastici, infettivologi, internisti, microbiologi. La clinica si basa su un'attenta valutazione dell'integrità della cute e dei tessuti molli, della stabilità dell'osso e dello stato neurovascolare dell'arto. Gli indici laboratoristici sono di solito aspecifici e non consentono di acquisire informazioni riguardo la severità dell'infezione. I più utilizzati sono VES e PCR, elevati nella maggior parte dei casi di infezione ossea. Gli esami strumentali, quali radiografie tradizionali, TC, risonanza magnetica e scintigrafia ossea, sono di ausilio alla diagnosi ed alla eventuale pianificazione chirurgica, ma sono anch'essi aspecifici e non consentono di confermare o escludere con assoluta certezza la presenza di un processo infettivo osseo. Il gold-standard diagnostico è rappresentato dalla biopsia per l'esame istologico e microbiologico dell'osso

Tabella III. Risultati secondo i criteri dell'AOFAS.

Criterio	Punteggi medi (range)
Dolore	$37,5 \pm 2,5$ (31-40)
Funzione	$38,4 \pm 3,8$ (31-45)
Allineamento	$9,6 \pm 0,6$ (8-10)
AOFAS totale	$85,5 \pm 6,2$ (70-95)

infetto. La diagnosi di certezza è comunque possibile solo quando vi sia una lesione aperta con secrezione purulenta comunicante con l'osso o dopo l'esplorazione chirurgica e l'isolamento colturale di un germe responsabile ¹⁵.

Una volta effettuata un'accurata diagnosi, diventa prioritario valutare l'estensione dell'infezione e successivamente programmare un trattamento idoneo al caso in questione. In questo studio si è preso come riferimento la classificazione di Cierny-Mader ¹⁰, che valuta l'estensione dell'infezione ossea e la risposta sistemica del paziente alla stessa. Nel nostro studio tutti i pazienti hanno riscontrato un'infezione diffusa, Cierny-Mader tipo 4, di cui il 40% con host tipo B, cioè con una parziale compromissione dell'immunità e prognosi meno favorevole.

Il trattamento è sia medico, tramite l'utilizzo di antibiotici a largo spettro stabiliti dagli infettivologi, che chirurgico, tramite resezione dell'osso necrotico infetto e successiva stabilizzazione tibiale. Tali procedure non sono scevre da complicanze, quali deviazioni assiali, eterometrie, rigidità articolare, osteoporosi da disuso, deficit neurovascolari e atrofia dei tessuti molli ¹⁶.

In questo studio è stata utilizzata come metodica di trattamento la tecnica di Ilizarov, ampiamente diffusa nel Regno Unito da oltre 15 anni. La metodica fu ideata da Gravit Ilizarov presso Kurgan in Russia negli anni Cinquanta, ma divenne nota soltanto dopo il trattamento di una osteomielite di tibia di un saltatore olimpico russo¹. L'apparato di Ilizarov è un sistema di fissazione esterna circolare che, dopo le resezioni ossee, consente contemporaneamente il trasporto osseo, la correzione delle deviazioni assiali e rotatorie e la copertura delle parti molli ⁷. La sua azione è fondamentale quando ci troviamo di fronte a gravi perdite di sostanza, come quelle ottenute dopo la pulizia chirurgica in una pseudoartrosi settica di tibia ¹⁷.

Il principio di trattamento si basa sul concetto che la sezione di un osso lungo permette, tramite una continua distrazione delle due parti interrotte, la formazione di un nuovo tessuto osseo, detto "rigenerato" (Fig. 1). Questo prende origine sia dal periostio sia dalla circolazione diafisaria endostale mantenuta intatta ^{18 19}. Per quanto riguarda la tibia è preferibile eseguire l'osteotomia a livello della metafisi prossimale o distale, che hanno una vascolarizzazione maggiore rispetto alla diafisi ²⁰.

I vantaggi della metodica consistono dunque nell'unicità dell'atto chirurgico, in una ridotta invasività, nella possibilità di una contemporanea copertura cutanea, nella correzione di eventuali dismetrie e deformità e nella concessione immediata del carico ⁸. Quest'ultima caratteristica rappresenta un punto chiave della metodica, soprattutto per il recupero funzionale precoce del paziente e per la prevenzione di complicanze tromboemboliche, temibili soprattutto negli anziani con comorbidità associate ²¹.

L'efficacia della tecnica di Ilizarov è stata dimostrata dal presente studio e da altri della letteratura internazionale ^{7 22-26}, riportando consolidazione ottimale, controllo del dolore e rapida ripresa delle comuni attività giornaliere in oltre il 90% dei casi (Tabb. IV, V). Soltanto un paziente non è riuscito a riprendere la propria attività lavorativa, ottenendo risultati funzionali poco soddisfacenti con persistenti zoppia e rigidità dell'articolazione della caviglia.

Alcuni Autori che utilizzano frequentemente la tecnica di Ilizarov sostengono che un'infezione secondaria dell'osso rigenerato è improbabile ²⁷. In questo studio non è stato riportato alcun caso di recidiva del processo settico. Le complicanze della tecnica comprendono una tollerabilità del paziente non sempre buona a causa dei lunghi tempi di mantenimento del fissatore, frequenti irritazioni o infezioni superficiali dei fili, rottura dei fili o delle viti, edemi frequenti, limitazioni articolari ²⁸. In questo studio sono state riscontrate complicanze minori nel 20% dei casi, rappresentate da infezioni superficiali dei fili e rottura di fili o viti. Queste non sono considerate complicanze di rilievo, bensì fattori intrinseci della metodica, in quanto non richiedono mai interventi chirurgici per la loro risoluzione, essendo possibili rimozioni o sostituzioni dei fili o pulizie chirurgiche circoscritte.

I gap e le cavità ossee che conseguono alle resezioni chirurgiche non sempre vengono interamente colmate dall'esclusivo trattamento con la metodica di Ilizarov, ma necessitano di un riempimento con sostituti d'osso o spaziatori antibiotati ²⁹. Nel 30% circa dei pazienti di questo studio, per riempire i gap ossei residui, è stato necessario impiantare granuli di vetro bioattivo S53P4 (BonAlive®). Questi stimolano l'attività ossea e inducono il reclutamento e la differenziazione degli osteoblasti al fine di produrre nuovo osseo nella cavità in cui sono impiantati; al tempo stesso possiedono la capacità di inibizione della proliferazione batterica ³⁰, poiché determinano un aumento del pH e della pressione osmotica, riducendo i problemi di antibiotico-resistenza ⁹. I granuli di vetro bioattivo sono stati utilizzati con successo per oltre un decennio per riempire le cavità ossee dopo l'asportazione di tumori ossei e nel trattamento di fratture. È stato clinicamente provato che la loro resistenza a lungo termine è equivalente a quella dell'osso autogeno ^{9 30}. Le complicanze di questo presidio riportate in letteratura sono esigue: la più frequente è la perdita di liquido sieroso nel 2,5% dei casi, presente in particolar modo in quelle ferite con difficoltà di chiusura ^{28 29}.

In conclusione, il trattamento chirurgico delle pseudoartrosi infette di tibia consiste in diverse fasi: controllo dell'infezione locale, resezione del tessuto osso necrotico e stabilizzazione con strumenti biomeccanici o biologici. La metodica di Ilizarov rappresenta una valida tecnica al fine di favorire la rigenerazione del tessuto osseo. La procedura è di semplice esecuzione, consente un carico immediato

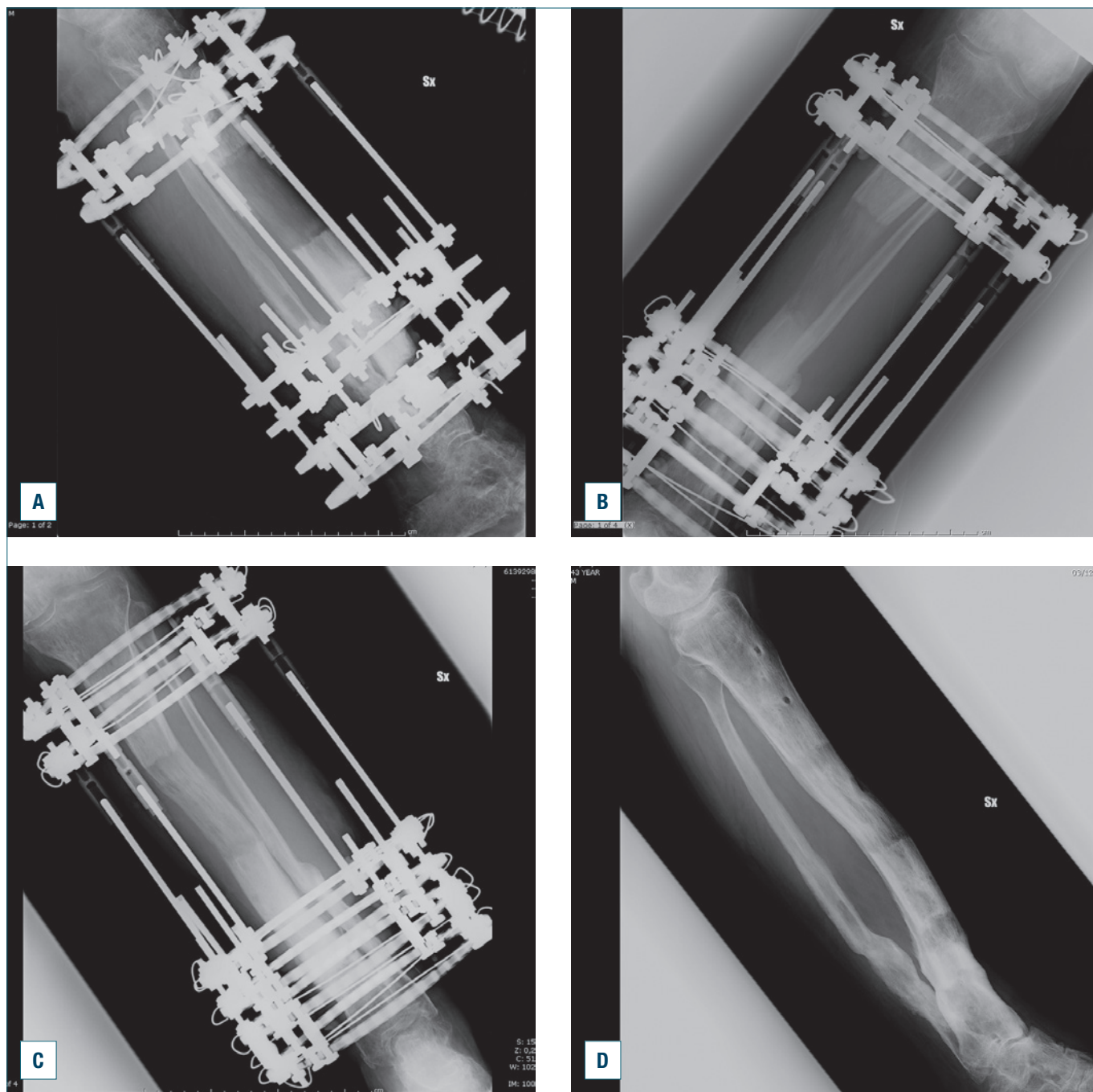


Figura 1. Maschio, 42 anni. Pseudoartrosi settica terzo medio gamba sinistra. A) Resezione ossea e applicazione F.E. Circolare; B) Rigenerato ad un mese; C) Controllo radiografico a 5 mesi; Controllo radiografico a 2 anni.

ed una breve degenza ospedaliera, ma va eseguita da un chirurgo e da un team esperto in trattamento di infezioni ossee, impostando un accurato programma di follow-up post-operatorio. Per colmare i gap ossei di dimensioni maggiori è possibile associare alla tecnica di Ilizarov, l'uti-

lizzo del vetro bioattivo S53P4, che rappresenta un sostituto d'osso con proprietà antibatteriche e osteoinduttive. Tale presidio dà inoltre un potenziale vantaggio economico, in termine di riduzione dei costi, in quanto evita l'esecuzione di ulteriori interventi chirurgici.

Tabella IV. Confronto dei risultati di diversi studi secondo l'ASAMI Scoring System (parte ossea).

Autore	Pazienti	Tipo di F.E.	Risultati eccellenti (%)	Risultati buoni (%)	Risultati discreti (%)	Risultati scarsi (%)
Presente studio	26	Ilizarov	38,5	46,1	3,9	0
Rohilla et al. ²²	35	Ilizarov	60	34,3	0	5,7
Maini et al. ²³	30	Ilizarov	70	10	0	20
Chaddha et al. ²⁴	25	Ilizarov	52	4	0	44
Yin et al. ²⁵	66	Ilizarov	67	23	7	3
Patil et al. ⁷	78	Ilizarov	41	34	10	15
Farmanullah et al. ²⁶	58	Ilizarov	57	21	14	8

Tabella V. Confronto dei risultati di diversi studi secondo l'ASAMI Scoring System (parte funzionale).

Autore	Pazienti	Tipo di F.E.	Risultati eccellenti (%)	Risultati buoni (%)	Risultati discreti (%)	Risultati scarsi (%)	Fallimenti
Presente studio	26	Ilizarov	61,5	34,6	3,9	0	0
Rohilla et al. ²²	35	Ilizarov	45,7	48,5	2,9	0	2,9
Maini et al. ²³	30	Ilizarov	27	40	10	23	0
Chaddha et al. ²⁴	25	Ilizarov	24	36	16	36	0
Yin et al. ²⁵	66	Ilizarov	40	43	17	0	0
Patil et al. ⁷	78	Ilizarov	41	41	6	6	6
Farmanullah et al. ²⁶	58	Ilizarov	57	31	7	5	0

Bibliografia

- Shahid M, Hussain A, Bridgeman P, et al. *Clinical outcomes of the Ilizarov method after an infected tibial non union*. Arch Trauma Res 2013;2:71-5.
- Lakhani A, Singh D, Singh R. *Outcome of rail fixator system in reconstructing bone gap*. Indian J Orthop 2014;48:612-6.
- Shortt NL, Keenan GF, Muir AY, et al. *The use of a nerve stimulator to allow safe placement of Ilizarov wires*. Oper Orthop Traumatol 2006;18:364-76.
- Wani N, Baba A, Kangoo K, et al. *Role of early Ilizarov ring fixator in the definitive management of type II, IIIA and IIIB open tibial shaft fractures*. Int Orthop 2011;35:915-23.
- Ajmera A, Verma A, Agrawal M, et al. *Outcome of limb reconstruction system in open tibial diaphyseal fractures*. Indian J Orthop 2015;49:429-35.
- Megas P, Saridis A, Kouzelis A, et al. *The treatment of infected nonunion of the tibia following intramedullary nailing by the Ilizarov method*. Injury 2010;41:294-9.
- Patil S, Montgomery R. *Management of complex tibial and femoral nonunion using the Ilizarov technique, and its cost implications*. J Bone Joint Surg Br 2006;88:928-32.
- Madhusudhan TR, Ramesh B, Manjunath K, et al. *Outcomes of Ilizarov ring fixation in recalcitrant infected tibial non-unions - a prospective study*. J Trauma Manag Outcomes 2008;2:6.
- Lindfors N, Geurts J, Drago L, et al. *Antibacterial bioactive glass, S53P4, for chronic bone infections - a multinational study*. Adv Exp Med Biol 2017;971:81-92.
- Cierny G, III, Mader JT, Penninck JJ. *A clinical staging system for adult osteomyelitis*. Clin Orthop Relat Res 2003;414:7-24.
- Gustilo RB, Anderson JT. *Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses*. J Bone Joint Surg Am 1976;58:453-8.
- Paley D, Catagni MA, Argnani F, et al. *Ilizarov treatment of tibial nonunions with bone loss*. Clin Orthop Relat Res 1989;146-65.
- Foot and ankle outcomes*. Available from: <http://eorif.com/AnkleFoot/AnkleFoot%20Outcms.html> Last accessed Sep 7th 2012 at 1801hrs.
- Rodriguez-Merchan EC, Forriol F. *Nonunion: general and experimental data*. Clin Orthop Relat Res 2004;418:4-12.
- Schmitt SK. *Osteomyelitis*. Infect Dis Clin North Am 2017;31:325-38.

- ¹⁶ Baruah RK. *Ilizarov methodology for infected non union of the tibia: classic circular transfixion wire assembly vs. hybrid assembly*. Indian J Orthop 2007;41:198-203.
- ¹⁷ Drózdzi M, Rak S, Bartosz P, et al. *Results of the treatment of infected nonunions of the lower limbs using the Ilizarov method*. Ortop Traumatol Rehabil 2017;19:111-25.
- ¹⁸ Ilizarov GA. *The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: part II: the influence of the rate and frequency of distraction*. Clin Orthop Relat Res 1989;239:263-85.
- ¹⁹ Papakostidis C, Bhandari M, Giannoudis PV. *Distraction osteogenesis in the treatment of long bone defects of the lower limbs: effectiveness, complications and clinical results: a systematic review and meta-analysis*. Bone Joint J 2013;95-B:1673-80.
- ²⁰ Xu K, Fu X, Li YM, et al. *A treatment for large defects of the tibia caused by infected nonunion: Ilizarov method with bone segment extension*. Ir J Med Sci 2014;183:423-28.
- ²¹ Higgins TF, Klatt JB, Beals TC. *Lower Extremity Assessment Project (LEAP) - the best available evidence on limb-threatening lower extremity trauma*. Orthop Clin North Am 2010;41:233-9.
- ²² Rohilla R, Siwach K, Devgan A, et al. *Outcome of distraction osteogenesis by ring fixator in infected, large bone defects of tibia*. J Clin Orthop Trauma 2016;7:201-9.
- ²³ Maini L, Chaddha M, Vishwanath J, et al. *The Ilizarov method in infected non union of fractures*. Injury 2000;31:509-17.
- ²⁴ Chaddha M, Gulati D, Singh AP, et al. *Management of massive posttraumatic bone defects in the lower limb with the Ilizarov technique*. Acta Orthop Belg 2010;76:811-20.
- ²⁵ Yin P, Zhang Q, Mao Z, et al. *The treatment of infected tibial nonunion by bone transport using the Ilizarov external fixator and a systematic review of infected tibial nonunion treated by Ilizarov methods*. Acta Orthop Belg 2014;80:426-35.
- ²⁶ Farmanullah, Khan MS, Awais SM. *Evaluation of management of tibial nonunion defect with Ilizarov fixator*. J Ayub Med Coll Abbottabad 2007;19:34-6.
- ²⁷ Sadek AF, Laklok MA, Fouly EH, et al. *Two stage reconstruction versus bone transport in management of resistant infected tibial diaphyseal nonunion with a gap*. Arch Orthop Trauma Surg 2016;136:1233-41.
- ²⁸ Romano CL, Logoluso N, Meani E, et al. *A comparative study of the use of bioactive glass S53P4 and antibiotic-loaded calcium-based bone substitutes in the treatment of chronic osteomyelitis*. Bone Joint J 2014;96-B:845-50.
- ²⁹ Drago L, Romano D, De Vecchi E, et al. *Bioactive glass BAG-S53P4 for the adjunctive treatment of chronic osteomyelitis of the long bone: an in vitro and prospective clinical study*. BMC Infect Dis 2013;10:584.
- ³⁰ Drago L, De Vecchi E, Bortolin M, et al. *Antimicrobial activity and resistance selection of different bioglass S53P4 formulations against multidrug resistance strains*. Future Microbiol 2015;10:1293-9.

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

Luca Cavagnaro¹ (foto)Giorgio Burastero²Giuliana Carrega²Francesco Chiarlone¹Carlo Salomone²Lamberto Felli¹

¹ Clinica Ortopedica, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino IST; ² Malattie Infettive e Ortopedia Settica, ASL 2 Liguria, Ospedale S. M. Misericordia, Albenga, SV

Indirizzo per la corrispondenza:**Luca Cavagnaro**

Clinica Ortopedica, IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, IST, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro

largo Rosanna Benzi, 10
16132 Genova

E-mail: cavagnaro.luca@libero.it

L'utilizzo di steli femorali non cementati di primo impianto nella revisione settica *two-stage* di anca: indicazioni e risultati

Primary cementless stem in two-stage hip revision surgery: indications and results

Riassunto

Introduzione. L'obiettivo del lavoro è valutare i risultati di pazienti trattati per infezione periprotetica (IPP) con tecnica *two-stage* in cui la revisione femorale è stata eseguita con uno stelo non cementato di primo impianto.

Metodi. Sessantanove pazienti sono stati rivalutati ad un follow-up medio di 32,9 mesi. Sono stati raccolti i principali dati demografici, chirurgici, clinici e radiografici. In 26 pazienti è stata eseguita una finestra corticale per la rimozione dello stelo precedente.

Risultati. È stato osservato un miglioramento significativo sia del HHS che del OHS. Tre pazienti hanno riferito dolore di coscia. Le complicanze osservate durante il periodo di follow-up sono state una subsidenza dello stelo protesico maggiore di 2 mm e 2 lussazioni postoperatorie. Tre pazienti hanno subito una nuova revisione: 1 revisione di cotile, 1 revisione completa per recidiva settica e 1 revisione di stelo per malposizionamento in varo. La sopravvivenza globale dello stelo è risultata 97,2%. Non sono state rilevate differenze significative nei parametri valutati tra i pazienti con e senza finestra femorale.

Conclusioni. La revisione con stelo femorale non cementato di primo impianto è una valida opzione in alcuni pazienti affetti da IPP in trattamento con tecnica *two-stage*. La selezione dei pazienti è fondamentale per la buona riuscita dell'intervento. L'esecuzione della finestra femorale non inficia l'outcome ed il tasso di sopravvivenza dell'impianto.

Parole chiave: revisione, *two-stage*, infezione periprotetica, stelo non cementato, artroprotesi d'anca

Summary

Introduction. The aim of our work is to evaluate results obtained from a cohort of patients affected by Periprosthetic Joint Infection (PJI) and treated with a primary cementless stem in a *two-stage* technique framework.

Methods. Sixty-nine patients were retrospectively evaluated at a mean follow-up of 32,9 months. Main demographic, surgical, clinical and radiological data were recorded. A femoral window for stem removal was performed in 26 patients.

Results. A statistically significant improvement was observed in both HHS and OHS. Three patients reported thigh pain. One subsidence (> 2 mm), 2 postoperative dislocations, 1 cup revision, 1 implant revision for septic failure and 1 stem revision for varus position were recorded with an overall stem survival of 97,2%. No significant differences were observed between patients with or without femoral window.

Conclusions. Femoral stem revision with primary cementless stem is a viable option in selected patients undergoing *two-stage* hip revision surgery. The correct indication is a cornerstone of this technique. If needed, femoral cortical window does not affect the final outcome.

Key words: hip revision, *two-stage*, periprosthetic joint infection, cementless stem, total hip arthroplasty

Introduzione

L'intervento di sostituzione totale dell'anca (THR) è in continua crescita come dimostrato dai diversi registri nazionali ¹⁻³. Sempre più soggetti giovani (< 55 anni) si sottopongono annualmente alla protesizzazione completa dell'anca ⁴; inoltre l'aumento del numero di soggetti anziani in buona salute e con alte richieste funzionali contribuisce all'incremento di tale procedura. Parallelamente si assiste ad una progressiva crescita di interventi di revisione protesica che rappresentano una vera e propria sfida per il chirurgo ortopedico ⁵. Tra le principali cause troviamo le infezioni che incidono per circa il 17,5% ¹ sul numero globale di impianti revisionati. Recentemente, è stato dimostrato come l'infezione periprotetica (IPP) sia sempre più comune e sia una frequente causa di revisioni multiple con conseguente peggioramento della qualità della vita del paziente e di ulteriori costi per la società ³.

Nell'affrontare un intervento di revisione protesica di anca è necessario prestare estrema attenzione sia al versante acetabolare che a quello femorale. Per quanto riguarda quest'ultimo capitolo, l'obiettivo è il raggiungimento di un'adeguata stabilità primaria mediante l'impianto di uno stelo che ottenga una fissazione "più prossimale possibile ma distale quanto basta" ⁶. Questo, con il fine di preservare patrimonio osseo diafisario, sottoporre ad un carico efficace la porzione prossimale del femore in modo da ripristinare il *bone stock* in tale sede e garantire successive possibilità terapeutiche in caso di revisioni future. In quest'ottica, la revisione con steli di primo impianto può rappresentare una valida alternativa a patto di rispettare alcuni principi tra cui una attenta pianificazione preoperatoria e una corretta selezione del paziente.

L'utilizzo di steli primari in quadri di revisione non è un concetto nuovo. I primi tentativi non ebbero però grande fortuna con un tasso di mobilizzazione asettica del 44% a 4,5 anni ⁷. La conseguenza fu uno spostamento verso gli steli cementati che dimostrarono, anch'essi, inaccettabili tassi di fallimento ⁸⁻¹⁰. Incoraggiati dai buoni risultati degli impianti non cementati nella protesica di primo impianto, alcuni autori iniziarono ad intraprendere la strada di steli non cementati con ancoraggio distale che confermarono ottimi risultati a medio e lungo termine ¹¹⁻¹⁵. Solo recentemente sono stati riportati buoni risultati con steli non cementati di primo impianto ma la maggior parte delle casistiche si presenta estremamente eterogenea e focalizzata principalmente su quadri di mobilizzazione asettica.

L'obiettivo di questo lavoro è valutare criticamente i risultati clinici e radiografici a medio termine derivanti da una coorte di pazienti trattati per IPP con tecnica *two-stage* in cui la revisione della componente femorale è stata eseguita con uno stelo femorale non cementato di primo impianto. In particolare, lo scopo di questa analisi è 1) valutare la

fattibilità dell'utilizzo di steli primari non cementati in quadri di revisione *two-stage* di anca, 2) definire un sottogruppo di pazienti affetti da IPP che possano beneficiare dell'impianto di steli primari e 3) valutare se la tecnica della finestra corticale possa influenzare i risultati in questo gruppo di pazienti.

Metodi

Sono stati analizzati i dati clinici e radiografici di una coorte di 71 pazienti (71 anche) affetti da IPP trattati con tecnica *two-stage* dal 2010 al 2016 in cui è stato utilizzato uno stelo femorale non cementato primario al momento del reimpianto. A fine follow-up è stato possibile rivalutare 69 pazienti; 2 pazienti sono morti per cause non legate alla procedura chirurgica. Ciascun paziente ha fornito il proprio consenso informato prima della procedura chirurgica. Gli steli in questione sono lo stelo CLS Spotorno (Zimmer-Biomet, Warsaw, IN, USA) e lo stelo Wagner Conus (Zimmer-Biomet, Warsaw, IN, USA). Il primo è uno stelo retto e presenta una sezione trapezoidale con la possibilità di 3 diversi angoli cervico-diafisari (125°, 135° e 145°) al fine di potersi adattare a tutte le situazioni anatomiche. Il secondo è uno stelo conico con 2 possibilità di angolo cervico-diafisario (125° e 135°). Entrambi sono costituiti da una speciale lega di titanio (Protasul-64) che, anche grazie all'elevata rugosità di superficie permette una osteointegrazione su tutto l'ambito dello stelo. I criteri di inclusione furono: una diagnosi certa di infezione periprotetica secondo i criteri MSIS ¹⁶, la conclusione di una procedura *two-stage* con impianto di uno stelo primario non cementato ed un follow-up minimo di 6 mesi dalla chirurgia. Abbiamo escluso pazienti trattati con tecnica *one-stage*, mobilizzazioni asettiche e pazienti che non abbiano completato la procedura di revisione in 2 tempi. Per classificare le IPP è stato utilizzato il sistema proposto da Tsukayama et al. ¹⁷ Ogni paziente è stato valutato nel preoperatorio, durante la fase interstage per la valutazione dell'andamento del quadro settico, a 3,6 e 12 mesi dopo il reimpianto e successivamente annualmente. Sono stati registrati diversi dati demografici tra cui età, sesso, indice di massa corporea (BMI) e comorbidità rilevanti. Inoltre, gli isolamenti microbiologici pre e intraoperatori sono stati catalogati. Tra i dati chirurgici, per ogni paziente sono stati analizzati il tipo di stelo espantato, il numero di precedenti chirurgici, il grado di difetto osseo femorale secondo la classificazione di Paprosky et al. ¹⁸, l'utilizzo o meno dello spaziatore acetabolare ¹⁹, il tipo di spaziatore femorale usato (lungo vs corto), l'esecuzione di una finestra corticale per l'estrazione del precedente stelo, la sua relativa lunghezza e il tasso di consolidazione, il tempo chirurgico all'espanto e all'impianto, il tempo mendi della fase interstage e il tipo

di stelo e cotile utilizzato al momento del reimpianto. La valutazione clinica si è basata sul Harris Hip Score (HHS) e sull'Oxford Hip Score (OHS) registrati nel preoperatorio e a fine follow-up. In base al punteggio ottenuto dal HHS, i risultati sono stati classificati come eccellenti (≥ 90), buoni (89-80), moderati (79-70) e scarsi (< 70). L'eventuale dolore di coscia è stato anch'esso considerato. Per quanto concerne i parametri radiologici, sono stati presi in considerazione l'eventuale eterometria, la presenza di subsidence $>$ di 2 mm (calcolata come aumento della distanza tra l'apice del grande trocantere e la parte più laterale della spalla dello stelo tra l'immediato postoperatorio e l'ultima valutazione), segni di mobilizzazione o scollamento, la presenza di osteolisi in base alle zone di Gruen²⁰ (definite come nuove lesioni espansive radiotrasparenti non presenti nell'immediato postoperatorio), il posizionamento in varo o in valgo dello stelo (maggiore di 5 mm rispetto all'asse anatomico del femore) e la presenza di ipertrofia corticale o di calcificazioni eterotopiche secondo la classificazione di Brooker. Inoltre, è stato calcolato l'offset orizzontale del lato sano comparandolo con quello del lato trattato a fine procedura. Le radiografie sono state valutate indipendentemente da due chirurghi esperti (G.B. e C.S.). Le complicanze occorse durante entrambe le fasi

chirurgiche, la fase interstage ed il successivo follow-up sono state accuratamente valutate e registrate. I pazienti sono stati ulteriormente suddivisi in 2 gruppi a seconda della presenza o meno della finestra corticale in modo da valutare distintamente e confrontare i risultati.

Tecnica chirurgica e gestione postoperatoria

Tutti i pazienti sono stati operati mediante approccio posterolaterale all'anca. L'espanto protesico è stato effettuato in tutti i pazienti mediante la tecnica descritta nel nostro precedente lavoro¹⁹. In 26 pazienti è stata effettuata una finestra corticale laterale per la rimozione dello stelo protesico (Fig. 1). La fenestrazione è stata eseguita in tutti quei casi in cui la metodica di rimozione endofemorale del precedente stelo protesico non è andata a buon fine. In 51 casi abbiamo abbinato allo spaziatore femorale (Tecres S.p.A., Sommacampagna, Verona, Italy) uno spaziatore acetabolare custom-made in cemento antibiotato (Palacos® + G - Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Germany). In 38 casi lo spaziatore femorale presentava uno stelo corto, nei restanti 31 casi abbiamo optato per uno spaziatore a stelo lungo. La scelta del tipo di stelo definitivo da utilizzare si è basata su un accurato planning preoperatorio e sulla valutazione intraoperatoria del quadro chirurgico che

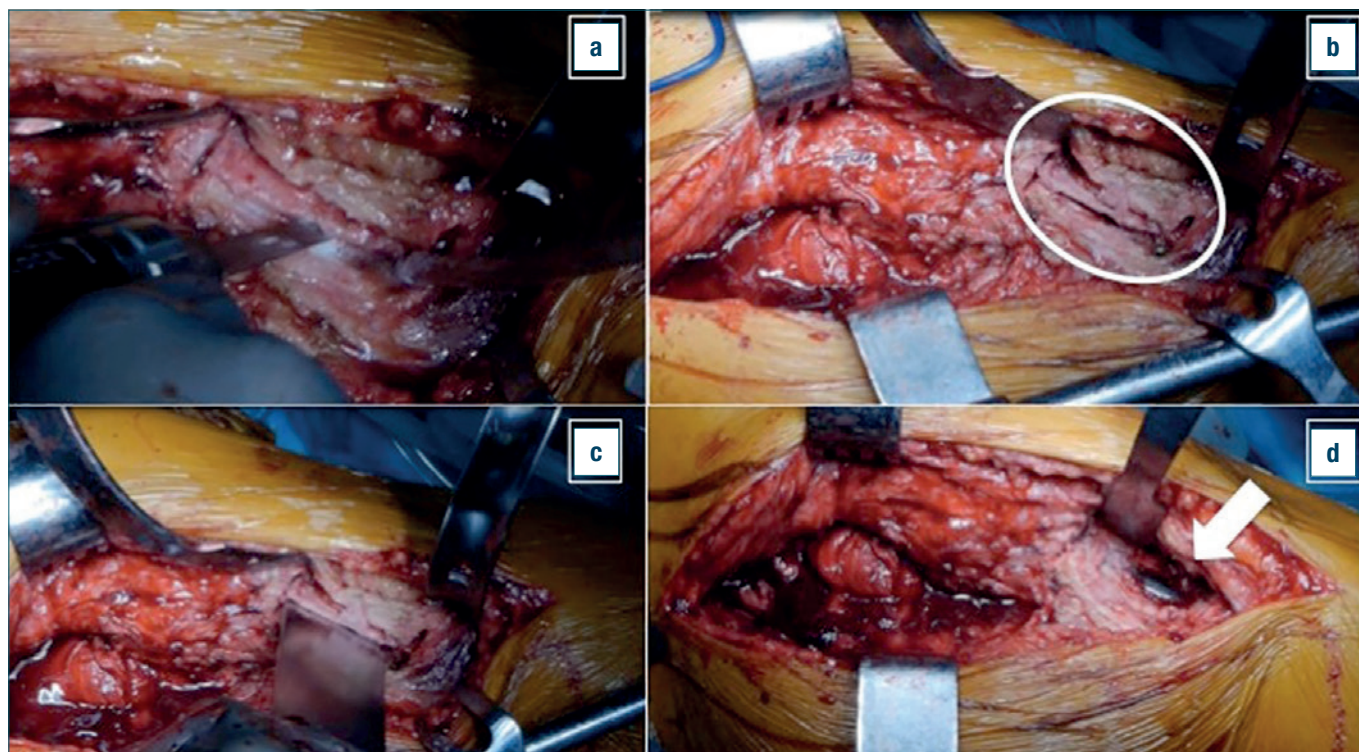


Figura 1. La figura dimostra come viene effettuata la finestra femorale. A) esecuzione della finestra mediante sega coltellare. B) L'ovale sottolinea la finestra femorale con il flap periostale mantenuto nella sua parte anteriore. C) L'osteotomo permette di sollevare la finestra corticale. D) La freccia bianca indica l'esposizione dello stelo sottostante.

può avvenire esclusivamente dopo la rimozione dello spaziatore e dopo un attento debridement. Al momento del reimpianto, sono stati effettuati di routine 6 campioni biopistici da inviare ad analisi colturale e 1 campione per l'analisi estemporanea mediante frozen section. In 18 dei 69 casi rivalutati è stato necessario utilizzare un cotile a doppia mobilità per prevenire instabilità o lussazioni postoperatorie. Un drenaggio è stato utilizzato fino al secondo giorno postoperatorio. I pazienti vengono mobilizzati in seconda giornata con avvio al carico parziale (50% del peso corporeo). La prevenzione antitromboembolica con eparina a basso peso molecolare e con calze elastocompressive viene proseguita fino al raggiungimento di un carico efficace. La terapia antibiotica viene proseguita in base ai dati infettivologici intra e postoperatori.

Analisi statistica

Le variabili continue sono state riportate come media $\pm$ deviazione standard e confrontate mediante il test t di Student per dati dipendenti ed indipendenti. Le variabili categoriche sono state espresse come numero di casi o percentuali. Per tutte le analisi, un valore di $p < 0,05$ è stato considerato come statisticamente significativo. Le associazioni sono state valutate statisticamente mediante il test di Fisher. La stima della sopravvivenza degli impianti

è stata effettuata mediante l'analisi di Kaplan-Meier. Il grado di concordanza inter-osservatore è stato calcolato con il coefficiente Kappa di Cohen.

Risultati

Tutti i pazienti sono stati classificati come affetti da infezioni tardive. I principali dati demografici e chirurgici sono riassunti in Tabella I. Le comorbidità erano distribuite come segue: 6 pazienti diabetici, 4 affetti da artrite reumatoide (di cui 2 diabetici), 4 pazienti affetti da dipendenza da droghe, 2 cardiopatici, 2 pazienti neoplastici, 2 pazienti con insufficienza renale cronica di cui 1 con sovrapposto lupus eritematoso sistemico. Quattordici pazienti furono classificati come fumatori (almeno 10 sigarette/die). Il follow-up medio era $32,9 \pm 21,8$ mesi. I dati microbiologici alla baseline sono riassunti nella Figura 2. Per quanto concerne i dati chirurgici, 2 pazienti erano portatori di uno stelo da revisione non cementato rappresentando quindi 2 casi di de-escalation (Fig. 3). Il tasso di consolidazione della finestra corticale è risultato del 100% al momento del reimpianto (Fig. 4) anche se in 5 casi abbiamo riportato una dislocazione del frammento ed in 16 casi una persistenza radiografica delle linee osteotomiche con stabilità intrao-

Tabella I. La tabella riassume i principali dati demografici e chirurgici della popolazione in studio.

Principali dati demografici e chirurgici	
Sesso	43M 26 F
Età media	$61,4 \pm 14,6$
BMI medio	$25 \pm 3,9$
Difetto osseo femorale (Paprosky)	Type I: 31 (44,9%) Type II: 35 (50,7%) Type IIIA: 3 (4,4%)
Tipo di stelo espantato	Standard non cementato: 59 (85,5%) Ministelo non cementato: 7 (10,1%) Standard cementato: 1 (1,5%) Stelo non cementato da revisione: 2 (2,9%)
N° medio di precedenti chirurgici	$2,6 \pm 0,9$
Lunghezza media della finestra corticale (cm)	$5,1 \pm 2,8$
Tempo medio 1° stage (min)	$105,9 \pm 32,4$
Tempo medio Interstage (sett.)	$14,9 \pm 4,4$
Tempo medio 2° stage (min)	$84,3 \pm 24,5$
Tipo di stelo finale	Stelo CLS: 63 (91,3%) Stelo Wagner Conus: 6 (8,7%)

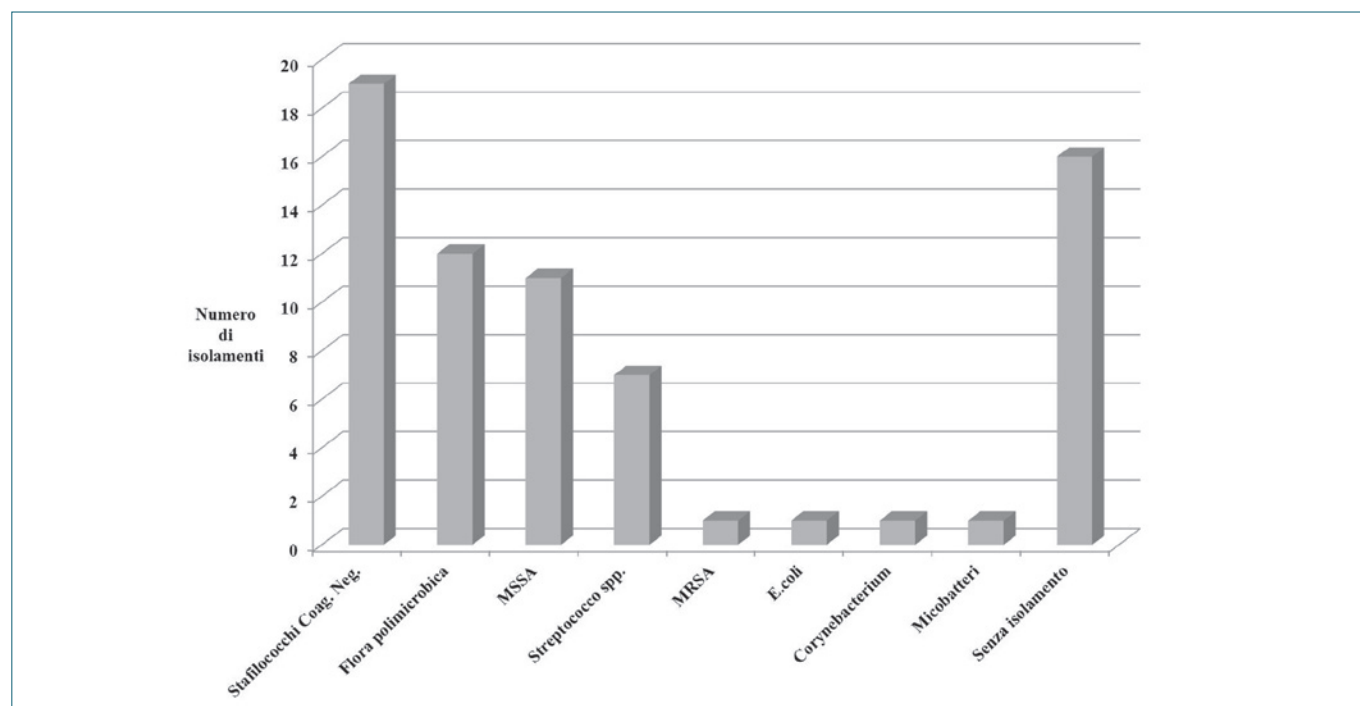


Figura 2. Il grafico dimostra gli isolamenti microbiologici e la loro distribuzione. MSSA: Stafilococco Aureo Meticillino Sensibile. MRSA: Stafilococco Aureo Meticillino Resistente.

peratoria del frammento corticale. In 6 pazienti con gravi difetti ossei sul versante acetabolare, lo stelo primario è stato abbinato ad un cotile custom made. Nei restanti casi è stato utilizzato il cotile *Trilogy Trabecular Acetabular System* (Zimmer-Biomet, Warsaw, IN, USA) abbinato o meno al sistema a doppia mobilità.

È stato osservato un miglioramento statisticamente significativo ($< 0,001$) sia del HHS che del OHS con un incremento del primo da $43,5 \pm 8,3$ nel preoperatorio a $91,2 \pm 4$ nel postoperatorio e del secondo da $24,4 \pm 3,2$ a $43,3 \pm 3,3$. Tutti i pazienti a parte 1 hanno riportato eccellenti o buoni risultati. Tre pazienti hanno riferito dolore di coscia a fine follow-up. Di questi, solo 1 apparteneva al gruppo in cui era stata effettuata la finestra corticale. Il follow-up radiologico non ha evidenziato alcuna mobilizzazione o scollamento degli impianti. Cinque pazienti hanno presentato ulteriori aree di osteolisi tutte in zona I di Gruen, Non è stata riportata alcuna ulteriore reazione di ipertrofia corticale mentre sono stati osservati 6 casi di ossificazioni eterotopiche di cui 4 di tipo I, 2 di tipo II e 1 di tipo III. L'eterometria radiologica media è stata di $1,6 \text{ mm} \pm 3,7$ con 1 paziente con subsidence $> 2 \text{ mm}$. Tre impianti vennero classificati come vari (di cui 1 era il paziente con subsidence); 1 come valgo. In solo 10 dei 69 casi rivalutati (14,5%) il nuovo stelo ha superato la punta del precedente

impianto femorale; in 59 casi la nuova componente femorale presentava una estensione distale uguale o minore rispetto al precedente stelo. L'offset orizzontale medio del lato sano fu di $53,9 \text{ mm} \pm 6,1$. Lo stesso parametro dell'anca affetta a fine trattamento fu di $76,1 \text{ mm} \pm 7,3$ con un mantenimento o una lateralizzazione dell'offset in tutti i pazienti. Non è stata registrata alcuna complicanza durante l'espanto mentre nella la fase interstage si sono verificate 3 lussazioni dello spacer, 1 frattura dello spacer femorale e 1 frattura del grande trocantere sintetizzata con cerchiaggio metallico. Focalizzandoci sulle complicanze al reimpianto, non è stata osservata alcuna frattura intraoperatoria mentre nel postoperatorio è stato necessario revisionare 1 stelo (Conus) dopo 5 giorni per un posizionamento eccessivamente varo sostituendolo con lo stesso tipo di stelo. Un altro paziente fu sottoposto a revisione di cotile una settimana dopo il reimpianto per un'eccessiva inclinazione dello stesso. Un paziente incorse in una lussazione ad 1 mese dal reimpianto e venne trattato con trattamento incruento con ottimo risultato mentre un altro paziente si presentò con un quadro di lussazione recidivante e venne rioperato con semplice sostituzione della testina e ottimo outcome a medio termine. Infine, abbiamo riportato 1 fallimento infettivologico in un paziente con IPP di origine fungina (*Candida tropicalis*). Non sono sta-

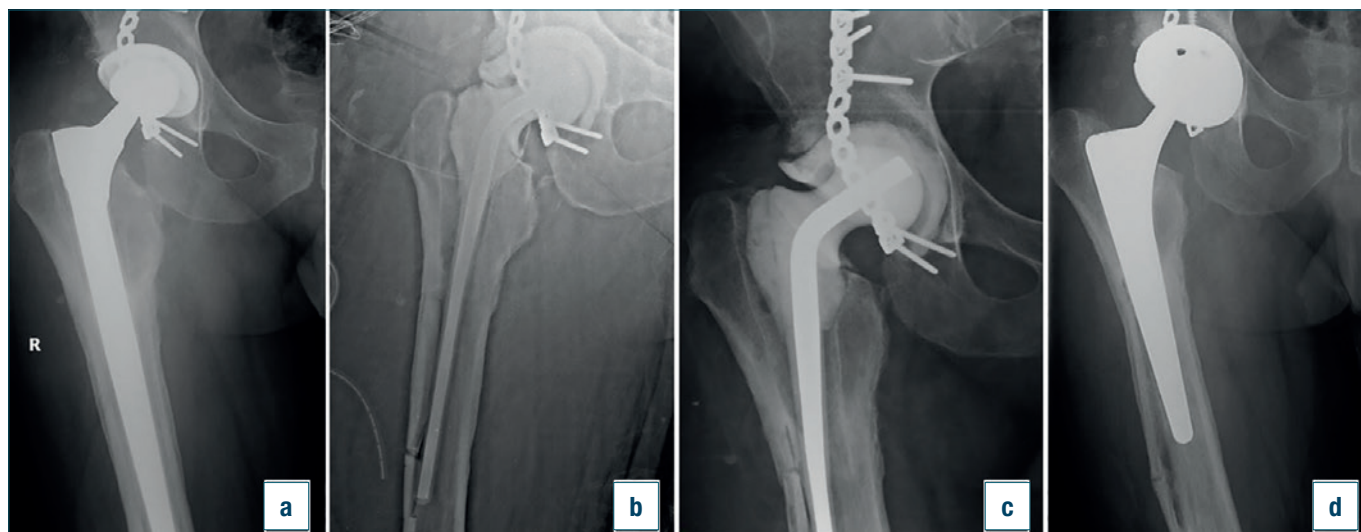


Figura 3. Analisi radiografica di un caso di de-escalation. Maschio di 36 anni con pregressa frattura acetabolare trattata con sintesi affetto da infezione periprotetica da *Stafilococco Aureo* Meticillino-sensibile. A) radiografia preoperatoria. B) Radiografia nell'immediato postoperatorio all'espianto con presenza di spaziatore femorale lungo, spaziatore acetabolare in sede e finestra corticale. C) Radiografia di controllo a 3 mesi. Si noti la buona guarigione della finestra femorale. D) Radiografia a 1 anno e 2 mesi di follow-up con la presenza di uno stelo CLS di primo impianto.

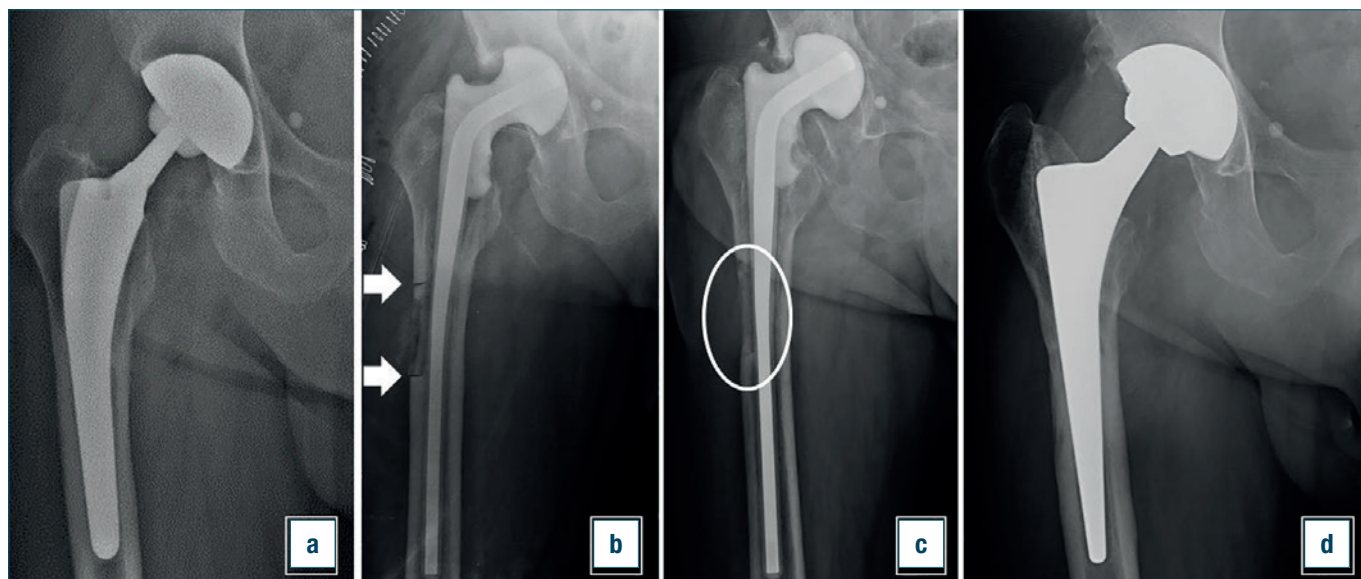


Figura 4. Follow-up radiografico di un paziente espantato mediante tecnica della finestra corticale. A) Radiografia preoperatoria. B) Controllo radiografico in AP subito dopo l'impianto dello spacer femorale. Le frecce bianche dimostrano le linee ostetomiche. C) Analisi a 4 mesi dall'impianto dello spaziatore con dimostrazione della buona guarigione della finestra corticale. D) Radiografia a 27 mesi di follow-up con presenza di stelo CLS ben posizionato ed evidente consolidazione della finestra femorale.

te registrate altre complicanze specifiche né generiche. Il tasso di complicanze globali legate al reimpianto si attesta quindi al 7,2% con una sopravvivenza dello stelo del 97,2% (2 revisioni della componente femorale di cui una per recidiva settica). La valutazione separata dei pazienti

con e senza finestra corticale dimostra come a fine follow-up i risultati siano pressoché sovrapponibili. Le principali differenze con i relativi dati di significatività sono riassunti in Tabella II. Come sottolineato dalla tabella, gli unici parametri che differiscono statisticamente tra i due gruppi sono il

tempo chirurgico all'espanto e quello al reimpianto. I valori di correlazione interosservatore per i parametri radiografici (subsidence, mobilizzazione, osteolisi, calcificazioni eterotopiche, ipertrofia corticale, malposizione dello stelo e eterometria) sono risultati di 0,95; 0,91; 0,83; 0,89; 0,96; 0,92 e 0,87 dimostrando una pressoché completa concordanza tra i chirurghi.

Discussione

È opinione diffusa che, in quadri di revisione di protesi d'anca, lo stelo femorale debba bypassare il difetto femorale di almeno il doppio del diametro corticale²¹ ma questo concetto non sembra trovare ampia conferma in letteratura. Inoltre, seguendo in maniera pedissequa questo principio, in alcuni casi si andrebbe incontro ad un over-treatment con ulteriore danno del patrimonio osseo femorale. Il nostro lavoro ha l'obiettivo di analizzare i dati ottenuti da una coorte di pazienti trattati per IPP con tecnica two-stage utilizzando uno stelo primario come stelo da revisione. Outcome secondari sono l'identificazione di caratteristiche preoperatorie che ci permettano di definire un paziente come candidabile a questo tipo di revisione e se l'utilizzo di una finestra corticale al momento dell'estrazione dello stelo possa inficiare questo tipo di approccio.

In base alla letteratura attualmente presente, il nostro lavoro è l'unico che descrive questo tipo di approccio in un gruppo omogeneo di pazienti affetti da IPP trattati con tecnica two-stage.

Nel 2014, Tetreault et al.²² pubblicarono i loro risultati ottenuti dalla più grande coorte di pazienti trattati con steli primari in quadri di revisione. Centoquarantaquattro pazienti sono stati rivalutati a 4 anni di follow-up al fine di definire la percentuale di revisioni (difetti femorali da Paprosky I a IIIA) che possano beneficiare di uno stelo di primo impianto. Cinquantaquattro erano revisioni settiche ma gli autori non hanno specificato il tipo di tecnica adottata. Nonostante gli ottimi dati clinici e il 96% di osteointegrazione dello stelo, il tasso di re-revisione della componente femorale fu del 9,8% con 5 fratture intraoperatorie, 3 postoperatorie e 8 lussazioni. Gli autori usarono steli primari nella metà dei pazienti trattati con questi difetti ossei e, in accordo con le nostre osservazioni, confermano come l'impianto utilizzato non debba necessariamente bypassare la punta del precedente stelo protesico.

Comparando i nostri dati con quelli presenti in letteratura sull'argomento possiamo confermare come i nostri risultati siano paragonabili e spesso migliori della media.

L'utilizzo di steli primari in revisione non è un concetto nuovo. Già nel 1987, Pierre Vives sviluppò l'idea della de-escalation che prevedeva la sostituzione di uno stelo lun-

Tabella II. La tabella riassume le principali differenze tra i 2 gruppi con le relative significatività statistiche. Come è possibile notare i due gruppi appaiono sostanzialmente omogenei. Non emergono sostanziali differenze nei principali outcomes clinici e radiografici tranne che per i tempi chirurgici. In grassetto sono evidenziate le differenze statisticamente significative.

	Senza finestra corticale	Con finestra corticale	Significatività statistica (P value)
Età media	60 ± 15,5	63 ± 13,1	P = 0,418
Difetto femorale	22 tipo I 18 tipo II 3 tipo 3A	8 tipo I 14 tipo II 4 tipo 3A	/
BMI medio	24,4 ± 2,7	24,7 ± 3,7	P = 0,669
Tempo medio all'espanto	96,2 ± 22,1	122,1 ± 40,1	P = < 0,05
Tempo medio al reimpianto	78,5 ± 24	94 ± 22,7	P = < 0,05
HHS postoperatorio medio	91,5 ± 4,2	90,7 ± 3,7	P = 0,382
OHS postoperatorio medio	43,6 ± 3,1	42,9 ± 3,6	P = 0,398
Dolore di coscia	2 pazienti	1 paziente	P = 1
Subsidence	/	1	P = 0,377
Steli vari	2	1	P = 1
Steli valghi	1	/	P = 1
Eterometria radiografica (mm)	1,3 ± 3,5	2,2 ± 4,1	P = 0,197
Tasso di complicanze al reimpianto	9,3%	3,8%	P = 0,643

go bloccato con uno primario²³. Nel 2012, Miletic et al.²⁴ riportarono i risultati a medio termine di questa tecnica. Quindici pazienti furono sottoposti a revisione di uno stelo bloccato lungo con uno stelo standard. In tutti i pazienti è stata eseguita una femorotomia per estrarre lo stelo. In base agli ottimi risultati clinici e di sopravvivenza dello stelo (100%), gli autori conclusero come questa tecnica possa essere considerata affidabile. Inoltre, come sottolineato anche dai nostri dati, l'esecuzione di fenestrature femorali non incide sulla buona riuscita dell'intervento.

Il problema della escalation iatrogena nella chirurgia di revisione è sottolineato anche da Pinaroli et al.²⁵. L'obiettivo degli autori era quello di identificare un sottogruppo di pazienti sottoposti a revisione protesica che potessero beneficiare di un impianto primario. I risultati si avvicinano di molto ai nostri e le conclusioni rispecchiano il nostro concetto di revisione e di selezione dei pazienti. Dei 41 pazienti inclusi però, solo 6 sono stati classificati come settici e 4 trattati con tecnica *two-stage* quindi le conclusioni che si possono trarre da questo sottogruppo di pazienti sono indubbiamente scarse.

Tauber e Kidron²⁷ furono i primi a sperimentare lo stelo CLS nella chirurgia di revisione. Gli autori impiantarono questo tipo di stelo in 24 pazienti (di cui 1 settico) con risultati a medio termine soddisfacenti (96% di sopravvivenza dello stelo) soprattutto quando il patrimonio osseo a livello trocanterico era mantenuto. Diversi autori con alterni risultati tentarono questo tipo di approccio utilizzando steli di primo impianto parzialmente rivestiti di idrossiapatite (HA). Nel 2006, Kelly et al.²⁸ riportarono i risultati di 33 revisioni (6 settiche) utilizzando uno stelo parzialmente rivestito di HA. Secondo gli autori, i principali parametri da considerare per l'impiego di uno stelo primario in revisione sono un buon bone stock metafisario a livello del piccolo trocantere e almeno 4 centimetri di interfaccia osso-protesi a livello diafisario. Seguendo questi parametri essi osservarono un'ottima osteointegrazione degli impianti a 60 mesi di follow-up con una sopravvivenza dello stelo del 91% (3 fallimenti settici). I nostri dati permettono di confermare la necessità di un buon tessuto osseo metafisario ma non concordano riguardo all'esigenza di un così ampio engagement diafisario come dimostrato dagli ottimi risultati ottenuti nei pazienti con osteotomia femorale. Due anni dopo Salemyr et al.²⁹ pubblicarono i dati di 62 revisioni asettiche con un altro stelo parzialmente rivestito. A dispetto del 95% di sopravvivenza dello stelo, gli autori osservarono risultati eccellenti o buoni solo nel 38,3% dei loro casi. Inoltre, riportarono un alto tasso di complicità locali con 13,3% di dolore di coscia e 19 steli con subsidence. Ultimamente, Khanuja et al.³⁰ revisionarono 19 pazienti, di cui 15 settici trattati con tecnica *two-stage*, con uno stelo non cementato prossimalmente rivestito di HA. Nonostante il basso numero di pazienti, essi confermarono come in pazienti con difetti femorali tipo I e II

secondo Paprosky questo tipo di stelo possa rappresentare una valida scelta chirurgica. Le stesse conclusioni sono confermate da Thorey et al.³¹ che, nel 2008, pubblicarono i dati di 79 revisioni con stelo primario parzialmente rivestito ad una media di 6,8 anni. Anche in questo caso la scarsità di pazienti settici ci permette di trarre poche conclusioni su questo sottogruppo di pazienti.

Il tasso di complicanze osservate nel nostro studio si può definire in linea con i più recenti studi sull'argomento³². Analizzando nel dettaglio, il paziente in cui abbiamo sostituito lo stelo era un paziente con storia di epifisiolisi acuta bilaterale trattata con sintesi a minima e successivo intervento di osteotomia di riorientamento femorale con 4 precedenti chirurgici.

Dei due pazienti lussati, 1 era su esito di frattura dell'epifisi prossimale del femore con 3 precedenti chirurgici mentre il secondo era un paziente con un difetto femorale di tipo III A, pregressa revisione per lussazione recidivante e sintesi con placca per frattura peripotesica del femore (5 precedenti chirurgici). Tutto ciò ci riporta ad un'accurata selezione dei pazienti come sottolineato da Gastaud et al.³³. In accordo con questi autori, confermiamo come la selezione dei pazienti non possa prescindere da una adeguata valutazione del difetto osseo anche se, diversamente da questi autori, sottolineiamo come l'utilizzo della finestra corticale non pregiudichi il buon risultato della chirurgia. Indubbiamente il nostro studio presenta diverse limitazioni. In particolare, il fatto di essere un lavoro retrospettivo ed il breve periodo di follow-up medio possono rappresentare dei bias alle nostre conclusioni. A dispetto di ciò, questo lavoro presenta dei punti di forza tra i quali l'omogeneità dei casi valutati, la particolarità di essere il primo lavoro che in maniera sistematica valuta l'utilizzo di steli primari in pazienti settici e la peculiarità del confronto tra pazienti con e senza finestra femorale.

Concludendo, in base ai dati da noi presentati possiamo affermare come la revisione con stelo femorale non cementato di primo impianto possa essere considerata come una valida opzione in un determinato sottogruppo di pazienti affetti da IPP in trattamento con tecnica *two-stage*. I criteri preoperatori per la buona riuscita dell'intervento sono un difetto femorale modesto (tipo I o II di Paprosky), un basso numero di precedenti chirurgici (2 o meno) e un precedente stelo femorale non cementato. Seguendo questi criteri, è possibile effettuare una de-escalation quando necessario. In ultimo, possiamo affermare che, se richiesta, l'esecuzione di una finestra femorale non inficia l'outcome clinico ed il tasso di sopravvivenza dell'impianto.

Ringraziamenti

Lo studio è stato realizzato con il contributo della Borsa di Studio SIOT di I livello 2016.

Bibliografia

- ¹ Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry. *Annual Report 2016*. Available at: <https://aoanjrr.sahmri.com/annual-report-2016>.
- ² Register of the Orthopaedic Prosthetic Implants. *Annual Report of Emilia-Romagna 2015*. Available at: https://ripo.cineca.it/pdf/ripo_disponibili.pdf
- ³ The Swedish Hip Arthroplasty Register, Annual Report 2014. Available at: http://www.shpr.se/Libraries/Documents/Annual_Report_2014_Eng.sflb.ashx
- ⁴ Formica M, Cavagnaro L, Basso M, et al. *What is the fate of the neck after a collum femoris preserving prosthesis? A nineteen years single center experience*. Int Orthop 2017;4:1329-35.
- ⁵ Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. *Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030*. J Bone Joint Surg Am 2007;89:780.
- ⁶ Böhm P, Bischel O. *The use of tapered stems for femoral revision surgery*. Clin Orthop Relat Res 2004;148-59.
- ⁷ Kavanagh BF, Ilstrup DM, Fitzgerald RH Jr. *Revision total hip arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am 1985;67:517-26.
- ⁸ Dohmae YD, Bechtold JE, Sherman RE, et al. *Reduction in cement-bone interface shear strength between primary and revision arthroplasty*. Clin Orthop 1988;214-20.
- ⁹ Eisler T, Svensson O, Iyer V, et al. *Revision total hip arthroplasty using third-generation cementing technique*. J Arthroplasty 2000;15:974-81.
- ¹⁰ Haydon C M, Mehin R, Burnett S, et al. *Revision total hip arthroplasty with use of a cemented femoral component. Results at a mean of ten years*. J Bone Joint Surg Am 2004;86:1179-85.
- ¹¹ Malkani AL, Lewallen DG, Cabanela ME, et al. *Femoral component revision using an uncemented, proximally coated, long-stem prosthesis*. J Arthroplasty 1996;11:411.
- ¹² Mulliken BD, Rorabeck CH, Bourne RB. *Uncemented revision total hip arthroplasty: a 4- to-6-year review*. Clin Orthop Relat Res 1996;156-62.
- ¹³ Moreland JR, Moreno MA. *Cementless femoral revision arthroplasty of the hip: minimum 5 years followup*. Clin Orthop 2001;194-201.
- ¹⁴ Paprosky WG, Greidanus NV, Antoniou J. *Minimum 10-year-results of extensively porous-coated stems in revision hip arthroplasty*. Clin Orthop 1999;230-42.
- ¹⁵ Reikerås O, Gunderson RB. *Excellent results with femoral revision surgery using an extensively hydroxyapatite coated stem: 59 patients followed for 10-16 years*. Acta Orthop 2006;77:98-103.
- ¹⁶ Workgroup Convened by the Musculoskeletal Infection Society. *New definition for periprosthetic joint infection*. J Arthroplasty. 2011;26:1136-8.
- ¹⁷ Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. *Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections*. J Bone Joint Surg Am 1996;78:512-23.
- ¹⁸ Valle CJ, Paprosky WG. *Classification and an algorithmic approach to the reconstruction of femoral deficiency in revision total hip arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am 2003;85-A:1-6.
- ¹⁹ Burastero G, Basso M, Carrega G, et al. *Acetabular spacers in 2-stage hip revision: is it worth it? A single-centre retrospective study*. Hip Int 2017;27:187-92.
- ²⁰ Gruen TA, McNeice GM, Amstutz HC. *Modes of failure of cemented stem-type femoral components: a radiographic analysis of loosening*. Clin Orthop Relat Res 1979;141:17-27.
- ²¹ Burnett RS, Rosenberg AG, Barrack RL. *Revision total hip arthroplasty: principles, planning, and decision making*. In: Barrack RL, Rosenberg AG, eds. *Master Techniques in Orthopaedic Surgery: the Hip*. 2. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2006, pp. 297-319.
- ²² Tetreault MW, Shukla SK, Yi PH, et al. *Are short fully coated stems adequate for "simple" femoral revisions?* Clin Orthop Relat Res 2014;472:577-83.
- ²³ Vivès P, Plaquet JL, Leclair A, et al. *Revision of interlocking rod for loosening of THP. Concept-preliminary results*. Acta Orthop Belg 1992;58:28-35.
- ²⁴ Miletic B, May O, Krantz N, et al. *De-escalation exchange of loosened locked revision stems to a primary stem design: complications, stem fixation and bone reconstruction in 15 cases*. Orthop Traumatol Surg Res 2012;98:138-43.
- ²⁵ Pinaroli A, Lavoie F, Cartillier JC, et al. *Conservative femoral stem revision: avoiding therapeutic escalation*. J Arthroplasty 2009;24:365-73.
- ²⁶ Spotorno L, Romagnoli S, Ivaldo N, et al. *The CLS system. Theoretical concept and results*. Acta Orthop Belg 1993;59:144-8.
- ²⁷ Tauber C, Kidron A. *Total hip arthroplasty revision using the press-fit CLS Spotorno cementless stem. Twenty-four hips followed between 1987 and 1998*. Arch Orthop Trauma Surg 2000;120:209-11.
- ²⁸ Kelly SJ, Incavo SJ, Beynnon B. *The use of a hydroxyapatite-coated primary stem in revision total hip arthroplasty*. J Arthroplasty 2006;21:64-71.
- ²⁹ Salemyr MF, Skoldenberg OG, Boden HG, et al. *Good results with an uncemented proximally HA-coated stem in hip revision surgery: 62 hips followed for 2-13 years*. Acta Orthop 2008;79:184-93.
- ³⁰ Khanuja HS, Issa K, Naziri Q, et al. *Results of a tapered proximally-coated primary cementless stem for revision hip surgery*. J Arthroplasty 2014;29:225-8.
- ³¹ Thorey F, Lerch M, Kiel H, et al. *Revision total hip arthroplasty with an uncemented primary stem in 79 patients*. Arch Orthop Trauma Surg 2008;128:673-8.
- ³² Cavagnaro L, Formica M, Basso M, et al. *Femoral revision with primary cementless stems: a systematic review of the literature*. Musculoskelet 2017 Jul 1. Surg doi: 10.1007/s12306-017-0487-7. [Epub ahead of print]
- ³³ Gastaud O, Cambas PM, Tabutin J. *Femoral revision with a primary cementless stem*. Orthop Traumatol Surg Res 2016;102:149-53.

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



Gianluca Vadala

*Tesoriere European Orthopaedic
Research Society (EORS)*

“What’s new” nella ricerca ortopedica: prospettiva dall’EORS

“What’s new” in orthopaedic research: a perspective from EORS

Parole chiave: ricerca di base, ricerca traslazionale, biotecnologie, cellule staminali

Key words: basic science, translational research, biotechnology, stem cells

Introduzione

L'European Orthopaedic Research Society (EORS) (www.eors.info) è stata costituita nel 1991 allo scopo di promuovere la ricerca di base e traslazionale nel campo dell'Ortopedia, della Traumatologia, delle Patologie dell'Apparato Locomotore e delle scienze affini attraverso il coordinamento a livello europeo, gli scambi d'informazione ed esperienze scientifiche e tecniche, la cooperazione internazionale e l'educazione.

L'EORS fu fondata da un gruppo di chirurghi ortopedici, ingegneri e scienziati interessati alla ricerca in ortopedia e alla costituzione di una piattaforma societaria a disposizione di tutti quelli che in Europa volessero confrontarsi sui temi delle scienze di base, biomeccanica, ricerca preclinica e traslazione in ortopedia e traumatologia. Tra chi ha dato un contributo sostanziale allo sviluppo della società in Europa, ho il piacere di ricordare due presidenti dell'EORS italiani quali il prof. Ugo Pazzaglia (1999-2002) e il prof. Nicola Baldini (2008-2011).

L'EORS continua a riunire i migliori ricercatori e chirurghi d'Europa e offre una comunità per condividere nuovi risultati scientifici, discutere di nuove idee e collaborare in modo nuovo e innovativo. L'EORS offre programmi d'insegnamento e tutorato per incoraggiare i giovani membri, ortopedici e ricercatori, a potenziare la loro attività scientifica in campo ortopedico, sviluppare il proprio profilo scientifico e accrescere la capacità di ottenere finanziamenti competitivi per la ricerca.

La società organizza annualmente il proprio congresso Europeo in varie sedi come l'ultimo incontro di settembre in Germania presso la Ludwig-Maximilians-University (LMU) di Monaco di Baviera, e quello dello scorso anno presso L'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna. La società, inoltre, organizza simposi monografici durante il congresso EFORT e durante i congressi di altre società scientifiche europee come il TERMIS-EU (capitolo europeo della Società Internazionale di Medicina Rigenerativa e Ingegneria dei Tessuti) e la ESB (Società Europea di Biomateriali).

L'attuale Consiglio Direttivo della Società, cui ho l'onore e l'onere di far parte con l'incarico di Tesoriere, è costituito dal Presidente Ashley Blom, University of Bristol (GB), primo vice-Presidente Denitsa Docheva, University Hospital Regensburg (DE), secondo vice-Presidente Richie Gill, University of Bath (GB), Segretario Generale Holger Jahr, University Hospital RWTH Aachen (DE), Past-President Bernd Grimm, AHORSE Research Foundation (NL).

In questo “What’s new” ci si propone di analizzare alcuni degli aspetti in costante evoluzione nella ricerca in ortopedia nelle seguenti aree tematiche: le cellule staminali, la cartilagine articolare, il disco intervertebrale, i tendini, l'osso.

Indirizzo per la corrispondenza:

Gianluca Vadala

UOC di Ortopedia e Traumatologia
Policlinico Universitario Campus Bio-
Medico di Roma

via Alvaro del Portillo, 200
00185 Roma

E-mail: g.vadala@unicampus.it

Cellule staminali

Le cellule staminali dell'adulto negli ultimi anni sono state oggetto di numerosi studi *in vitro* e preclinici (su modelli animali), ma gli studi clinici (sull'uomo) sono ancora molto limitati. Si è cercato di identificare nuovi marker specifici per queste cellule. Attualmente, le cellule staminali mesenchimali (MSC) dell'adulto, provenienti non solo dal midollo osseo, sono definite come tali per la loro capacità di aderire in coltura su supporti di plastica, con il potenziale di formare colonie, e dalla espressione di antigeni di membrana specifici quali il CD105, CD90 e CD73 in assenza di espressione di CD45, CD34, CD19, CD14 e dell'antigene di istocompatibilità (HLA) di classe II¹. Recentemente sono stati identificati nuovi antigeni di membrana come il CD146, marcatore per le cellule progenitrici cartilaginee propense alla migrazione verso siti danneggiati o degenerati², e il SSEA-4 (stage-specific c embryonic antigen-4) come marker per il potenziale osteogenico³.

In questi ultimi anni, numerose fonti di cellule staminali sono state identificate, come quelle del sangue periferico con caratteristiche simili quelle del midollo osseo⁴, quelle della membrana sinoviale, quelle della frazione vascolare del tessuto adiposo che stanno acquistando sempre maggiore valenza in ambito ortopedico⁵.

Il potere terapeutico delle MSC deriva non solo dalla loro capacità di differenziarsi in varie linee cellulari specializzate ma soprattutto dal loro secretoma che consente di espletare un'azione trofica sul tessuto dove vengono trapiantate in senso anabolizzante ed anti-infiammatorio. Esse esercitano, infatti, un'azione immunomodulatoria e immunosoppressiva locale o sistemica in relazione alla via di somministrazione⁶.

Nonostante gli studi sulle cellule staminali stanno progredendo dalla ricerca preclinica a studi clinici pilota, ulteriori studi clinici sono necessari. Il ruolo delle cellule staminali nella rigenerazione e riparazione di alcuni dei tessuti dell'apparato muscolo scheletrico è discusso nelle specifiche sessioni successive.

Cartilagine articolare

Le tecniche di risonanza magnetica (RMN) quantitativa consentono oggi la valutazione della composizione biochimica e ultrastrutturale della cartilagine articolare. Queste tecniche hanno mostrato un potenziale promettente come biomarker delle lesioni cartilaginee precoci e nei primi stadi di osteoartrite. Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC), T2 mapping localizzata e T1rho sono tra le tecniche quantitative più promettenti per la valutazione pre- e postoperatoria di tecniche di riparazione e rigenerazione cartilaginea e nuovi trattamenti rigenerativi dell'osteoartrosi⁷.

Le tecniche di riparazione condrale possono oggi avvalersi di scaffold biomimetici, multistrato, bioattivi. Gli scaffold hanno il vantaggio di essere prodotti disponibili in sala operatoria, privi della componente cellulare. Un recente studio multicentrico randomizzato ha dimostrato che uno scaffold multistrato biomimetico è superiore alle microfratture per il trattamento delle lesioni osteocondrali⁸.

L'uso delle cellule staminali per la riparazione di lesioni condrali continua a essere un'area molto attiva di ricerca. I metodi di trapianto delle cellule staminali spaziano da iniezione diretta in articolazione a impianto associati a scaffold. Nonostante queste tecniche sono molto promettenti, vi è ancora limitata evidenza di sostanziale beneficio clinico. Gli studi sono limitati dal lungo iter autorizzativo per testare prodotti di terapia cellulare avanzata (ATMP) e dalle ingenti risorse economiche necessarie per la produzione cellulare.

Ciononostante, i primi studi di fase I e IIa hanno dimostrato che sia le MSC autologhe del midollo osseo che quelle dal tessuto adiposo sono sicure (no effetti collaterali) e determinano una riduzione del dolore, un miglioramento degli indicatori di funzionalità e della qualità di vita⁹⁻¹². Lo studio di fase II/III ADIPOA2 fornirà ulteriori prove di efficacia a lungo termine in un trials controllato e randomizzato multicentrico.

Gli effetti del plasma ricco in piastrine (PRP) sulla cartilagine articolare e sulla membrana sinoviale continuano a essere studiati in modo approfondito. Il PRP ha dimostrato di ridurre in modo significativo lo spessore della membrana sinoviale in modello preclinico di artrosi confermando il potere antiinfiammatorio in articolazione¹³.

Disco intervertebrale

Restituire l'altezza e le proprietà biomeccaniche di un disco degenerato rimane l'obiettivo principale della ricerca per il trattamento della lombalgia. Numerosi studi *in vitro* e preclinici hanno dimostrato che è possibile rigenerare il disco intervertebrale su modello animale iniettando cellule staminali mesenchimali del midollo osseo o cellule progenitrici del disco¹⁴. I primi trials clinici pilota hanno dimostrato come le MSC autologhe o allogeniche del midollo osseo sono efficaci nel ridurre la lombalgia e nel favorire gli indici di funzionalità^{15 16}. Sono attualmente in corso trials clinici più ampi che daranno nel prossimo futuro l'evidenza scientifica della reale efficacia. Insieme al mio Maestro, il prof. Vincenzo Denaro, stiamo conducendo il primo studio clinico multicentrico, doppio ceco, randomizzato, controllato di fase IIb per testare l'efficacia delle MSC allogeniche nel trattamento delle discopatie degenerative. Lo studio RESPINE è finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito del programma H2020.

Tendine e legamenti

L'utilizzo di MSC nella guarigione e rigenerazione di tendini e legamenti è in corso di valutazione in numerosi studi di scienze di base e preclinici. Da qualche anno sono state identificate una popolazione di cellule progenitrici presenti nel tessuto tendineo, le cosiddette cellule staminali derivate da tendine (tendon-derived stem cell - TDSC). Un recente studio preclinico ha dimostrato che uno strato di cellule staminali derivate TDSC avvolto intorno al trapianto tendineo ha migliorato la guarigione del graft in un modello di ricostruzione del LCA sul ratto a 12 settimane¹⁷. Tuttavia, in un modello porcino le MSC derivate da tessuto adiposo non hanno migliorato la guarigione rispetto all'aggiunta di solo sangue nella riparazione del LCA utilizzando uno scaffold di matrice extracellulare.

La mecano-biologia è un campo della ricerca ortopedica molto attiva che sta fornendo numerose nuove evidenze di base sul comportamento dei tessuti dell'apparato locomotore in seguito agli stimoli biomeccanici. In un modello bovino di carico di tessuto tendineo *in vitro*, i markers infiammatori aumentano rapidamente in seguito a un carico eccessivo del tendine. Il rimodellamento della matrice e l'infiammazione si manifestano nell'area altamente cellularizzata interfascicolare¹⁸. In un altro studio, tendini rotulei sono stati caricati per 100 o 7200 cicli. Con l'aumentare dei cicli di carico i tenociti vanno incontro ad apoptosi associato a un danno microstrutturale del tessuto¹⁹.

L'utilizzo del PRP nel trattamento della tendinopatia continua ad essere oggetto di studio, con un maggior focus nella determinazione della concentrazione ottimale di piastrine e leucociti all'interno del PRP stesso. Aumentando la concentrazione di piastrine all'interno del PRP deprivato dai leucociti favorisce la liberazione di un maggior numero di fattori di crescita anabolici ed un minor numero di citochine pro-infiammatorie²⁰. Perciò, ridurre il numero di leucociti nel PRP è più importante che aumentare il numero di piastrine quando si considera la riduzione dell'infiammazione e l'aumento della sintesi della matrice.

Osso

Una serie di studi ha esaminato la possibilità di predire la resistenza ossea, in particolare in relazione al rischio di fratture da fragilità. Il *trabecular bone score* (TBS) è un innovativo metodo di misurazione della struttura dei livelli di grigio mediante immagini DXA dei corpi vertebrali ed è utilizzato per misurare la distribuzione dell'osso all'interno dell'area d'interesse. TBS fornisce una misura della qualità ossea e non della quantità della massa ossea. Infatti, solo una piccola componente del TBS (7%-11%) si correla con la densità minerale ossea (BMD)²¹. Sia BMD che TBS

identificano il rischio di frattura. Il TBS è associato ad un rischio di fratture in individui con normale massa ossea ma qualità ossea alterata. Il TBS è complementare ai dati ottenuti tramite misurazioni DXA della colonna lombare; il TBS, infatti, risulta più basso tra le donne che hanno avuto una frattura da fragilità senza diagnosi di osteoporosi o osteopenia valutata dalla DXA²². L'identificazione di fattori che consentono di identificare il rischio di frattura in soggetti in assenza di osteoporosi o la possibilità di fratture atipiche in pazienti in trattamento con bifosfonati rimane un ambito attivo di ricerca.

Conclusioni

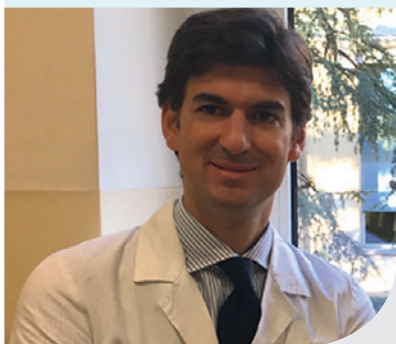
Tutte le nuove acquisizioni e innovazioni apportate dalla ricerca ortopedica devono essere gradualmente translate sul paziente in modo da migliorare il trattamento sia clinico che chirurgico dei pazienti affetti da patologie dell'apparato locomotore. È dunque necessario un maggiore sforzo da parte dei ricercatori di base, ingegneri e chirurghi ortopedici a "tradurre" i risultati nella ricerca fondamentale nella pratica clinica attraverso rigorosi studi preclinici e trials clinici. La divulgazione dei risultati, il confronto, e la collaborazione scientifica rimangono aspetti fondamentali promossi dall'EORS per migliorare la ricerca in campo ortopedico.

Bibliografia

- 1 Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. *Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells*. *Cytotherapy* 2006;8:315-7.
- 2 Su X, Zuo W, Wu Z, et al. *CD146 as a new marker for an increased chondroprogenitor cell sub-population in the later stages of osteoarthritis*. *J Orthop Res* 2015;33:84-91.
- 3 Li J, Campbell DD, Bal GK, et al. *Can arthroscopically harvested synovial stem cells be preferentially sorted using stage-specific embryonic antigen 4 antibody for cartilage, bone, and adipose regeneration?* *Arthroscopy* 2014;30:352-61.
- 4 Fu WL, Zhou CY, Yu JK. *A new source of mesenchymal stem cells for articular cartilage repair: MSCs derived from mobilized peripheral blood share similar biological characteristics in vitro and chondrogenesis in vivo as MSCs from bone marrow in a rabbit model*. *Am J Sports Med* 2014;42:592-601.
- 5 Kim YS, Lee HJ, Yeo JE, et al. *Isolation and characterization of human mesenchymal stem cells derived from synovial fluid in patients with osteochondral lesion of the talus*. *T Am J Sports Med* 2015;43:399-406.
- 6 Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, et al. *Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine*. *Int J Mol Sci* 2017;18:9.

- ⁷ Boesen M, Ellegaard K, Henriksen M, et al. *Osteoarthritis year in review 2016: imaging*. Osteoarthritis Cartilage 2017;25:216-26.
- ⁸ Kon E, Filardo G, Brittberg M, et al. *A multilayer biomaterial for osteochondral regeneration shows superiority vs microfractures for the treatment of osteochondral lesions in a multicentre randomized trial at 2 years*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2017; in press.
- ⁹ Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, et al. *Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase I dose-escalation trial*. Stem Cells Transl Med 2016;5:847-56.
- ¹⁰ Orozco L, Munar A, Soler R, et al. *Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: a pilot study*. Transplantation 2013;95:1535-41.
- ¹¹ Vega A, Martin-Ferrero MA, Del Canto F, et al. *Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: a randomized controlled trial*. Transplantation 2015;99:1681-90.
- ¹² Soler R, Orozco L, Munar A, et al. *Final results of a phase I-II trial using ex vivo expanded autologous Mesenchymal Stromal Cells for the treatment of osteoarthritis of the knee confirming safety and suggesting cartilage regeneration*. The Knee 2016;23:647-54.
- ¹³ van Buul GM, Koevoet WL, Kops N, et al. *Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes*. Am J Sports Med 2011;39:2362-70.
- ¹⁴ Vadalà G, Russo F, Ambrosio L, et al. *Stem cells sources for intervertebral disc regeneration*. World J Stem Cells 2016;8:185-201.
- ¹⁵ Orozco L, Soler R, Morera C, et al. *Intervertebral disc repair by autologous mesenchymal bone marrow cells: a pilot study*. Transplantation 2011;92:822-8.
- ¹⁶ Noriega DC, Ardura F, Hernandez-Ramajo R, et al. *Intervertebral disc repair by allogeneic mesenchymal bone marrow cells: a randomized controlled trial*. Transplantation 2017;101:1945-51.
- ¹⁷ Hsieh CF, Alberton P, Loffredo-Verde E, et al. *Scaffold-free Scleraxis-programmed tendon progenitors aid in significantly enhanced repair of full-size Achilles tendon rupture*. Nanomedicine 2016;11:1153-67.
- ¹⁸ Spiesz EM, Thorpe CT, Chaudhry S, et al. *Tendon extracellular matrix damage, degradation and inflammation in response to in vitro overload exercise*. J Orthop Res 2015;33:889-97.
- ¹⁹ Andarawis-Puri N, Philip A, Laudier D, et al. *Temporal effect of in vivo tendon fatigue loading on the apoptotic response explained in the context of number of fatigue loading cycles and initial damage parameters*. J Orthop Res 2014;32:1097-103.
- ²⁰ Boswell SG, Schnabel LV, Mohammed HO, et al. *Increasing platelet concentrations in leukocyte-reduced platelet-rich plasma decrease collagen gene synthesis in tendons*. Am J Sports Med 2014;42:42-9.
- ²¹ Leslie WD, Krieg MA, Hans D, et al. *Clinical factors associated with trabecular bone score*. J Clin Densitom 2013;16:374-379.
- ²² Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. *Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image*. J Bone Miner Res 2014;29:518-30.

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



CASO CLINICO

Matteo Formica

Università degli Studi di Genova, Dipartimento di Scienze chirurgiche e diagnostiche integrate (DISC), IRCCS Ospedale Policlinico San Martino – IST, Genova
E-mail: matteo.formica@unige.it

DESCRIZIONE CLINICA

Paziente maschio di 67 anni, no comorbidità, da tre mesi insorgenza di rachialgia dorso lombare invalidante, in anamnesi remota 6 mesi prima riporta trauma minore lombare a RX rachide negativa (Fig. 1) e successivo periodo di benessere clinico di circa 2 mesi.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

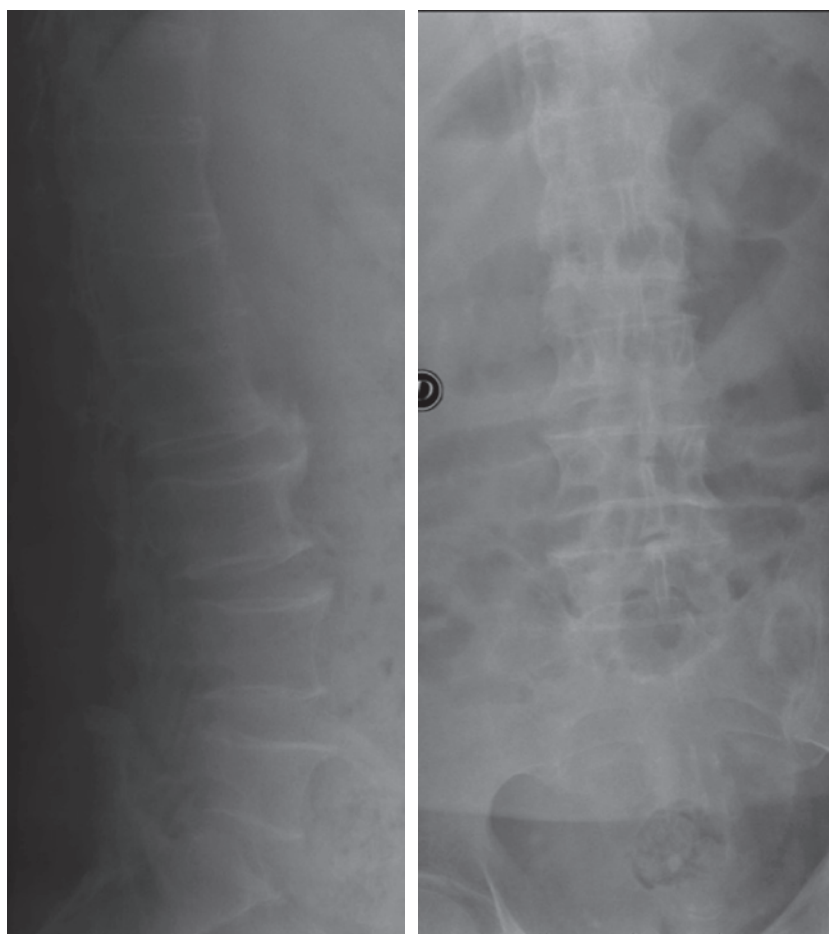


Figura 1. Rx eseguite dopo trauma lombare minore negative.

ESAMI DIAGNOSTICI

RX: crollo somatico di L1 con cifosi angolare (Fig. 2).

RM: sequenza T2-pesata dimostra la presenza di liquido intravertebrale iperintenso contrapposto a un segnale vacuolare ipointenso, (double line sign) (Fig. 3).

TC dimostra un segnale di "vacuum" intravertebrale a livello di L1 (vacuum cleft) (Fig. 4).

Biopsia percutanea di L1: non significativa per patologia emato-oncologica.

Esami ematochimici nella norma.

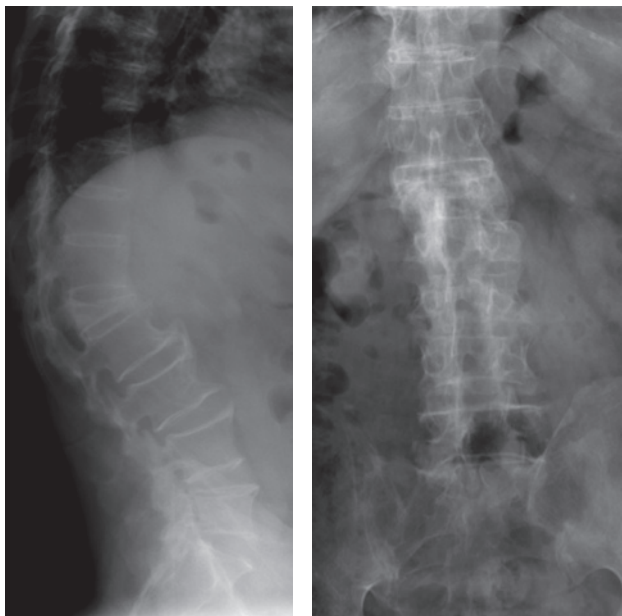


Figura 2. Rx eseguite 6 mesi dopo evidenziano cedimento somatico con cifosi angolare di L1.

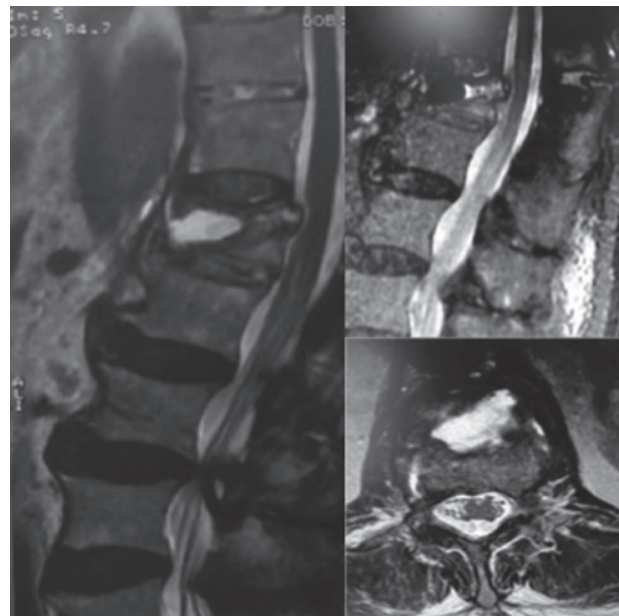


Figura 3. RM T2-pesata dimostra la presenza di liquido intravertebrale iperintenso contrapposto a un segnale vacuolare ipointenso, (double line sign).



Figura 4. La TC dimostra un segnale di "vacuum" intravertebrale a livello di L1 (vacuum cleft).

IPOTESI DIAGNOSTICHE

1. Neoplasia primitiva o secondaria
2. Infezione vertebrale tubercolare (M. Pott)
3. Osteonecrosi asettica vertebrale (S. di Kummel)
4. Frattura vertebrale da compressione

Osteonecrosi asettica vertebrale (S. di Kummel)

SOLUZIONE



Luca Savant¹ (foto)
Claudio Marcassa²
Germana Aurelio Maria Mojica³
Federica Taddei⁴
Angelo Bertelli⁵

¹ Centro Riabilitativo Mios, Caluso (TO);

² Istituti Clinici e Scientifici Maugeri, Veruno (NO); ³ ASL Città di Torino, Struttura Complessa RRF; ⁴ Ospedale di Rivoli (TO), SC Anestesia e Rianimazione;

⁵ Unità Operativa Ortopedia, Clinica Eporediese, Ivrea (TO), Centro Studi Terapia del Dolore, Cosenza

Efficacia e tollerabilità di due trattamenti analgesici orali per la gestione del dolore post-operatorio in corso di riabilitazione funzionale dopo artroprotesi totale di ginocchio

Differences between two analgesic treatments after total knee arthroplasty

Riassunto

Nei pazienti sottoposti a protesi totale del ginocchio, il dolore rappresenta una problematica rilevante, in quanto condiziona la qualità di vita e limita la riabilitazione e il recupero funzionale.

Abbiamo confrontato efficacia analgesica e tollerabilità delle associazioni orali ossicodone-naloxone (OXN-PR) o paracetamolo/codeina (PaCo) in 56 pazienti randomizzati ai due differenti trattamenti antalgici nel corso della degenza riabilitativa dopo artroprotesi totale del ginocchio. Oltre al controllo del dolore a riposo e durante esercizio fisico, sono stati valutati anche altri parametri clinici, riabilitativi e psichici.

Nel gruppo di pazienti trattati con OXN-PR è stato dimostrato un netto beneficio antalgico, sia a riposo che durante esercizio rispetto al trattamento con PaCo ($p < 0,001$). Sono state inoltre rilevate significative differenze a favore di OXN-PR riguardanti la forza muscolare, la mobilità articolare del ginocchio operato, l'edema e il ballottamento rotuleo, la qualità di vita e l'autonomia funzionale. La funzionalità intestinale, inizialmente compromessa in entrambi i gruppi di trattamento, è significativamente migliorata dopo OXN-PR. La terapia con PaCo è stata prematuramente sospesa in 5 pazienti (18,5%) per reazioni avverse.

L'impiego di OXN PR nella fase di riabilitazione dopo chirurgia d'elezione per artroprotesi del ginocchio consente un valido controllo del dolore e una rapida ripresa funzionale.

Parole chiave: artroprotesi di ginocchio, riabilitazione, analgesici

Summary

In patients undergoing total knee prosthesis, pain is a significant problem, as it affects the quality of life and limits functional rehabilitation and recovery. We compared the analgesic efficacy and tolerability of oral oxycodone naloxone (OXN-PR) or paracetamol/codeine (PaCo) associations in 56 randomized patients to the two different analgesic treatments during the rehabilitation recovery after total knee arthroplasty. In addition to controlling pain during rest and exercise, other clinical, rehabilitative and psychic parameters have also been evaluated.

In the group of patients treated with OXN-PR, a clear antalgic benefit has been demonstrated both at rest and during exercise compared with PaCo treatment ($p < 0.001$). Significant differences were also found in favor of OXN-PR regarding muscle strength, articular knee joint mobility, edema and patella ballottement, quality of life and functional autonomy. Intestinal function, initially compromised in both treatment groups, was significantly improved after OXN-PR. PaCo therapy was prematurely suspended in 5 patients (18.5%) for adverse reactions.

The use of OXN PR in the rehabilitation phase after knee replacement surgery allows a good pain control and rapid functional recovery.

Key words: knee arthroplasty, rehabilitation, analgesics

Indirizzo per la corrispondenza:

Luca Savant

Centro Riabilitativo Mios

corso Torino, 44

10014 Caluso (TO)

E-mail: lucasavant.dr@gmail.com

Introduzione

Il numero di artroprotesi totali di ginocchio (PTG) è in costante aumento negli ultimi anni, stante l'elevata prevalenza di malattia osteoartritica, l'aumento di aspettativa di vita e la favorevole evoluzione delle tecniche chirurgiche e dello sviluppo protesico.

Un'adeguata gestione del dolore post-operatorio – tanto in fase peri-operatoria che nei giorni successivi – consente una più rapida mobilitazione del paziente e un miglior recupero funzionale, accelerando il reinserimento alla vita quotidiana ¹; al contrario, un inadeguato controllo del dolore influisce sfavorevolmente sulla qualità di vita, aumenta il rischio di complicanze post-chirurgiche e favorisce la cronicizzazione del dolore post-operatorio, la cui stima di frequenza nelle varie casistiche permane preoccupante ². In fase riabilitativa, la presenza di gonalgia post-operatoria condiziona sfavorevolmente il recupero funzionale, limitando fortemente la compliance del paziente al programma fisioterapico e aumentando tanto i costi sanitari diretti, che quelli assai più rilevanti indiretti.

Le varie opzioni farmacologiche nel trattamento del dolore post-operatorio disponibili attualmente in Italia sono tradizionalmente distinte in tre categorie, rappresentate dai FANS/COXIB e paracetamolo (o farmaci del 1° gradino della scala WHO), gli oppiacei deboli codeina e tramadolo (2° gradino) e gli oppiacei forti morfina, ossicodone, idromorfone e metadone (farmaci del 3° gradino WHO), il cui utilizzo è in funzione dell'intensità del dolore, delle caratteristiche del paziente e – soprattutto – dei protocolli operativi locali ³.

Nonostante la raccomandazione delle varie Linee Guida internazionali ³ di contenere il più possibile durata e dosaggi dei FANS/COXIB, stante lo sfavorevole profilo di sicurezza gastrointestinale, renale e soprattutto cardiovascolare, e la modesta efficacia del paracetamolo, rimane nettamente limitato nella pratica corrente italiana l'utilizzo degli oppiacei nel trattamento del dolore post-chirurgico, soprattutto degli oppiacei forti, il cui utilizzo a basso dosaggio è comunque più efficace e meglio tollerato in alternativa ai farmaci del 2° gradino, stante l'imprevedibile e comunque limitata risposta analgesica e ridotta tollerabilità di quest'ultimi ¹.

L'ossicodone è l'oppiaceo semisintetico orale più comunemente utilizzato nel mondo occidentale, in virtù della sua elevata biodisponibilità (60%), e potenza analgesica di circa un terzo superiore a quella della morfina ⁴. Come tutti gli oppioidi, uno degli effetti collaterali più importanti di ossicodone è rappresentato dalla costipazione, legato all'attivazione dei recettori mu intestinali che si traduce in riduzione della motilità intestinale, in una diminuzione delle secrezioni intestinali e in un aumentato assorbimento di liquidi. L'insorgenza di costipazione in fase post-operatoria

rappresenta un fattore fortemente limitante la ripresa funzionale e l'aderenza al programma di riabilitazione funzionale, giustificandone in parte il limitato utilizzo nel nostro paese nella gestione del dolore post-operatorio ⁵.

Se somministrato per via orale, l'antagonista oppioide naloxone contrasta la stipsi indotta dall'oppiaceo bloccandone l'azione a livello dei recettori mu del tratto gastrointestinale; l'elevato metabolismo di primo passaggio epatico riduce fortemente la biodisponibilità di naloxone al 3%, non influenzando l'azione analgesica centrale dell'oppiaceo ⁶. Numerosi studi clinici hanno documentato l'efficacia dell'associazione orale fissa a rilascio prolungato ossicodone-naloxone (OXN-PR) nel controllo del dolore oncologico e non, e il buon profilo di tollerabilità, anche nel paziente fragile ⁷⁻¹⁵.

Scopo del presente studio è stato di confrontare efficacia analgesica e tollerabilità di due regimi farmacologici analgesici orali frequentemente utilizzati in regime riabilitativo nel trattamento del dolore dopo impianto di PTG [associazione paracetamolo/codeina (PaCo), oppure l'associazione agonista-antagonista OXN-PR a basso dosaggio], e di identificare gli elementi più vantaggiosi dei due differenti approcci terapeutici ai fini di un più idoneo e pronto recupero funzionale.

Materiali e metodi

Questo studio è stato condotto presso il reparto di RRF dell'Ospedale Civico di Settimo Torinese in pazienti operati di PTG nell'intervallo temporale 9/2013-3/2014. Per il presente studio, sono stati inclusi i pazienti afferenti alla nostra struttura riabilitativa entro 10 giorni dall'intervento chirurgico, e che riferivano al momento dell'ingresso nella nostra struttura dolore moderato-severo a carico dell'arto operato (v. sotto). Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con storia di allergia/intolleranza agli analgesici considerati, o con storia di etilismo/abuso di stupefacenti, patologie osteomuscolari o neurologiche extra-operatorie a carico dell'arto operato, re-impianto PTG, insufficienza respiratoria severa, ileo paralitico, epatopatia moderata/grave (bilirubina tot > 1,5 mg/dl), insufficienza renale moderata/grave (clearance creatinina < 50 ml/min), e/o deficit cognitivo comunicativo limitante la compliance del paziente allo studio.

I pazienti così inclusi sono stati randomizzati all'inizio del programma riabilitativo (tempo T0) in modo casuale e consecutivo ai due differenti schemi analgesici in esame. La dose analgesica iniziale al T0 è stata stabilita in relazione all'intensità del dolore a riposo riferito dal paziente nel corso della prima valutazione, ed espressa come valore medio delle ultime 24 ore (*average pain intensity*, API) alla scala uninominale NRS 0-10 (0 = nessun dolore;

10 = massimo dolore immaginabile). La posologia iniziale è stata: OXN-PR 5/2,5 mg o PaCo 500/30 mg ogni 12 ore nei pazienti che lamentavano dolore moderato (API 4-6); OXN-PR 10/5 mg ogni 12 ore o PaCo 500/30 mg ogni 6 ore nei pazienti con dolore severo (API 7-10). Veniva inoltre impostata una terapia analgesica al bisogno (*rescue*) a giudizio dell'équipe medica, in base alle caratteristiche cliniche individuali e della terapia analgesica "di fondo".

Per tutti i pazienti, il programma riabilitativo standard per PTG prevedeva 2 ore circa di fisiokinesiterapia al giorno per 5 giorni alla settimana, comprensivo di esercizi di flesso estensione passiva del ginocchio con mobilizzatore meccanico, flesso estensione attiva assistita e attiva, esercizi di rinforzo del muscolo quadricipite e degli ischio crurali, esercizi attivi dell'anca su tutti i piani del rom, mobilizzazioni manuali della rotula per il recupero della mobilità rotulea, rieducazione alla deambulazione con e senza ausili, esercizi propriocettivi e di resistenza allo sforzo.

I pazienti reclutati sono stati valutati per un periodo complessivo di 21 giorni dall'inizio della terapia analgesica: tanto al giorno T0, che in 1^a, 3^a, 7^a, 10^a, 14^a e 21^a giornata riabilitativa (T1, T3, T7, T10, T14 e T21, rispettivamente) sono state raccolte e monitorate informazioni inerenti diversi items demografici e clinici relativi al percorso riabilitativo e terapeutico con l'ausilio di apposite schede composite. I parametri considerati sono stati: API (sia a riposo, che durante seduta fisiokinesiterapica); l'utilizzo di terapia adiuvante e l'assunzione di analgesici al bisogno; la presenza di edema e ballottamento rotuleo dell'arto operato; la forza muscolare del quadricipite e degli ischiocrurali secondo la scala MRC modificata ¹⁶; il *range* di mobilità dell'articolazione femoro-tibiale operata attivo (*Active Range of Motion*, AROM) e passivo (*Passive Range of Motion*, PROM) ottenuta mediante goniometro ¹⁷; l'influenza del dolore sulla qualità di vita, mediante la scala *Brief Pain Inventory* ¹⁸.

È stata inoltre indagata l'insorgenza di eventuali effetti collaterali, in particolare indagando a ogni valutazione la presenza e severità (con scala numerica 0-10) di tipici effetti collaterali da oppiacei, quali: dispnea, vertigini, sonnolenza, sudorazione, cefalea, nausea/vomito, prurito, secchezza fauci, disuria, tremore. La funzionalità intestinale settimanale è stata misurata con il *Bowel Function Index* (BFI) ¹⁹: i valori di BFI sono compresi tra 0 e 100, e valori > 29 sono indicativi di disfunzione intestinale. È stata infine indagata e quantificata l'assunzione settimanale di lassativi.

All'ingresso (T0) e fine osservazione (T21) è stato inoltre valutato il tono dell'umore con apposita scheda PHQ-9, e il grado di autonomia funzionale secondo l'indice di Barthel ²⁰.

Per uniformare quanto più possibile le osservazioni, le valutazioni funzionali durante sforzo (API da carico, AROM)

sono state effettuate a metà della seduta riabilitativa, previo congruo adattamento all'esercizio.

L'analisi statistica dei risultati ha previsto le tradizionali metodiche descrittive di calcolo delle medie e deviazioni standard; i gruppi OXN-PR e PaCo sono stati confrontati con ANOVA per verificare la significatività statistica delle differenze. Tutti i dati sono stati analizzati secondo lo schema *intention-to-treat*; nel caso di dati mancanti o di precoce interruzione di uno dei due trattamenti attivi esplorati, i dati mancanti sono stati processati secondo la tecnica LOCF (*Last Observation Carried Forward*).

Risultati

Di 58 pazienti inizialmente considerati per questo studio, 2 sono stati subito esclusi per difficoltà comunicazionali (1 paziente) oppure comorbidità importante (m. di Parkinson, 1 paziente). I restanti 56 pazienti sono stati randomizzati a OXN-PR (29 pazienti) o PaCo (27 pazienti).

Dei pazienti originariamente assegnati a terapia con PaCo, 5 (18,5%) hanno prematuramente abbandonato l'originario schema terapeutico a seguito di reazioni avverse (v. sotto) e sono stati convertiti a OXN-PR, senza ulteriori problemi. Un paziente randomizzato a OXN-PR (3%) è uscito prematuramente dallo studio in 11^a giornata per motivi non clinici (dimissione volontaria anticipata). I restanti 49 pazienti (87,5%) hanno regolarmente completato l'osservazione a T21. I risultati clinici dei 6 pazienti che hanno prematuramente interrotto l'originale trattamento assegnato sono stati gestiti secondo LOCF. La Figura 1 illustra la disposizione dei pazienti nello studio.

Le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti randomizzati a PaCo e OXN-PR sono riportate in Tabella I. Non sono risultate differenze significative tra i due gruppi di pazienti al momento della randomizzazione.

I dosaggi medi giornalieri dei due trattamenti analgesici utilizzati durante l'osservazione sono riportati in Figura 2. A pieno regime terapeutico, il dosaggio medio di OXN è stato inferiore ai 20/10 mg die, mentre quello di PaCo è stato compreso tra i 1000/60 e i 1500/90 mg/die.

Durante il ricovero, due pazienti (6,9%) del gruppo OXN-PR hanno presentato una complicanza infettiva a carico del ginocchio operato, risolta con opportuna terapia antibiotica. La durata media del ricovero riabilitativo nei 50 pazienti che hanno completato regolarmente l'osservazione è stata di $23,1 \pm 6,9$ nel gruppo OXN-PR, e di $25,4 \pm 6,1$ nel gruppo PaCo ($p = 0,1$).

Efficacia analgesica

Nel corso dell'osservazione, tanto il dolore a riposo che dopo FKT sono risultati meglio controllati nel gruppo OXN-PR (Fig. 3). Il gruppo OXN-PR ha assunto complessiva-

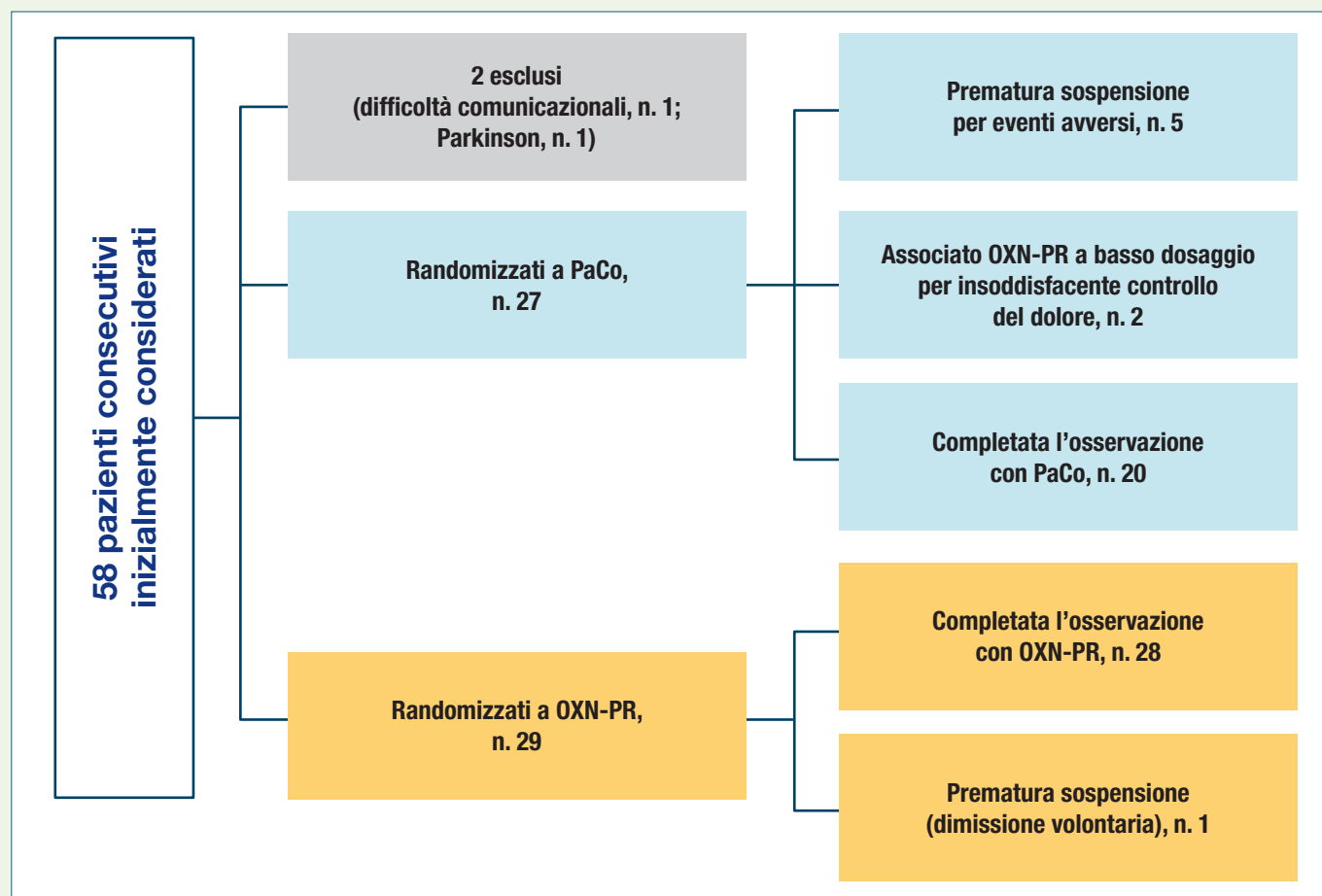


Figura 1. Disposizione dei pazienti nello studio.

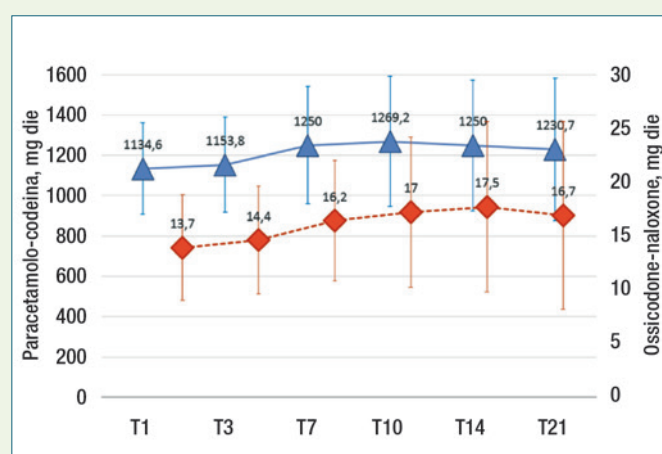


Figura 2A. Dosaggi medi giornalieri dei due trattamenti. Paracetamolo-codeina espresso in mg di paracetamolo; ossicodone-naloxone PR espresso in mg ossicodone.

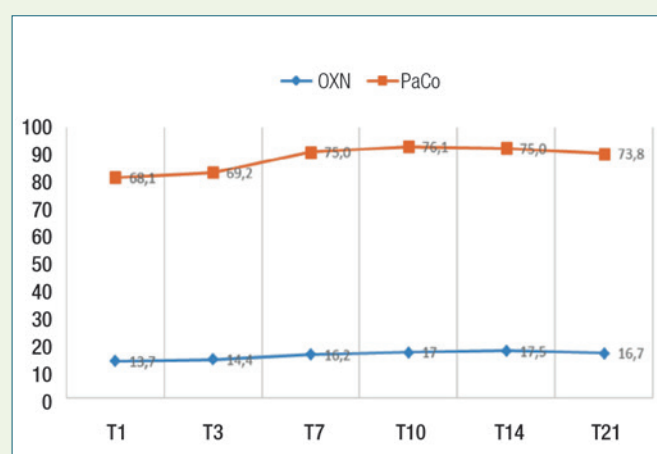


Figura 2B. Dosaggi medi giornalieri dei due trattamenti. Paracetamolo-codeina espresso in mg di codeina; ossicodone-naloxone PR espresso in mg ossicodone.

Tabella I. Caratteristiche clinico-demografiche dei pazienti all'inizio del trattamento antalgico con paracetamolo-codeina o con ossicodone-naloxone PR.

	Tutti (n = 58)	Paracetamolo-codeina (n = 27)	Ossicodone-naloxone PR (n = 29)	p-value
Età, anni	70,6 (6,1)	70,5 (6,8)	70,8 (5,4)	0,86
Femmine, n (%)	40 (71,4)			
Peso, kg	81,2 (14,4)	79,5 (11,9)	82,6 (16,3)	0,42
Giornata post-op §	7,5 ± 2,6	7,9 ± 2,8	7,1 ± 2,3	0,26
Intensità dolore, NRS				
A riposo	5,0 (1,4)	5,0 (1,9)	5,0 (1,9)	0,99
Sotto carico	5,0 (1,4)	5,0 (1,8)	5,0 (1,9)	0,99
AROM ginocchio operato	60,9 (16,7)	61,4 (17,1)	60,4 (16,6)	0,82
PROM ginocchio operato	73,9 (14,9)	74,0 (15,8)	73,8 (14,2)	0,95
Edema rotuleo	5,6 (1,7)	5,4 (1,4)	5,8 (1,9)	0,39
Ballottamento rotuleo	1,7 (0,5)	1,7 (0,5)	1,7 (0,4)	0,86
MRC muscolo quadricipite	3,3 (0,5)	3,4 (0,4)	3,1 (0,5)	0,20
MRC muscolo schio-crusale	3,6 (0,3)	3,6 (0,2)	3,6 (0,3)	0,60
Indice Barthel	68,3 (9,9)	70,5 (8,9)	66,2 (10,5)	0,10
BPI cumulativo	3,9 (1,5)	3,8 (1,5)	4,1 (1,6)	0,46
PHQ9	8,1 (4,7)	7,0 (4,7)	9,0 (4,6)	0,10
Funzione intestinale, BFI	40,5 (30,3)	41,3 (31,8)	39,7 (29,3)	0,85

Valori espressi come media (± deviazione standard) o numero pazienti (%).

§ Distanza temporale dal giorno della chirurgia protesica.

NRS: Numerical Rating Scale; AROM: Active Range of Motion; PROM: Passive Range of Motion; MRC: Medical Research Council; BPI: Brief Pain Inventory; PHQ9: Patient Health Questionnaire-9; BFI: Bowel Function Index; ATC: around-the-clock.

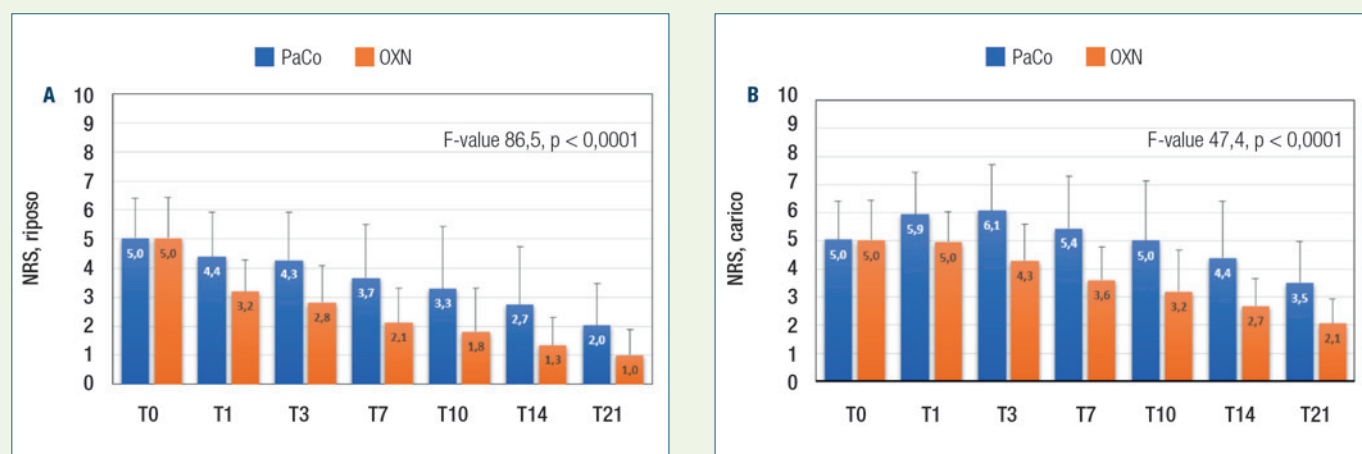


Figura 3. Intensità del dolore avvertito a riposo (A) e dopo FKT (B) all'inizio e durante l'osservazione nei pazienti in trattamento antalgico con paracetamolo-codeina o con ossicodone-naloxone PR.

Legenda: T0, T1, T3, T7, T10, T14 e T21: osservazione basale e dopo 1, 3, 7, 10, 14 e 21 giorni di trattamento; PaCo, paracetamolo-codeina; OXN, ossicodone-naloxone PR.

mente 22 dosi rescue di analgesico al bisogno, il gruppo PaCo ne ha invece assunte 87 (valori medi per paziente: $1,2 \pm 1,6$ vs $4,8 \pm 8,1$; $p < 0,0001$). Di rilievo, in 2 pazienti randomizzati a PaCo (7,4%) che lamentavano insufficiente controllo del dolore (dosaggio PaCo: 2000/120 mg/die) è stato introdotto OXN (5 mg bid e 20 mg bid, rispettivamente, previa interruzione di PaCo), ottenendo rapidamente il successo antalgico.

Nel gruppo OXN-PR sono stati documentati nel tempo risultati più favorevoli anche per quanto riguarda i valori di AROM, PROM, edema, ballottamento, mMRC quadricipitale e ischio-crurali (Tab. II).

La valutazione della qualità della vita con BPI ha evidenziato un profilo più favorevole per il gruppo OXN nei parametri di sonno ($p = 0,01$), deambulazione ($p = 0,02$), cura personale ($p = 0,02$), attività ($p = 0,02$), umore ($p = 0,03$), concentrazione ($p = 0,02$).

A fine ciclo riabilitativo, il miglioramento del tono dell'umore (indice PHQ9) è risultato più pronunciato nel gruppo OXN con una differenza prossima alla significatività statistica ($p = 0,09$). A fine training, il guadagno di autonomia funzionale (*Barthel Index*) tra i 22/27 (81,5%) pazienti PaCo e i 28/29 (96,5%) pazienti OXN-PR che hanno completato regolarmente il ciclo riabilitativo è risultato nettamente a favore di OXN-PR (Tab. II).

Sicurezza e tollerabilità

I sintomi e le reazioni avverse registrati in entrambi i gruppi durante lo studio sono riportati in Tabella III e hanno riguardato 25/27 pazienti del gruppo PaCo (92,6%) e 27/29 dei

pazienti OXN-PR (93,1%, NS). In realtà la quasi totalità sia dei pazienti PaCo che OXN-PR (96,0% e 96,2%, rispettivamente) che nel corso dello studio ha lamentato sintomi o reazioni avverse, era sintomatico per uno o più segnali già prima della randomizzazione. I sintomi più comunemente riferiti dopo randomizzazione sono stati la secchezza della fauci (38 pazienti), la sonnolenza (21 pazienti) ed eccessiva sudorazione (11 pazienti) (per tutti, differenze non significative tra PaCo e OXN-PR). Effetti collaterali severi e necessitanti la sospensione prematura del farmaco originariamente assegnato sono stati registrati in 5 pazienti PaCo (18,5%) (intolleranza gastrica con pirosi e dispepsia, 4 pazienti; rash cutaneo maculare 1 paziente, regredito dopo sospensione di PaCo).

La funzionalità intestinale appariva compromessa all'ingresso in entrambi i gruppi di trattamento (valore medio di BFI = 41,0; limite superiore di normalità = 29,9) (Tab. I). Nel corso dell'osservazione, si è visto un sensibile decremento dei valori di BFI nel gruppo OXN-PR, con valori medi finali indicativi di normalizzazione della funzione intestinale in questi pazienti (Fig. 4). Si è oltretutto registrato un maggiore utilizzo di lassativi nel gruppo PaCo (numero complessivo dosi lassativo: 174 vs 58 nei pazienti OXN-PR).

Discussione

I principali fattori determinanti il dolore post-operatorio sono la patologia di fondo e il tipo di intervento, e alcune variabili cliniche quali età, soglia del dolore, fattori socio culturali, educazionali, ecc. influenzano in modo rilevante

Tabella II. Variazioni assolute a fine riabilitazione dei vari parametri funzionali registrati nei pazienti in trattamento antalgico con paracetamolo-codeina o con ossicodone-naloxone PR.

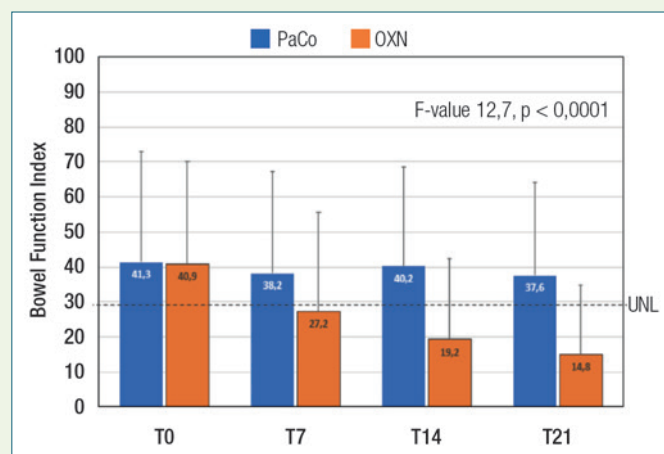
Variabile	Paracetamolo-codeina (n = 27)	Ossicodone-naloxone (n = 29)	p-value
Dolore a riposo, NRS	3,0 (1,9)	4,0 (1,4)	0,02
Dolore dopo carico, NRS	1,5 (1,9)	3,0 (1,6)	0,003
AROM	-33,7 (13,5)	-36,2 (16,6)	0,55
PROM	-31,1 (12,3)	-34,4 (12,7)	0,34
Edema rotuleo	-2,9 (1,5)	-4,0 (1,6)	0,01
Ballottamento rotuleo	1,7 (0,5)	1,7 (0,5)	0,94
MRC muscolo quadricipite	-0,8 (0,4)	-1,3 (0,9)	0,01
MRC muscolo schio-crurale	-0,6 (0,4)	-0,9 (0,5)	0,01
BPI, cumulativo	-2,2 (1,4)	-3,4 (1,4)	0,003
<i>Barthel Index</i>	27,6 (8,2)	33,1 (10,6)	0,03

Valori espressi come media ($\pm$ deviazione standard)

NRS: Numerical Rating Scale; AROM: Active Range of Motion; PROM: Passive Range of Motion; MRC: Medical Research Council; BPI: Brief Pain Inventory

Tabella III. Sintomi e reazioni avverse registrati al basale e durante l'osservazione.

	Paracetamolo-codeina (n = 27)				Ossicodone-naloxone (n = 29)			
	Basale		Osservazione		Basale		Osservazione	
	Mod.	Severo	Mod.	Severo	Mod.	Severo	Mod.	Severo
Pazienti con sintomi o reazioni avverse	20 (74,0%)	11 (40,7%)	19 (70,3%)	13 (48,1%)	17 (58,6%)	10 (34,5%)	17 (58,6%)	10 (34,5%)
Dispnea	1	-	1	-	1	1	1	-
Vertigini	-	-	1	-	1	-	1	-
Sudorazione	4	2	3	4	-	-	4	-
Sonnolenza	6	3	7	5	8	2	7	2
Cefalea	2		3	1	2		3	1
Nausea/vomito	2	1	1	1	-	-	1	-
Prurito	1	-	2	-	-	-	-	-
Secchezza fauci	9	9	10	10	10	10	9	9
Disuria	-	-	-		-	-	-	-
Rash cutaneo	-	-	-	5	-	-	-	-
Tremore	-	1	-	1	-	-	-	-
Sintomi e reazioni avverse, n. totale	25	16	28	27	22	13	26	12

**Figura 4.** Funzionalità intestinale (indice BFI) durante l'osservazione riabilitativa nei pazienti in trattamento antalgico con paracetamolo-codeina o con ossicodone-naloxone PR.

Legenda: T0, T7, T14 e T21: osservazione basale e dopo 7, 14 e 21 giorni di trattamento; UNL: valori superiori di normalità

la sua percezione. A oggi, il trattamento del dolore post-operatorio rappresenta una sfida aperta: dati di letteratura indicano infatti che l'86% dei pazienti riportano dolore moderato-severo anche dopo la dimissione ospedaliera¹. Il controllo del dolore post-operatorio è essenziale non

solo per alleviare la sofferenza, ma anche per limitare le potenziali conseguenze dell'atto chirurgico, per es. le complicanze respiratorie, cardiovascolari, stipsi, ritenzione urinaria, la ridotta mobilità muscolo-scheletriche e il rischio di trombosi venosa profonda. L'approccio terapeutico multimodale con l'utilizzo di farmaci analgesici a tecniche di anestesia locoregionale, ha sensibilmente migliorato il controllo del dolore nell'immediato post-operatorio, riducendo fortemente gli effetti collaterali legati all'utilizzo dei farmaci. In fase riabilitativa, un'inadeguata valutazione del dolore, la mancanza di protocolli post-operatori specifici, la carenza di programmi educazionali e formativi della gestione del dolore da parte degli operatori sanitari concorrono a un insufficiente trattamento del dolore, rallentando l'iter degenziale e il recupero funzionale³.

La letteratura scientifica dell'ultimo decennio ha ampiamente provato la superiorità della terapia analgesica fissa (*around-the-clock*) rispetto a una terapia antalgica da somministrarsi solo "al bisogno"^{7 9 10 21 22}. Nonostante le raccomandazioni internazionali, l'impiego degli oppiacei "forti" è ancora limitato nel trattamento del dolore post-chirurgico. In Italia l'utilizzo degli oppiacei è aumentato dopo l'introduzione della Legge 38/2010, ma rimane ancora molto al di sotto della media europea, soprattutto nella pratica ortopedica: gli analgesici del 1° gradino della scala WHO (FANS e paracetamolo) sono i risultati i farma-

ci preferiti nel trattamento del dolore osteomuscolare sia nella fase acuta che cronica nella recente survey italiana *Orthopedic Instant Pain Survey* (POIS) ²¹, laddove il 54,5% degli intervistati ha dichiarato di non prescrivere di farmaci oppiacei per il trattamento del dolore osteoarticolare severo ²¹.

L'ossicodone è altamente efficace e ben tollerato in diversi tipi di procedure chirurgiche ²², e in molti paesi occidentali il suo utilizzo ha superato quello della morfina nel trattamento del dolore post-operatorio. Il crescente interesse e utilizzo per questo analgesico oppiaceo orale nella gestione sia del dolore acuto post-operatorio, che del dolore cronico non/oncologico, deriva dalla sua vantaggiosa farmacocinetica e farmacodinamica in particolare a livello del SNC; inoltre, l'elevata biodisponibilità consente di evitarne una laboriosa titolazione iniziale, a differenza di quanto invece deve essere attuato con la morfina orale ⁴.

A differenza del solo ossicodone, la combinazione di quest'ultimo con l'antagonista oppiaceo naloxone consente di prevenire, ridurre e/o eliminare i tradizionali effetti collaterali gastrointestinali quali nausea, vomito e soprattutto la costipazione, assai comuni con tutti gli oppiacei. I numerosi studi registrativi condotti in pazienti con dolore cronico osteoarticolare controllato da oppiacei e disfunzione intestinale causata dall'oppiaceo hanno ampiamente dimostrato la miglior tollerabilità di OXN-PR rispetto a ossicodone-PR, a fronte di una pari efficacia analgesica ^{10 11 14}. Più recentemente, in un ampio studio randomizzato controllato condotto dalla Società tedesca di Algologia in oltre 900 pazienti affetti da mal di schiena d'intensità moderata-severa, pluritrattati e refrattari a precedenti trattamenti con FANS o oppiacei deboli, OXN-PR ha consentito un maggior controllo del dolore rispetto al solo ossicodone PR o morfina PR (tradizionali *gold standard* nel trattamento del dolore moderato-severo), a fronte di un minor incidenza di effetti collaterali ¹⁵.

Pur presentando caratteristiche farmacologiche nettamente differenti, OXN-PR e PaCo sono spesso utilizzati arbitrariamente dagli specialisti in degenza riabilitativa, prevalentemente sulla base dell'esperienza personale. Il nostro studio non si è prefissato di confrontare due oppiacei a pari dosaggio; i dosaggi di oppiacei utilizzati nei due gruppi randomizzati se espressi in morfina-equivalenti (media OXN 23,9 vs media codeina 7,3 p < 0,01) infatti sono risultati decisamente dissimili. Nel nostro studio, realizzato mantenendo un profilo pratico quanto più aderente al reale contesto riabilitativo dei pazienti sottoposti a TKA, sono state confrontate l'efficacia antalgica e la tollerabilità di uno schema terapeutico con OXN-PR a basso dosaggio con quello di un più tradizionale trattamento con PaCo, frequentemente utilizzato nella degenza riabilitativa dopo intervento di protesi totale di ginocchio, rispettando

le comuni posologie dei due farmaci utilizzati in regime riabilitativo.

I risultati ottenuti con le due differenti terapie analgesiche sono apparsi nettamente differenti sia per quanto riguarda il controllo del dolore che il profilo di sicurezza dei farmaci, e le implicazioni riabilitative e psicologiche. In particolare, il successo analgesico raggiunto nel gruppo OXN-PR è stato di particolare rilevanza nonostante i bassi dosaggi di oppiaceo utilizzato. Anche in considerazione dei contenuti dosaggi di ossicodone utilizzato, nessuno dei pazienti trattati con OXN-PR ha lamentato reazioni avverse di severa entità e/o necessitante la sospensione del farmaco. Al contrario, a seguito di rash maculare diffuso o intolleranza gastrica, la terapia con PaCo è stata prematuramente interrotta nel 18,5% dei pazienti, e nel restante 9,0% dei pazienti originariamente assegnati a PaCo, tale terapia antalgica è risultata inefficace e ha necessitato l'integrazione con OXN-PR, con rapido beneficio.

L'efficacia analgesica di OXN-PR è risultata nettamente superiore tanto sul dolore a riposo che durante FKT. Oltretutto i pazienti in terapia con PaCo hanno necessitato di un assai più cospicuo ricorso ad analgesici-rescue. Anche i parametri obiettivi (stenia dei muscoli ischio-crurali e quadricipitale, edema, ballottamento rotuleo, AROM e PROM) sono risultati assai più favorevoli nei pazienti trattati con OXN-PR, a fronte di una degenza oltretutto più breve. I numerosi vantaggi obiettivi e riabilitativi rilevati nel gruppo OXN-PR sembrano facilmente spiegabili dal miglior controllo del dolore ottenuto con ossicodone, analogamente a quanto osservato in altre esperienze in ambito di riabilitazione dopo protesica di ginocchio ^{7 8}. La maggiore stenia del gruppo OXN può essere attribuita a una minore inibizione algica, data da un migliore controllo del dolore, e meccanica, legata a una riduzione più cospicua dell'edema tissutale.

La combinazione dell'agonista oppioide con l'antagonista naloxone ha tuttavia contenuto l'insorgenza di effetti collaterali. Gli effetti collaterali più comuni registrati durante l'osservazione clinica prolungata sono stati sonnolenza e secchezza della mucosa orale, tipici *side effects* della terapia oppioide. Di rilievo, entrambi gli effetti collaterali sono risultati meno fastidiosi nel gruppo OXN-PR, con una significatività statistica per quanto riguarda la seconda. Questi dati confermano il buon profilo di sicurezza e tollerabilità della terapia con oppioidi in questa tipologia di pazienti, in particolare dell'associazione OXN-PR. Sono emerse differenze statisticamente significative tra i gruppi in termini di funzionalità intestinale, valutata con indice BFI; i pazienti in terapia con paracetamolo/codeina hanno assunto una dose di lassativi maggiore, necessari per compensare la stipsi indotta da codeina.

Qualità di vita e tono dell'umore a fine riabilitazione, valutate rispettivamente con i questionari BPI e PHQ-9^{18 23}, sono risultate decisamente superiori nei pazienti trattati con OXN-PR. Il miglior controllo del dolore notturno documentato al questionario BPI nei pazienti OXN-PR può spiegare in misura importante la miglior qualità di vita e le performances riabilitative del paziente.

Tra i limiti metodologici più rilevanti del nostro studio, segnaliamo il disegno non in doppio cieco del trattamento antalgico assegnato, e che in teoria può aver indirettamente influenzato la valutazione dell'efficacia antalgica delle due terapie, ma non i differenti risultati funzionali rilevati.

Conclusioni

Nella nostra esperienza riabilitativa real-life dopo impianto di artroprotesi totale di ginocchio, il trattamento analgesico con OXN-PR è risultato decisamente più vantaggioso e meglio tollerato rispetto alla terapia con PaCo. Analogo vantaggio è stato osservato per quanto riguarda i tradizionali parametri obiettivi e riabilitativi considerati, la qualità della vita e il tono dell'umore. In quanto efficace, maneggevole e sicuro, l'utilizzo di OXN-PR a basso dosaggio nel trattamento del dolore post-operatorio e nella riabilitazione di pazienti operati di artroprotesi totale di ginocchio può rappresentare una vantaggiosa opzione terapeutica.

Bibliografia

- ¹ Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, et al. *Post-operative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged*. *Anesth Analg* 2003;97:534-40.
- ² Fischer HBJ, Simanski CJP, Sharp C, et al. *A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following total knee arthroplasty*. *Anaesthesia* 2008;63:1105-23.
- ³ Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. *Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council*. *J Pain* 2016;17:131-57.
- ⁴ Oxycodone hydrochloride. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5284603 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284603>).
- ⁵ Rosti G, Gatti A, Costantini A, et al. *Opioid related bowel dysfunction: prevalence and identification of predictive factors in a large sample of Italian patients on chronic treatment*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14:1045-50.
- ⁶ Reber P, Brenneisen R, Flogerzi B, et al. *Effect of naloxone-3-glucuronide and n-methylnaloxone on the motility of the isolated rat colon after morphine*. *Dig Dis Sci* 2007;52:502-7.

- ⁷ Cheville A, Chen A, Oster G, et al. *A randomized trial of controlled-release oxycodone during inpatient rehabilitation following unilateral total knee arthroplasty*. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A:572-6.
- ⁸ de Beer Jde V, Winemaker MJ, Donnelly GA, et al. *Efficacy and safety of controlled-release oxycodone and standard therapies for postoperative pain after knee or hip replacement*. *Can J Surg* 2005;48:277-83.
- ⁹ Kuusniemi K, Zöllner J, Sjövall S, et al. *Oxycodone/naloxone in post-operative pain management: from a randomized clinical trial to usual clinical practice prolonged-release*. *J Int Med Res* 2012;40:1775.
- ¹⁰ Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, et al. *Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant pain: a randomised controlled trial*. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:531-43.
- ¹¹ Lowenstein O, Leyendecker P, Lux EA, et al. *Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic non-malignant pain: results of a prospectively designed pooled analysis of two randomised, double-blind clinical trials*. *BMC Clin Pharmacol* 2010;10:12.
- ¹² Mercadante S, Giarratano A. *Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in chronic pain management*. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22:161-6.
- ¹³ Schutter U, Grunert S, Meyer C, et al. *Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice*. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1377-87.
- ¹⁴ Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, et al. *Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate to severe noncancer pain*. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3503-12.
- ¹⁵ Ueberall MA, Mueller-Schwefe GH. *Safety and efficacy of oxycodone/naloxone vs oxycodone vs morphine for the treatment of chronic low back pain: results of a 12 week prospective, randomized, open-label blinded endpoint streamlined study with prolonged-release preparations*. *Curr Med Res Opin* 2015;31:1413-29.
- ¹⁶ Paternostro T, Stieger M. *Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy*. *J Rehabil Med* 2008;40:665-71.
- ¹⁷ Keith RA, Granger CV, Hamilton BB, et al. *The functional independence measure: a new tool for rehabilitation*. *Adv Clin Rehabil* 1987;1:6-18.
- ¹⁸ Bonezzi C, Nava A, Barbieri M, et al. *Validazione della versione Italiana del Brief Pain Inventory nei pazienti con dolore cronico*. *Minerva Anestesiol* 2002;68:607-11.

- ¹⁹ Rentz AM, Yu R, Muller-Lissner S, et al. *Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation.* J Med Econ 2009;12:371-83.
- ²⁰ Mahoney FI, Barthel DW. *Functional evaluation: the Barthel index.* Md State Med J 1965;14:61-5.
- ²¹ Fanelli G, Cherubino P, Compagnone C. *Opioid use for chronic pain management in Italy: results from the Orthopedic Instant Pain Survey Project.* Orthop Rev 2014;6:5309.
- ²² Kokki H, Kokki M, Sjövall S. *Oxycodone for the treatment of post-operative pain.* Expert Opin Pharmacother 2012;13:1045-5.
- ²³ Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. *Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care evaluation of mental disorder. Patient health questionnaire.* JAMA 1999;282:1737-44.

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

PERCORSI DI FORMAZIONE A DISTANZA



È ONLINE IL CORSO FAD

La diagnosi precoce clinica e strumentale della displasia congenita dell'anca

Responsabile Scientifico: Maurizio De Pellegrin

Docenti: Maurizio De Pellegrin, Francesco Maria Lotito, Vito Pavone

Il corso da diritto a 4,5 crediti formativi

Corso attivo dal 18/02/2017 al 31/12/2017



Corso realizzato in collaborazione con SITOP



per accedere al corso: <http://formazione.siot.piattaformagora.it>



È ONLINE IL CORSO FAD

Scoliosi infantili ad esordio precoce

Responsabile Scientifico: Guido La Rosa

Docenti: Guido La Rosa, Marco Carbone, Tiziana Greggi

Il corso da diritto a 4,5 crediti formativi

Corso attivo dal 23/03/2017 al 31/12/2017



Corso realizzato in collaborazione con SITOP

