



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

FOCUS

**“La rottura della
cuffia dei rotatori”**



**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Vol. XLI

01
2015

GIOT

Vol. XLI

01
2015

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, Giuseppe De Giorgi, Alberto Di Martino, Fabio Donelli, Antonio Gigante, Ernesto Macrì, Milena Mastrogiacomo, Giuseppe Mineo, Filippo Randelli, Giuseppe Solarino, Tiziano Villa

Consiglio Direttivo S.I.O.T. biennio 2014-2016*Presidente:* Rodolfo Capanna*Vice-Presidenti:* Gabriele Falzarano, Giuseppe Sessa*Consiglieri:* Araldo Causero, Gianfranco Corina, Pietro De Biase,

Federico Grassi, Francesco Falez, Michele Lisanti,

Alfredo Schiavone Panni, Vincenzo Zottola

Past-President: Paolo Cherubino*Garante:* Marco d'Imporzano*Segretario:* Andrea Piccioli*Segretario Generale:* Elena Cristofari*Revisori dei Conti:* Vincenzo Guzzanti, Alessandro Masini, Federico Santolini*Presidente Nuova Ascoti:* Michele Saccomanno**Comitato Scientifico**

Paolo Adravanti, Ernesto Amelio, Stefano Astolfi, Marco Berlusconi, 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 Zanoli, Giovanni Zatti

Referenti Rubriche*Linee guida:* Andrea Piccioli*Notiziario:* Elena Cristofari*Pagina sindacale:* Michele Saccomanno*Novità legali e giuridiche:* Ernesto Macrì**Edizione**

Pacini Editore S.p.A.

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

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

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 SpA

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 S.p.A. - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

PACINI
EDITORE
MEDICINA

www.giot.it

1 EDITORIALE

A. Piccioli

3 INTERVISTA DOPPIA

P.P. Mariani, F.M. Benazzo

FOCUS

6 La rottura della cuffia dei rotatori

A. Castagna, M. Borroni, R. Garofalo

ARTICOLI ORIGINALI

15 Ultrasuoni focalizzati ad alta intensità sotto guida della Risonanza Magnetica (MRgFUS) per il trattamento non-invasivo dell'osteoma osteoide

A. Napoli, B. Cavallo Marincola, G. Cartocci, F. Boni, M. Del Monte, C. Palla, L. Bertaccini, M. Mastantuono, O. Moreschini, C. Catalano

23 L'ipersensibilità ai metalli in ortopedia: epidemiologia, protocollo diagnostico e scelta dell'impianto

A. Del Prete, P. Ciprini, C. Carulli, A. Grillo, C. Ferrero, A.M. Carossino, R. Civinini, G. Arcangeli, M.L. Brandi, M. Innocenti

30 Utilizzo del diclofenac idrossipropil-β-ciclodestrina nella gestione del dolore post-operatorio in pazienti trattati per chirurgia minore dell'arto inferiore

A. Mazzotti, E. Chiarello, G. Tedesco, G.A. Vallejo Rojas, A. Miti, S. Giannini

CASE REPORT

36 Frattura lussazione posteriore acuta bilaterale di spalla in paziente epilettico trattata con tecnica McLaughlin-Neer: case report

F. Alessandrelli, G.C. Castellani, A. Maresca, M. Del Torto, A. Longhi, R. Pascarella

STORIA DELL'ORTOPEDIA

41 Ortopedia e protesi nella chirurgia di Girolamo Fabrizio d'Acquapendente

V. Gazzaniga, S. Marinozzi

MEDICINA LEGALE

46 Gli strumenti di protezione dei beni familiari - Seconda parte

E. Macri

BORSE DI STUDIO S.I.O.T.

50 Analisi del danno di superficie delle componenti rotulee nelle protesi totali di ginocchio

I. De Martino, M. Elpers, D. O'Brien, P. K. Sculco, T. Wright, T.P. Sculco

56 Trattamento delle deformità complesse degli arti con fissatore esterno esapodalico TL-HEX: analisi dell'osteogenesi per distrazione e risultati clinici

S. Mannino, S. Boero, S. Riganti, M. D'Arienzo

IL PUNTO SUL DOLORE

66 Il dolore osteoarticolare: appropriatezza prescrittiva durante la degenza e alla dimissione

U. Tarantino, L. Romano, E. Piccirilli

WHAT'S NEW A CURA DI E.S.T.R.O.T.

73 "What's new" nelle biotecnologie per il trattamento della pseudoartrosi

G.M. Calori, M. Colombo, M. Bucci, P. Fadigati, S. Mazzola, C.F. Minoli, T. Talamonti, E. Mazza

CASO CLINICO

78

L. Ruzzini

APPROFONDIMENTI

80 Confronto tra due schemi terapeutici con associazione di acido tioctico destrogiro e Boswellia serrata (Casperome®) nel trattamento delle radicolopatie compressive: efficacia di un trattamento prolungato con Destior® Bridge nella cervicobrachialgia e nella lombocruroscialgia

F. Lazzaro, M. Loiero



Andrea Piccioli

*Direttore Scientifico**"All The News That's Fit To Print"*

The New York Times

Oggi si compie un ulteriore passo innovativo, che investe sia la forma che la sostanza del nostro periodico. Con questo numero il Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia, inizia un nuovo progetto editoriale, come annunciato nello scorso Congresso Nazionale di Roma. La SIOT intende rilanciare la Rivista della Società come strumento di comunicazione scientifica all'interno del network dei soci, con più informazioni, confronto ed articoli di qualità. A questo proposito abbiamo deciso di raddoppiare le pagine di ogni singolo numero, portando poi il GIOT da bimestrale a trimestrale.

La prima novità riguarda la grafica della copertina e della struttura interna del giornale che abbiamo reso più moderna e accattivante, sperando incontri l'apprezzamento dei colleghi. Abbiamo usato un "codice" cromatico per identificare le varie sezioni del giornale questo a beneficio di una più agevole fruibilità.

Il core della rivista sarà il Focus, review affidata ad un opinion leader che su un argomento attuale e dibattuto, ci proporrà il suo punto di vista avvalorato dalla letteratura internazionale per un aggiornamento quanto mai interessante. Accanto a questo abbiamo iniziato a proporre modi diversi di fare informazione scientifica, ne è un esempio l'intervista doppia fra grandi professionisti italiani, che mette il lettore direttamente a contatto con il pensiero di due Scuole prestigiose. Gli articoli originali e i *case report* rimangono la struttura portante del GIOT e a questo riguardo ci aspettiamo sempre più un coinvolgimento di Scuole e di singoli professionisti. Ad arricchire il tutto nuove rubriche dedicate alla Storia dell'Ortopedia e alla Medicina legale già presenti in questo numero ed a breve anche articoli di tecnica chirurgica e la presentazione delle novità editoriali nazionali ed internazionali in tema di Ortopedia e Traumatologia. All'interno del volume uno spazio sarà dedicato alle attività prettamente societarie come gli articoli derivanti dalle borse di studio, le linee guida, i protocolli diagnostico-terapeutici che permetteranno di aggiornare e tenere "vivo" il rapporto tra Soci e Società Scientifica. A questo proposito ci è sembrato importante dare voce alle diverse componenti superspecialistiche afferenti alla SIOT. Questo il senso della rubrica "*What's new*" affidata ad una Società che proporrà un up-date sulle ultime acquisizioni scientifiche nel suo specifico ambito di interesse. Iniziamo con l'Europa, ESTROT poi ESSKA, torneremo quindi in Italia con la SICSeG e a seguire tutte le altre o almeno quelle che vorranno partecipare a questa sfida.

A fronte di tante novità ciò che non è cambiato, perché non deve cambiare, è la vocazione del Giornale, che resta solidamente legato allo spirito delle origini. In un periodo "governato" dai grandi editori anglosassoni, è corretto chiedersi quale sia l'attualità e l'opportunità di un giornale nazionale in italiano. La verità è che il GIOT continua a svolgere un ruolo importante per la comunità ortopedica nazionale,

grazie a indiscutibili vantaggi: l'essere scritto, appunto, in italiano e la sua diffusione: 5000 ortopedici ricevono la rivista a casa. Questo dato, da solo, è una grande sfida, ma anche un'opportunità unica.

Insieme al Comitato Editoriale ho cercato quindi di esplorare nuove modalità di comunicazione per soddisfare l'interesse dei lettori e degli autori, in modo da dar loro un buon ritorno per il tempo investito nel curare la rivista, cercando di fare del GIOT uno strumento nuovo e migliore al servizio della comunità ortopedica italiana: un catalizzatore di educazione, formazione ed esperienze scientifiche.

Il nostro auspicio ed obiettivo è quello di dare una prova tangibile che la ricchezza e la vivacità culturale dell'Ortopedia italiana vanno molto al di là dei limiti strutturali e politici in cui spesso si trova "costretta".

Questo fascicolo segna dunque l'apertura di una "Nuova Serie". I numeri successivi potranno, sempre nel segno della continuità, apportare alcuni ulteriori cambiamenti, al fine di raggiungere più elevati standard di funzionamento e di garantire sempre meglio, sotto la tutela dei Vicedirettori, del Comitato Scientifico e del Consiglio Direttivo della SIOT, l'alta qualità dei contenuti.

In conclusione desidero ringraziare l'editore Pacini, che ci accompagna in questo percorso di rinnovamento ed il nuovo Comitato Editoriale che, con entusiasmo e professionalità, sta contribuendo a rinnovare e contiamo migliorare, nel rispetto della sua gloriosa tradizione, questa prestigiosa rivista.

Andrea Piccioli

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'A. Piccioli', written over a horizontal line.

P.P. MARIANI

INTERVISTA DOPPIA

F.M. BNAZZO



Pier Paolo

Nome?

Francesco Maria

68

Età?

59

L'attività accademica presso l'Università "Foro Italico" Roma 4 e l'attività clinica presso la Clinica Villa Stuart

Dove lavori?

Fondazione IRCCS Ospedale San Matteo, Università di Pavia

Scuola "romana" cioè Prof. Lamberto Perugia

Che "Scuola"?

Prof. Mario Boni (Roma, Sassari, Pavia)

Il Prof. Perugia è scomparso improvvisamente. Non ci sono state "ultime" parole. Ma tante altre allorché ero suo assistente

Le ultime parole famose del tuo Maestro?

La traumatologia dello sport deve essere il tuo hobby. Ho sempre rispettato quel consiglio

Meglio Italia, anche e non solo nel mio settore della traumatologia dello sport

Meglio Italia o estero?

Casa, affetti, lavoro... paese nostro

Oggi eseguo prevalentemente solo chirurgia del ginocchio. Negli altri settori della nostra specialità ci sono specialisti migliori di me per cui darei un pessimo servizio ad un paziente se volessi fare tutti gli interventi

Quanta parte della tua attività chirurgica è dedicata al ginocchio?

80%

Tra i 250 e i 300 interventi di ricostruzione del LCA all'anno

Quanti interventi di ricostruzione di LCA in un anno?

180 (tutto il gruppo)

Solo single bundle

Single-bundle o Double-bundle?

Single

Ambedue e modulo la scelta in base a molti fattori

Rotuleo o STG?

85% STG, 15% rotuleo

Perché il transtibiale non è anatomico? Se ben eseguito il transtibiale è molto più anatomico delle altre metodiche

Transtibiale o anatomico?

Partito da transtibiale, convertito ad AM



P.P. MARIANI

GIOT

INTERVISTA DOPPIA



F. BENAZZO

Attualmente utilizzo sistemi a sospensione per sfruttare al massimo la fissazione biologica	<i>Fissazione femorale in sospensione?</i>	MAI!!!
È una domanda che non comprendo. È impossibile per il chirurgo duplicare esattamente l'anatomia. Tenere in considerazione le misure dell'inserzione tibiale e cercare di duplicarla con dei trapianti significa incidenza di errori o complicazioni	<i>Quanto è importante la misurazione dell'area di inserzione tibiale?</i>	Relativa... puntare sempre al centro
Instabilità con marcata lassità rotatoria e nelle revisioni di fallimenti chirurgici senza "apparente" motivo	<i>In quali casi è utile associare plastiche esterne?</i>	Revisione sempre, nello sport con intenso pivoting per protezione
Restituire una stabilità articolare globale, cioè considerando che le vere lesioni isolate del LCA sono rare e che spesso ci sono lesioni associate capsulari, alcune di non rilevanza chirurgica mentre spesso devono essere valutate	<i>Qual è la tua filosofia ricostruttiva?</i>	Considerazione nell'ordine di 1 professione, 2 età, 3 motivazioni ricreative. Età conta sempre meno
Non particolarmente. Per me è stato molto più importante Noyes	<i>Quanto è stato importante Rosemberg?</i>	Come la Nutella per i bambini
Per i seguaci della sua filosofia molto, per me... no!	<i>... e Freddy Fu?</i>	Difficile seguirne il pensiero mutevole
Conosco e stimo Benazzo ma non conosco la sua "formazione chirurgica"	<i>Cosa pensi abbia risposto l'altro?</i>	Sostenitore del rotuleo... acerrimi "nemici"?
Sì, sempre, se possibile! La differenza è soprattutto riabilitativa	<i>Nel calciatore professionista sempre rotuleo?</i>	Sempre, a parte rare controindicazioni
L'anno scorso oltre 60 professionisti di calcio e altri 20 atleti, professionisti di altri sport. Negli anni passati più o meno lo stesso numero	<i>Quanti atleti professionisti operi in un anno?</i>	Da nerazzurro 15-20/anno ... da quest'anno ancora non saprei
In campo per la partita, in media 4-5 mesi. Ad allenarsi con la squadra 2-3 mesi	<i>Tempo medio per tornare in campo?</i>	5-6 mesi per allenarsi, 8-9 per l'attività completa
Tutti quelli che sono andati all'estero per farsi operare!	<i>Quale atleta non trattato da te avresti voluto operare?</i>	Tutti quelli di Mariani



P.P. MARIANI

GIOT

INTERVISTA DOPPIA



F. BENAZZO

In un atleta, per il ritorno all'attività sportiva è il 50% del risultato. Meno importante nel paziente "normale". La fisioterapia non può migliorare un intervento mal eseguito

Quanto conta la riabilitazione in una ricostruzione di LCA?

Tantissimo.
Prova a non far praticare riabilitazione...

Trattamento acuto ed immediato e supervisione del trattamento riabilitativo. È sempre meglio riparare che ricostruire!

In caso di lesione associata LCA-LCM qual è il timing?

Tutto e subito nel professionista

Accurata valutazione preoperatoria. Poi tecnicamente esistono tante possibilità: difficile descriverle in poche parole

Cosa fai nei casi di revisione?

Trapianto autologo. "One step" se bone stock buono, e tunnel precedenti lo consentono; borraggio se bone stock scarso e tunnel larghi. Sempre plastica periferica

Una valida alternativa che non amo. La rivascularizzazione è un processo biologico non controllabile

... e l'allograft?

Non me lo farei fare

È l'errore clinico e diagnostico. La tecnica si migliora con l'esperienza, la clinica richiede, invece, un continuo studio ed aggiornamento ed è facile sbagliare la diagnosi

L'errore più comune per un chirurgo del ginocchio?

L'errore più comune per un chirurgo del ginocchio? Pensare di essere arrivato

In quaranta anni di attività chirurgica, ho visto sorgere e tramontare tante novità. Per cui, altre ancora ne sorgeranno, anche se non so specificare quali

Ci sono margini per dire ancora qualcosa di nuovo nella ricostruzione dell'LCA?

Sicuramente, bisogna migliorare la scienza della fissazione e della ligamentizzazione

Se ti riferisci ad operare, sì ancora!

Ti diverti ancora?

Come a 30 anni, anzi di più

Ho avuto in quaranta anni molte complicazioni. Quelle che temo sono quelle che ancora non ho avuto!

Qual è la complicanza che temi di più?

Infezione

Studiare, studiare e studiare! Prima, durante e dopo! Intendo dire che senza lo studio non è possibile iniziare a comprendere il gesto chirurgico. Senza lo studio non è possibile migliorare la chirurgia. Ed infine, senza lo studio non è possibile progredire nella propria attività.

Un consiglio ad un giovane chirurgo del ginocchio?

Umiltà e studio

Giardinaggio e fotografia, ma il mio hobby principale è la chirurgia

Hai un hobby?

La bicicletta e lo sci

Fammeli lasciare nel cassetto! Se i sogni venissero rimossi dal cassetto o non sarebbero più sogni o svanirebbero.

Sogno nel cassetto?

La gran fondo delle Dolomiti. Sogno irrealizzabile.

Con te nessuna: sono stato sincero!

Quante bugie?

... sono cattedratico ...



Alessandro Castagna (foto)
Mario Borroni
Raffaele Garofalo

Head Shoulder and Elbow Surgery Unit
Istituto Clinico Humanitas, IRCCS
Rozzano (MI)

La rottura della cuffia dei rotatori

Epidemiologia

Le lesioni dei tendini della cuffia dei rotatori sono molto comuni. Nella maggior parte dei casi tali lesioni sono per lo più delle usure della struttura tendinea legate al processo di invecchiamento dell'individuo. Pertanto tale patologia mostra un incremento significativo dopo i 50 anni. Tuttavia è sempre più frequente diagnosticare tali lesioni anche in soggetti con età inferiore ai 40 anni. Tale dato è sicuramente dovuto all'attenzione che il paziente inizia a porre sui sintomi dolorosi della spalla, ma anche alla maggior preparazione degli specialisti del settore, nonché allo straordinario miglioramento tecnologico dei mezzi diagnostici.

L'incidenza riportata delle lesioni della cuffia dei rotatori varia dal 5% al 40%¹, e naturalmente la prevalenza aumenta con l'età sino ad arrivare al 51% nei pazienti con età superiore a 80 anni². Comunque, è davvero difficile stabilire la reale incidenza di queste lesioni, in quanto queste sono degenerative ed a decorso lento, e spesso sono asintomatiche o paucisintomatiche e non vengono segnalate. Yamamoto et al.¹ hanno messo in evidenza in uno studio epidemiologico un'incidenza del 20% di lesioni asintomatiche nella popolazione di studio. L'assenza di sintomatologia era correlata con un interessamento del lato non dominante, con la negatività di segni di impingement subacromiale, e con la presenza di una buona funzionalità del deltoide e dei muscoli periscapolari.

Tra i quattro elementi anatomici che costituiscono la cosiddetta cuffia dei rotatori, il tendine più spesso interessato dalla rottura è il sovraspinato, mentre il sottospinato, il sottoscapolare ed il piccolo rotondo sono coinvolti meno di frequente. Studi recenti hanno evidenziato come il sesso (maschile o femminile) e le patologie associate, in particolare quelle metaboliche ed endocrine possano rivestire un ruolo significativo nella progressione della lesione tendinea. Il sesso femminile infatti, appare più coinvolto da tale patologia ed inoltre appare che le donne presentano un minor recupero funzionale dopo la riabilitazione post chirurgica. Per quanto attiene invece alle patologie metaboliche, sembra che le patologie tiroidee rappresentino un fattore di rischio nello sviluppo delle lesioni atraumatiche della cuffia dei rotatori³ così come il diabete e le dislipidemie.

Eziopatogenesi

Attualmente si riconosce che la patogenesi delle rotture della cuffia dei rotatori è multifattoriale. Per molto tempo si è ritenuto l'impingement subacromiale teorizzato da Neer come l'unica causa di una rottura di cuffia, ed in questo senso l'intervento di acromionplastica ha trovato il suo razionale per molti anni. A parte l'impingement subacromiale, altri fattori estrinseci, sono stati ritenuti i carichi eccessivi ed i microtraumi ripetuti (in particolare le attività *overhead*).

Indirizzo per la corrispondenza:

Alessandro Castagna

Istituto Clinico Humanitas IRCCS
via A. Manzoni 56
20089 Rozzano (MI)

E-mail:

alessandro.castagna@humanitas.it

Nel corso degli anni tuttavia, si è iniziato a valutare l'importanza dei fattori intrinseci come l'ipoperfusione tendinea, i fattori endocrini, metabolici e degenerativi propriamente detti (apoptosi) nel determinare una rottura della cuffia dei rotatori. Studi recenti hanno focalizzato l'attenzione sulla matrice extracellulare (ECM), fondamentale per l'omeostasi dei tessuti connettivi, essendo la sede in cui le cellule (tenociti) aderiscono, migrano, si differenziano e crescono. Un'alterazione dell'ECM sembra essere probabilmente il fattore intrinseco principale responsabile delle tendinopatie. Molti enzimi regolano l'omeostasi della ECM, in particolare le metalloproteasi (MMP), che sono delle proteasi che degradano le fibre collagene dell'ECM e sembrano avere un ruolo primario nella rottura dei tendini della cuffia dei rotatori⁴. Molte patologie endocrine e metaboliche possono inoltre alterare l'ECM; in particolare in caso di diabete si è osservata una glicosilazione delle proteine dell'ECM dei tendini, che è una reazione spontanea in presenza di elevate livelli di glucosio. Le proteine glicosilate alterano i legami del collagene e di conseguenza la ECM, predisponendo alla rottura del tendine.

Storia naturale

La storia naturale della rottura della cuffia dei rotatori varia a seconda della grandezza della lesione, delle caratteristiche del paziente, e delle sue comorbidità. Comunque queste lesioni presentano in genere una tendenza ad evolvere nel tempo se non trattate. L'evoluzione della lesione consiste in un'estensione della lesione stessa che può nel tempo coinvolgere gli altri tendini, ed in una retrazione mediale dei tendini rotti con una difficoltà a poter posizionare i tendini sulla propria sede naturale di inserzione (*footprint*). Con il tempo infatti, i tendini rotti proseguono il processo di degenerazione sino alla metaplasia condroide e perdono di elasticità. Alcuni lavori hanno dimostrato che a seguito di una rottura a livello dei tendini non vi è solo una semplice retrazione, ma una vera e propria perdita di sostanza relativa ad un alterato metabolismo che si verifica a seguito della rottura stessa⁵. Oltre che alla degenerazione tendinea progressiva, con il tempo si assiste anche alla degenerazione dei ventri muscolari che si infarcano di tessuto adiposo, vanno incontro ad atrofia e fibrosi, e non sono più funzionali. Tale degenerazione adiposa inoltre non regredisce dopo la riparazione dei tendini; infatti alcuni autori hanno dimostrato che può addirittura progredire dopo la chirurgia stessa. La degenerazione tendinea e quella adiposa dei ventri muscolari è direttamente proporzionale all'ampiezza della lesione ed al tempo trascorso dall'inizio della sintomatologia. In conseguenza, gli sforzi devono essere tesi alla diagnosi ed al trattamento precoce delle lesioni della cuffia dei rotatori, prima che i processi di

degradazione che si instaurano diventino i responsabili di uno scarso risultato di un trattamento chirurgico anche se ben eseguito. Un aspetto certamente importante dell'evoluzione della rottura della cuffia dei rotatori è la capacità dei tendini a guarire, la cosiddetta "guarigione spontanea". Sebbene studi istologici non abbiano evidenziato la presenza di cellule e neovascolarizzazione nelle porzioni dei tendini vicini alla rottura, lasciando intendere che questi non avrebbero la capacità di guarire⁶, altri studi hanno evidenziato la presenza di procollagene tipo I nei frammenti di tendine vicino alla lesione, mostrando delle potenzialità a produrre ECM⁷. Dall'analisi della letteratura emerge che la capacità del tendine a guarire è direttamente proporzionale alla grandezza della lesione. Infatti le lesioni di piccole dimensioni presentano caratteristiche citologiche ed istologiche di un tessuto in fase di guarigione, mentre tali caratteristiche diminuiscono mano a mano che le lesioni aumentano di dimensione. Questo spiega quindi anche perché le lesioni massive, anche se riparate, presentano una percentuale di non guarigione elevate, secondo alcuni lavori fino al 90%.

Classificazione

Attualmente vi sono diverse classificazioni per le rotture della cuffia dei rotatori, anche se non vi è alcuna classificazione che tiene conto di tutte le variabili che sono relative a tale patologia. Fondamentalmente, le rotture di

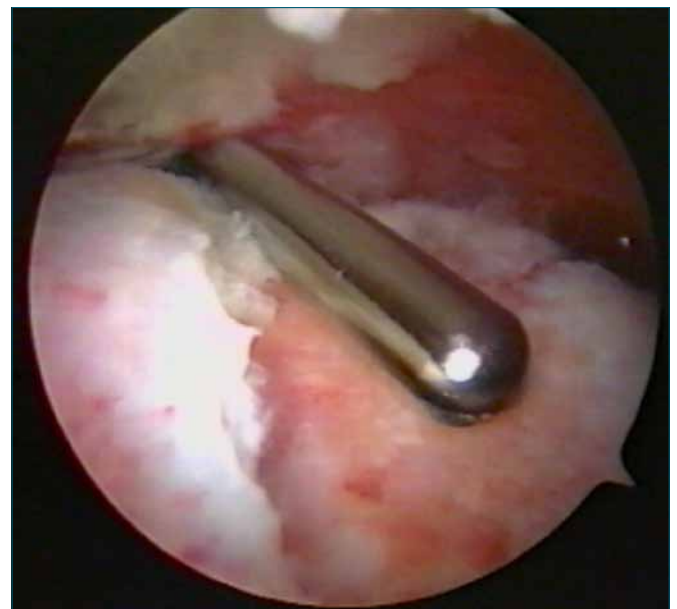


Figura 1. La fase di preparazione durante un intervento per una ampia rottura di cuffia.

cuffia si classificano in parziali (articolari o bursali) e complete quando la lesione del tendine è a tutto spessore. Il grado di lesione determina e guida il trattamento. Nel caso delle lesioni a tutto spessore, esistono diverse classificazioni che tengono conto delle dimensioni della lesione, del numero dei tendini coinvolti o della morfologia. Le dimensioni definiscono una rottura come piccola < 1 cm, media (tra 1 e 3 cm) e massiva > 5 cm. La classificazione morfologica riconosce quattro categorie: forma a mezzaluna (*crescent*), forma a U, forma ad L, e rotture massive e retratte. Tale classificazione morfologica che è stata resa possibile dall'avvento dell'artroscopia, aiuta il chirurgo a capire la riduzione del tendine sulla sua sede di inserzione in modo da eseguire una riparazione con una giusta tensione.

Un limite di queste classificazioni è tuttavia legato al fatto che si tratta di classificazioni intraoperatorie, e che quindi non permettono nel preoperatorio di pianificare l'atto chirurgico e di poterne stabilire una prognosi ed un risultato. Tra l'altro, nessuna di queste tiene conto del grado di infiltrazione adiposa e dell'atrofia muscolare che influenzano notevolmente il risultato chirurgico⁸.

Diagnosi clinica

L'esame obiettivo della spalla, come per gli altri distretti articolari, dovrebbe essere preceduto da una accurata anamnesi e dall'osservazione attenta dell'habitus fisico e comportamentale del paziente.

La valutazione clinica viene impostata quindi seguendo un protocollo metodico che include:

- ispezione;
- palpazione;
- valutazione dell'articolari  attiva e passiva;
- valutazione della forza muscolare;
- valutazione neurologica;
- test specifici per le diverse patologie della spalla.

Inoltre devono essere indagate le altre cause di dolore riflesso alla spalla: patologie cervicali, sindrome dello stretto toracico, distrofia riflessa, cardiopatia ischemica.

- *Ispezione*
 - Atteggiamento posturale.
 - Aspetto del muscolo.
 - Deformit .
 - Tumefazioni.
 - Manifestazioni cutanee.
- *Palpazione*
 - Prominenze ossee.
 - Articolazioni.
 - Tessuti molli.

- *Valutazione dell'articolari  attiva e passiva*

La valutazione del movimento della spalla si deve basare non solo sul grado ma anche sulla qualit  del movimento, tenendo conto che la spalla   l'articolazione pi  mobile del corpo, e che alla sua articolari  multiplanare contribuiscono anche la sterno-claveare, la acromio-claveare e la scapolotoracica.

L'*American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS) ha stabilito alcuni principi per la misurazione dell'articolari  della spalla:

- 1) Tutti i movimenti partono da una posizione definita ZSP (*zero starting position*): paziente in piedi con arti superiori lungo il corpo in posizione neutra.
- 2) Comparazione con l'arto controlaterale. Esprimendo i valori in gradi di movimento o in percentuale di perdita di movimento rispetto al controlaterale.
- 3) Se l'arto controlaterale   patologico l'articolari  si confronta con i valori di un individuo sano simile per et , sesso e caratteristiche fisiche.
- 4) La mobilit    definita come attiva o passiva.
- 5) Esaminare il paziente nella posizione del suo massimo comfort.

Applicando tali principi si valuta l'articolari  attiva e passiva misurando:

- Elevazione sul piano scapolare.
- Rotazione esterna a braccio addotto.
- Rotazione esterna a 90  di abduzione.
- Rotazione interna con braccio in abduzione di 90 .
- Rotazione interna con mano dietro la schiena.

- *Valutazione della forza muscolare*

La forza muscolare deve essere valutata da test ad elevata riproducibilit , solitamente in isometria, applicando una resistenza graduale e assegnando un valore da 0 a 5 secondo la classificazione pi  nota:

- 0.** (ZERO) = contrazione non palpabile
- 1.** (TRACE) = contrazione palpabile ma assenza di movimento, anche senza gravit 
- 2.** (POOR) = movimento possibile anche senza gravit 
- 3.** (FAIR) = movimento possibile contro gravit  entro un certo range
- 4.** (GOOD) = movimento possibile contro resistenza ma con minor forza
- 5.** (EXCELLENT) = forza normale contro massima resistenza

- *Valutazione neurologica*

- Funzionalit  motoria e sensitiva.
- Riflessi.
- Atrofia muscolare.

- **Test specifici per la cuffia dei rotatori**

Secondo una suddivisione topografica della cuffia (Patte) possiamo distinguere:

1. Lesioni antero-superiori che interessano il sottoscapolare, il bicipite e il sovraspinoso.
2. Lesioni superiori che interessano il bicipite o il sovraspinoso.
3. Lesioni postero-superiori che interessano il sovraspinoso e una parte o tutto il sottospinoso.
4. Lesioni massive.

Lesione antero-superiore

- Test di JOBE.
- Full Can Test.
- ERLS ("lag sign" a 20°).
- Dolore sul solco bicipitale.
- Test di SPEED.
- Test di YERGASON.
- LIFT-OFF Sign.
- IRLS.
- Segno di NAPOLEONE (BELLY-PRESS Sign).
- Bear-Hug test.

Lesione superiore

- Test di JOBE.
- Full Can Test.
- ERLS.
- Test di YOCUM.

Lesione postero-superiore

- Test di JOBE.
- Test di PATTE (a 90°).
- ERLS.
- DROP Sign ("lag sign" a 90°).

Il test di Jobe (abduzione contro resistenza del braccio a 90° sul piano scapolare con avambraccio pronato) è oggi considerato ad alta sensibilità ma bassa specificità, sarebbe quindi un ottimo test di screening per una patologia tendinea senza definirla; è condizionato dal dolore che causa una debolezza muscolare riflessa.

Il "Full Can Test" (abduzione contro resistenza del braccio a 90° sul piano scapolare con 45° di rotazione esterna) ha la stessa accuratezza del test di Jobe (*empty can test*), ma non è condizionato dal dolore.

L'ERLS (*External Rotation Lag Sign*; Hertel e Gerber '96) è invece ad alta specificità in quanto eseguito in una posizione che riduce la debolezza muscolare riflessa. Si esegue posizionando la spalla a 20° di elevazione sul piano scapolare col gomito flesso a 90° e in rotazione esterna quasi completa; l'esaminatore posto alle spalle tiene il polso e il gomito del paziente. Si chiede al paziente di man-

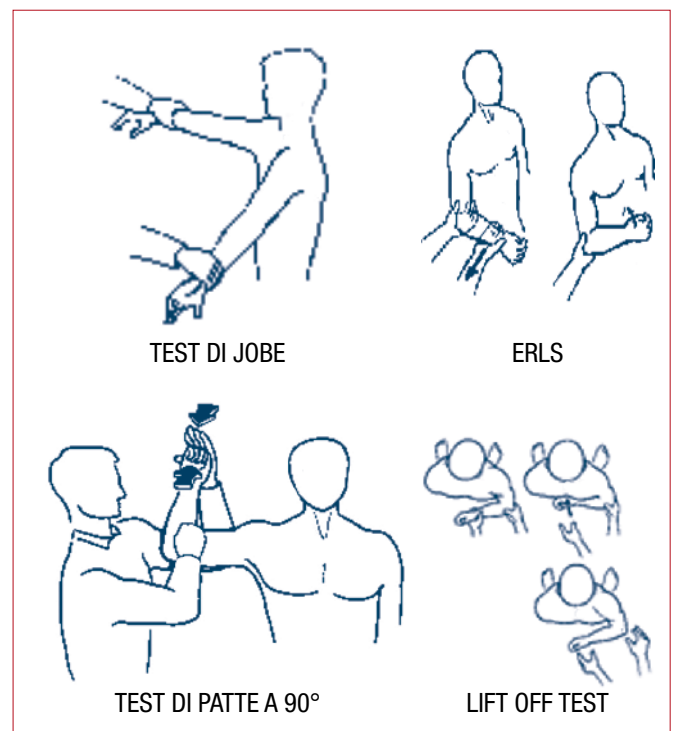
tenere attivamente la posizione rilasciandogli il polso, se non vi riesce, e si ha una caduta della mano superiore ai 5° il segno è positivo per una lesione del sovraspinoso e del sottospinoso.

Il *Drop sign* (Hertel e Gerber '96) si esegue in posizione simile, ma a 90° di elevazione sul piano scapolare. In questa posizione il mantenimento della rotazione esterna è da attribuirsi principalmente al sottospinoso.

Il test di Patte valuta anch'esso il sottospinoso alla extrarotazione contro resistenza a 90° di abduzione.

Il *Lift-off test* (Gerber '91) si esegue facendo posizionare il dorso della mano del paziente sulla propria regione lombare col gomito flesso a 90° e chiedendogli di allontanarla attivamente in intrarotazione massima. L'incapacità di eseguirlo indica lesione ampia del sottoscapolare.

Bear hug test: Recentemente descritto da Barth e Burkhart: il paziente con il palmo della mano a dita estese sulla spalla controlaterale ed il gomito anteposto, deve opporre resistenza al tentativo dell'esaminatore di extrarotare l'arto.



L'IRLS (*Internal Rotation Lag Sign*; Hertel e Gerber '98) è un "lag sign"; simile al lift-off test nella posizione di partenza, si esegue sostenendo il polso e il gomito del paziente e chiedendogli di mantenere la posizione rilasciando il polso. La caduta della mano sulla schiena indica la lesione del sottoscapolare.

Il *Belly-Press sign* (o segno di Napoleone) valuta il deficit del sottoscapolare escludendo il compenso del grande

pettorale. Il paziente esegue la rotazione interna premendosi l'addome col palmo della mano tenendo il braccio lievemente flesso sul piano frontale.

La lesione del bicipite è rilevabile dai test di Speed (elevazione anteriore dell'omero da 60° contro resistenza col gomito esteso) e dal test di Yergason (supinazione attiva contro resistenza con braccio addotto, gomito flesso a 90° e avambraccio pronato) e dal *Bicipital Groove Pain*.

Diagnostica strumentale

L'esame clinico è fondamentale nella valutazione della patologia della cuffia, e grazie alla moltitudine dei segni clinici e dei test funzionali sembrerebbe molto facile fare la corretta diagnosi.

Eppure vengono sempre più facilmente e in maniera confusa richiesti una gran varietà di esami strumentali non sempre motivati, segno che evidentemente le nostre visite ci lasciano molti dubbi.

Le indagini strumentali a nostra disposizione per lo studio della cuffia dei rotatori sono sostanzialmente:

- Rx;
- ecografia;
- artrografia;
- TC e artroTC;
- RM e artroRM.

Radiografia

Anche la radiologia convenzionale è in grado di fornire utili informazioni: la morfologia della spalla, il tono calcico dell'osso, i rapporti articolari, gli spazi periarticolari ed anche i tessuti molli (seppure in misura vaga).

La radiografia non ci può dare degni segni diretti di lesione di cuffia, dal momento che i tendini non sono evidenziabili, ma ci può dare una serie di segni indiretti che ci possono far sospettare a una lesione di cuffia:

- calcificazioni tendinee;
- protuberanza del trochite (dove la grande tuberosità urta l'acromion);
- cisti subcondrali a livello del trochite;
- sclerosi del trochite e successivo arrotondamento (perché a causa della debolezza del sovraspinato la testa tende a risalire);
- osteofita acromiale anteriore;
- diminuzione della distanza acromion-omerale con successiva sclerosi dell'acromion a causa della compressione da sotto della testa omerale (la distanza normale dovrebbe essere fra i 12-14 mm);
- interruzione della linea del calcar;
- risalita della testa;
- degenerazione dell'articolazione acromion-claveare.

Esistono molte possibili proiezioni radiologiche: AP, ascellare laterale, Ap vera (sul piano scapolare), trans scapolare, ascellare laterale di Velpeau, assiale laterale di Stripp, ascellare laterale di Tietge, ascellare laterale di West Point, apicale obliqua, proiezione di Stryker, AP con arto intraruotato, AP con arto extraruotato, tilt cefalico di 30°, tilt caudale di 30°... Quelle che ci sembrano più importanti per la valutazione della cuffia sono:

- AP vera in intra ed extra rotazione (la scapola è inclinata di circa 45° rispetto al piano del torace per cui il piano dell'articolazione gleno-omerale non è il piano del torace per cui la AP vera si esegue col tubo radiogeno inclinato di 45° lateralmente): mostra eventuali calcificazioni del sovraspinato e la risalita della testa omerale.
- La proiezione a Y (o laterale della scapola, o Lamy, o outlet): è una scapolo-laterale vera con il tubo radiogeno inclinato caudalmente di 5°-10° occorre che la testa omerale deve essere al centro della Y (costituita dalla scapola, dalla coracoide e del processo spinoso) e il profilo scapolare deve essere parallelo alla diafisi dell'omero; serve per capire come è fatto l'acromion, per valutare il trochite e per la ricerca di eventuali calcificazioni del sottoscapolare.
- La proiezione dell'egresso scapolare (outlet del sovraspinato o *Arch view*): è come la precedente è una tangente alla scapola con 10°-15° di tilt caudale; offre una proiezione del tunnel del tendine del sovraspinato: su questa proiezione si evidenzia la diversa morfologia dell'acromion.
- La proiezione in AP con tilt caudale di 30° mette bene in evidenza gli osteofiti anteriori dell'acromion o l'ossificazione del legamento coracoacromiale.



Figura 2. Una semplice radiografia in AP è sufficiente per confermare un'artropatia in rottura massiva non riparabile della cuffia.

Ecografia

Utilizza le immagini che si costruiscono dagli echi prodotti dall'impatto delle onde ad altra frequenza contro i tessuti colpiti. Da una esame ecografico è possibile evidenziare i tendini della cuffia, la borsa, il CLB e una parte dell'articolazione acromionclaveare ed è possibile riconoscere differenze di spessore dei tendini, la presenza di eventuali calcificazioni, lesioni elementari e anche lesioni parziali dei tendini.

È un esame rapido, non invasivo, a basso costo ed è soprattutto un esame dinamico: è possibile cioè muovere i tendini durante l'esame per poterne studiare la validità; inoltre è un esame comparativo: è possibile confrontare le due spalle. Con l'esame ecografico abbiamo invece informazioni parziali sull'osso e sul trofismo muscolare anche se le apparecchiature più recenti sembrano potere correggere questo limite.

Artrografia

Per anni è stata considerata il mezzo migliore per la valutazione di lesioni a tutto spessore della cuffia dei rotatori. È una procedura invasiva e espone il paziente a radiazioni. Non è in grado di evidenziare lesioni parziali in modo preciso.

TAC

Dopo l'avvento di altre metodiche più precise per i tessuti molli essa non è più considerata l'esame di prima scelta per la valutazione della cuffia e non aggiunge informazioni sullo stato dei tendini rispetto all'ecografia. Può invece essere utile se si vuole studiare anche la componente ossea.

RM

È un esame non invasivo che si basa sull'applicazione di piccole quantità di energia sotto forma di onde di energia; questa energia porta i nuclei di idrogeno all'interno del corpo a un livello energetico più alto; e quando il nucleo di idrogeno torna al suo livello normale emette un segnale che viene rilevato da una bobina magnetica e quindi convertito in immagini anatomiche. In ciascuna sequenza di immagini è possibile intervenire modificando alcuni parametri (tempo di ripetizione, tempo di rilevamento) in modo da evidenziare meglio quello che stiamo cercando. È quindi molto importante specificare cosa si va a cercare in modo da effettuare le esatte pesature delle immagini.

È utile non tanto per valutare i tendini, ma soprattutto per le informazioni che ci da sul trofismo muscolare documentando le retrazioni tendinee e le degenerazioni adipose; ci da precise informazioni sulla morfologia dell'acromion e rivela la presenza di osteofiti acromiali; infine ci da notizie su eventuali lesioni associate (SLAP, instabilità, ecc.)

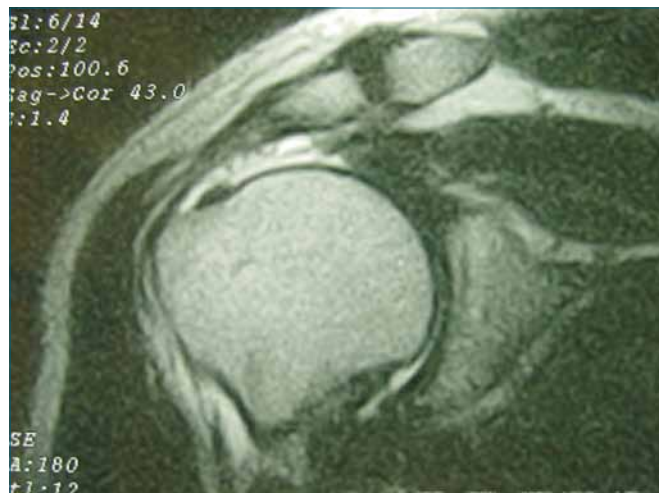
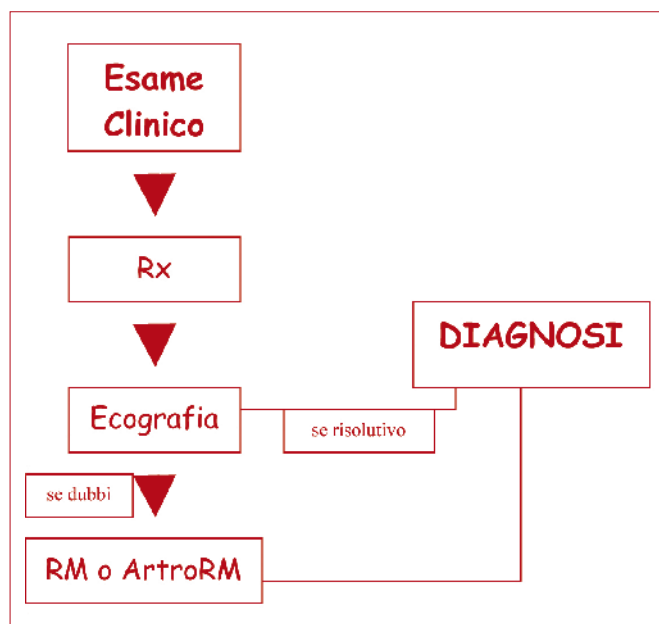


Figura 3. L'esame RMN fornisce indicazioni sul grado di retrazione del tendine, sul trofismo del muscolo e su eventuali lesioni associate.

La RMN è molto sensibile nell'identificare le lesioni della cuffia, specialmente quelle ampie a tutto spessore, ma è più in difficoltà rispetto all'ecografia per rivelare le lesioni piccole o quelle non a tutto spessore e le calcificazioni tendinee.

ARTRO-RM

Consiste in una RM con l'introduzione di mezzo di contrasto. È un esame più preciso ed accurato in quanto riesce a discriminare lesioni parziali e totali e inoltre ci da informazioni anche sulle lesioni associate (SLAP, lassità capsulari, ecc.) Da quanto appena esposto emerge un possibile algoritmo di valutazione della patologia di spalla:



Approccio terapeutico

La scelta del trattamento è influenzata da numerosi fattori alcuni dei quali non sempre oggettivabili in schemi rigidi. L'obiettivo del trattamento è la riduzione del dolore, il miglioramento dell'articolazione e della qualità di vita. Al fine di poter scegliere le opzioni di trattamento è opportuno inquadrare la tipologia delle rotture della cuffia dei rotatori. Per ragioni pratiche distinguiamo le rotture della cuffia in croniche atraumatiche, traumatiche (più rare) e le rotture acute su croniche (si tratta di pazienti con una situazione di rottura inveterata ma con spalla asintomatica o leggermente sintomatica, ma in buon compenso funzionale che presentano dolore e/o disfunzione a seguito di un evento traumatico).

In generale l'utilizzo dei FANS consente un miglioramento della sintomatologia algica a breve termine ma non un miglioramento della funzionalità articolare della spalla⁹. Il razionale della terapia è quello di ridurre la sintomatologia dolorosa ed iniziare un percorso riabilitativo a scopo antalgico combinato con esercizi di stretching per recupero dell'articolazione, e quindi esercizi propriocettivi, riequilibrio della scapolo-toracica e rinforzo progressivo muscolare in particolare di quelle strutture della cuffia dei rotatori ancora integre che possono bilanciare l'articolazione e permetterle di funzionare senza dolore. È chiaro in questo senso, che ai pazienti si consiglia anche di evitare alcune attività come quelle verso l'alto e prendere pesi con il braccio lontano dal corpo in modo da minimizzare gli stress sulla cuffia dei rotatori. Notevoli sono invece le controversie per quello che concerne l'utilizzo della terapia infiltrativa. In particolare, l'utilizzo dei corticosteroidi ha sicuramente dimostrato una risposta in termini di riduzione della sintomatologia dolorosa, tuttavia diversi autori hanno dimostrato un effetto negativo a livello della struttura tendineo-muscolare¹⁰. Nella nostra pratica, pertanto, riserviamo tale terapia nei pazienti a bassa richiesta funzionale nei quali si è deciso un trattamento conservativo senza prendere in considerazione un intervento di riparazione tendinea. In questo senso, sicuramente l'acido ialuronico può rappresentare una valida alternativa per ridurre la sintomatologia dolorosa anche in pazienti che si è deciso di riabilitare, ma sui quali si vuole lasciare una strada aperta per un'eventuale chirurgia riparativa in seguito (pazienti a più elevata richiesta funzionale). Le infiltrazioni subacromiali di acido ialuronico infatti, hanno dimostrato pari efficacia e minori effetti collaterali dei corticosteroidi¹¹. Discorso a parte in questo campo meritano le infiltrazioni con PRP (*Platelet-Rich Plasma*). Studi della letteratura in cui si sono confrontati gruppi di pazienti con tendinopatia cronica della cuffia dei rotatori associata o meno a lesione parziale dei tendini stessi trattati con PRP (trattamento ecoguidato infiltrativo) hanno dato risultati contrastanti, ed in alcuni casi non si

sono notate differenze tra infiltrazioni con PRP ed infiltrazioni con placebo¹².

Quindi al momento il PRP non è supportato da evidenze per il suo impiego infiltrativo nei pazienti affetti da rottura parziale o completa della cuffia dei rotatori.

Anche nel caso delle lesioni acute su croniche che tendono a scompensare completamente la funzionalità della spalla del paziente, le linee guida del trattamento conservativo sono le stesse di cui sopra, tuttavia piccolo discorso a parte meritano le spalle che diventano "pseudoparalitiche": incapacità di elevare l'arto attivamente oltre i 90 gradi dopo un trauma. In questi casi si associa anche della idrochinesiterapia per 2-3 mesi allo scopo di provare a riequilibrare la spalla.

In generale, un periodo di trattamento conservativo sino a 4 mesi è quello che consentiamo prima di prendere in considerazione un intervento chirurgico. Tuttavia nel caso delle lesioni traumatiche vere si può essere meno attendisti e passare prima alla chirurgia.

Le opzioni chirurgiche possono essere diverse e dipendono dalla condizione clinica, anamnestica e strumentale del paziente.

La chirurgia infatti può variare dal semplice *debridement* con tenotomia del tendine del capo lungo del bicipite (CLB) in artroscopia sino ad un impianto di protesi inversa nei casi con rottura massiva e non riparabile associate con una pseudoparalisi cronica in un paziente che non abbia richieste funzionali eccessive.

La semplice tenotomia del CLB associata ad un *debridement* artroscopico sottoacromiale ha dimostrato essere una buona opzione per ridurre la sintomatologia dolorosa in pazienti con lesioni inveterate ed irreparabili di 2 o più tendini e che presentino una bassa richiesta funzionale. Tale chirurgia però ha dimostrato di non essere in grado di ripristinare la funzione. In questo senso, in pazienti che abbiano una spalla pseudoparalitica in elevazione e che necessitino un certo grado di funzionalità, pur in assenza di artrosi della spalla, possono beneficiare dell'impianto di una protesi inversa che può rappresentare sicuramente un'ottima alternativa chirurgica.

Diverso discorso invece va fatto nei pazienti giovani o comunque ad elevata richiesta funzionale.

In questi casi nel momento in cui sia coinvolto un solo tendine e senza un avanzato grado di degenerazione adiposa del muscolo interessato, una riparazione chirurgica sicuramente rappresenta il trattamento ottimale. Tuttavia, in caso di rottura a tutto spessore che coinvolga più tendini e laddove le indagini strumentali non mostrano una completa riparabilità, altre opzioni di trattamento come le riparazioni parziali o funzionali o le trasposizioni tendinee hanno sicuramente un ruolo finalizzato a vicariare la funzione persa. In generale si utilizza il gran dorsale per le rot-

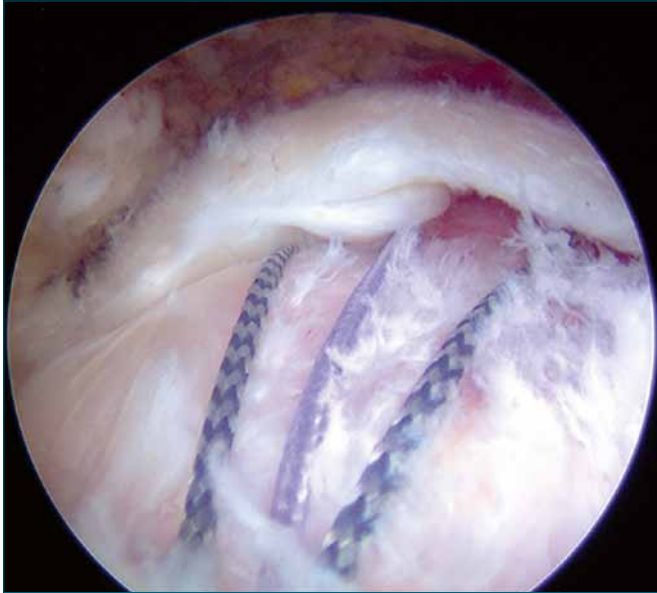


Figura 4. Una fase di riparazione di cuffia con tecnica artroscopica.

ture irreparabili posteriori ed il grande o piccolo pettorale per le lesioni irreparabili anteriori.

In questi ultimi casi, le variabili da considerare al momento della decisione chirurgica sono molteplici: numero di tendini coinvolti, grado di retrazione e di infiltrazione adiposa del muscolo (indice indiretto di cronicità), età e stile di vita del paziente, concomitanti altre patologie generali e/o locali (artrosi), valenza clinica e funzionale della lesione.

Tutti questi elementi devono essere attentamente valutati dallo specialista e condivisi con chiarezza con il paziente. La percentuale di ri-rottura (anche meglio definita “non guarigione”) delle riparazioni di cuffia è piuttosto elevata sia pure con altrettanto elevato grado di soddisfazione del paziente ¹³.

E, sia pure non con algoritmi matematici precisi, essa sembra correlata all'aumento dell'età, alla cronicità della lesione (la infiltrazione muscolare non è reversibile con l'intervento!) ed anche ad altri fattori quali ad esempio il fumo, le alterazioni del metabolismo lipidico e le patologie tiroidee.

Qualora il quadro generale orienti al trattamento riparativo dei tendini della cuffia, esso si esegue per lo più in artroscopia con anestesia anche loco-regionale, quindi con una invasività molto limitata ma con un impegno post-operatorio relativamente intenso per il paziente: 4-6 settimane di tutore, uso protetto per almeno due mesi e un risultato “ottimale” a circa sei mesi.

Le complicanze maggiori (danni neurologici, vascolari, infezioni profonde) sono molto rare.

Più di frequente invece (oltre alla non guarigione che più

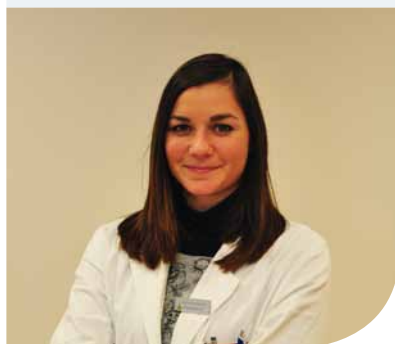
propriamente rappresenta un evento possibile piuttosto che una vera complicanza) si osserva la rigidità per lo più transitoria dovuta agli stessi processi riparativi (capsulite post-chirurgica).

Una finestra terapeutica molto affascinante e promettente si è aperta recentemente sui supporti biologici per ottenere una migliore guarigione tendinea dopo trattamento chirurgico. Molte sono le strade aperte come ad esempio l'uso di fattori di crescita o di *patch* di rinforzo (biologici e non, riassorbibili e non riassorbibili). Il loro uso però necessita ancora di un solido supporto di conferma da parte della ricerca e della osservazione dei risultati ottenuti ¹⁴.

Bibliografia

- 1 Yamamoto A, Takagishi K, Osawa T, et al. *Prevalence and risk factors of a rotator cuff tear in the general population.* J Shoulder Elbow Surg 2010;19:116-20.
- 2 Templenhof S, Rupp S, Seil R. *Age related prevalence of rotator cuff tears in asymptomatic shoulders.* J Shoulder Elbow Surg 1999;8:296-9.
- 3 Oliva F, Osti L, Padulo J, et al. *Epidemiology of rotator cuff tears: a new incidence related to thyroid disease.* Muscles Ligaments Tendons J 2014;4:309-14.
- 4 Castagna A, Garofalo R, Cesari E, et al. *Matrix metalloproteinases and their inhibitors are altered in torn rotator cuff tendons, but also in the macroscopically and histologically intact portion of those tendons.* Muscles Ligaments Tendons J 2013;3:132-8.
- 5 Tajana MS, Murena L, Valli P, et al. *Correlations between biochemical markers in the synovial fluid and severity of rotator cuff disease.* Chir Organi Mov 2009;93(Suppl.1):S41-8.
- 6 Uthoff HK, Sano H, Trudel G, et al. *Early reactions after reimplantation of the tendon of supraspinatus into bone.* J Bone Joint Surg Br 2000;82:1072-6.
- 7 Goodmurphy CW, Osborn J, Akesson EJ, et al. *An immunocytochemical analysis of torn rotator cuff tendon taken at the time of repair.* J Shoulder Elbow Surg 2003;12:368-74.
- 8 Belangero PS, Ejnisman B, Arce G. *A review of rotator cuff classifications in current use.* In: Arce G, Bak K, Shea KP, eds. *Shoulder Concepts 2013: Consensus and Concerns.* New York-Dordrecht-London: Springer Heidelberg 2013.
- 9 Boudreaux J, Desmeules F, Roy JS, et al. *The efficacy of oral NSAIDs for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis.* J Rehabil Med 2014;46:294-306.
- 10 Nelson KH, Briner WJr., Cummins J. *Corticosteroid injection therapy for overuse injuries.* Am Fam Physician 1995;52:1811-6.
- 11 Shibata et al. *Hyaluronate sodium eases pain of rotator cuff tear.* Presented at the AAOS, Anaheim, Ca. Feb 1999. Press release from the Academy News Newsletter. 05/02/1999.

- ¹² Kesikburun S, Tan AK, Yilmaz B, et al. *Platelet rich plasma injections in the treatment of chronic rotator cuff tendinopathy: a randomized controlled trial with 1-year follow-up*. Am J Sports Med 2013;41:2609-16.
- ¹³ Chillemi C, Petrozza V, Garro L, et al. *Rotator cuff re-tear or non-healing: histopathological aspects and predictive factors*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2011;19:1588-1596.
- ¹⁴ Fini M, Bondioli E, Castagna A, et al. *Decellularized human dermis to treat massive rotator cuff tears: in vitro evaluations*. Connect Tissue Res 2012;53:298-306.



Alessandro Napoli¹
 Beatrice Cavallo Marincola¹
 Gaia Cartocci¹ (foto)
 Fabrizio Boni¹
 Maurizio Del Monte¹
 Carola Palla¹
 Luca Bertaccini¹
 Marco Mastantuono¹
 Oreste Moreschini²
 Carlo Catalano¹

¹ Dipartimento di Scienze Oncologiche,
 Radiologiche e Anatomopatologiche,
 Sapienza Università di Roma;

² Dipartimento di Scienze Anatomiche,
 Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato
 Locomotore, Sapienza Università di Roma

Indirizzo per la corrispondenza:

Alessandro Napoli

Dipartimento di Scienze Oncologiche,
 Radiologiche e Anatomopatologiche,
 Sapienza, Università di Roma
 viale Regina Elena 324, 00161 Roma
 Tel. +39 06 4455602/4468587
 Fax +39 06 490243

E-mail: alessandro.napoli@uniroma1.it

Ultrasuoni focalizzati ad alta intensità sotto guida della Risonanza Magnetica (MRgFUS) per il trattamento non-invasivo dell'osteoma osteoide

Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound (MRgFUS) for treatment of osteoid osteoma

Riassunto

Background. L'osteoma osteoide è una lesione ossea benigna di natura primitiva i cui sintomi sono caratterizzati spesso da dolore acuto, fattore che influisce negativamente sulla qualità della vita dei soggetti affetti limitandone la funzionalità della zona coinvolta e portando progressivamente all'abuso di farmaci anti-infiammatori. Attualmente il trattamento dell'osteoma osteoide prevede alcune alternative tra cui il trattamento chirurgico o la radiofrequenza.

Obiettivi. L'obiettivo dello studio è di valutare la sicurezza e l'efficacia clinica a 12 mesi dall'ablazione con ultrasuoni focalizzati ad alta energia sotto guida di Risonanza Magnetica (MRgFUS – Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound) per il trattamento non invasivo dell'osteoma osteoide.

Metodi. Lo studio, di tipo prospettico, ha previsto l'arruolamento di 17 pazienti (12 maschi, 5 femmine) sottoposti al trattamento con MRgFUS e ad un follow-up clinico a distanza di 1, 3, 6 e 12 mesi, al fine di valutare eventuali cambiamenti nel quadro clinico (mediante l'utilizzo della Visual Analogic Scale - VAS) e nell'assunzione quotidiana di farmaci analgesici.

Risultati. In nessun caso si sono verificate complicanze correlabili al trattamento o all'anestesia utilizzata, né complicanze a lungo termine (12 mesi), mentre si è ottenuta una risposta completa al trattamento con scomparsa del dolore e sospensione dell'assunzione di farmaci anti-dolorifici nella totalità dei pazienti.

Conclusioni. In conclusione la tecnica MRgFUS si è dimostrata fattibile, sicura, non invasiva ed efficace nel trattamento dell'osteoma osteoide.

Parole chiave: MRgFUS, ultrasuoni focalizzati, osteoma osteoide, tumori benigni dell'osso, palliazione del dolore

Summary

Background. The osteoid osteoma is a benign bone tumor often characterized by acute pain, that improves negatively the quality of life of patients leading to a functional limitation and to a progressive abuse of anti-inflammatory drugs. Currently the treatment of osteoid osteoma provides different alternatives like surgical removal or radiofrequency.

Aim. The aim of the study was to evaluate the safety and efficacy after 12 months from ablation with Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound (MRgFUS), as a non invasive method for the treatment of pain caused by Osteoid Osteoma.

Methods. The prospective study provided the enrollment of 17 patients (12 males, 5 females) undergoing treatment with MRgFUS and a clinical follow-up at 1, 3, 6 and 12 months, in order to assess any clinical changes (using the Visual Analogue Scale – VAS) and the daily intake of analgesics.

Results. There were no treatment-related complications or long-term complications (12 months) after MRgFUS; we obtained a complete response to treatment with disappearance of pain and discontinuation of analgesics in all patients.

Conclusions. In conclusion, the technique MRgFUS has been proved to be feasible, safe, noninvasive and effective in the treatment of osteoid osteoma.

Key words: MRgFUS, focused ultrasound, osteoid osteoma, benign bone tumors, pain palliation

Introduzione

L'osteoma osteoide è una patologia ossea primitiva e benigna che colpisce generalmente soggetti in età giovane adulta, compresa tra la I e la II decade di vita ¹. La sua presentazione clinica tipica è rappresentata da dolore severo e ben localizzato che si acuisce di notte e recede con l'assunzione di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) ². Nonostante la sua natura benigna, tale patologia influisce notevolmente sulla qualità di vita dei pazienti affetti, che arrivano anche ad abusare di farmaci anti-infiammatori con le possibili conseguenze che ne possono derivare (danni alla mucosa gastrica o insufficienza renale). Poiché i sintomi dell'osteoma osteoide possono durare in media anche 6 anni, attualmente si cerca di eliminare la formazione per evitare l'uso prolungato della terapia farmacologica. Il trattamento non farmacologico dell'osteoma osteoide è attualmente variabile, con possibilità di un approccio chirurgico, farmacologico e/o percutaneo ³.

La toilette chirurgica, in passato pressoché unica scelta terapeutica, presenta tuttavia alcuni limiti intrinseci rappresentati dalla difficoltà tecnica nel localizzare con precisione il nidus e nella rimozione completa dello stesso, dal lungo periodo di recupero post-operatorio ⁴ e dalla possibilità di un parziale o completo fallimento terapeutico per mancata scomparsa della sintomatologia dolorosa.

Nell'ambito dei trattamenti percutanei, le attuali terapie mini-invasive rappresentano spesso l'opzione principale. Attualmente infatti, la radiofrequenza (RF) è la più popolare tra le varie tecniche di approccio percutaneo, con una percentuale di successo clinico completo ad un anno compresa tra l'85 e il 98% ^{2, 5-9}. Tuttavia anche la stessa ablazione tramite RF presenta il limite di un possibile parziale fallimento per trattamento incompleto ¹⁰.

La terapia di ablazione con ultrasuoni focalizzati ad elevata intensità sotto guida di Risonanza Magnetica (MRgFUS – *Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound*) è una modalità di trattamento non invasivo di recente introduzione, approvata in Europa (marcatura di conformità CE - Avviso di certificazione, numero 2110597CE01) ed in fase di valutazione della FDA in America per la terapia palliativa

del dolore in pazienti con lesioni ossee, il cui meccanismo d'azione è rappresentato dalla neurolisi periostale prodotta grazie all'intenso assorbimento da parte della regione corticale ossea dell'energia emessa dal sistema MRgFUS ¹¹⁻¹⁶.

Lo scopo dello studio è di valutare l'efficacia clinica della tecnica MRgFUS in una popolazione di pazienti con diagnosi di osteoma osteoide sottoposti a follow-up di 12 mesi.

Materiali e metodi

Il presente studio esplorativo, di tipo prospettico, è stato approvato dal comitato etico locale.

Tutti i pazienti inclusi nella popolazione di studio hanno fornito il consenso informato. Da giugno 2010 a dicembre 2011 sono stati arruolati nello studio 17 pazienti [12 maschi (età media $11,2 \pm 33,3$ anni, range 17-48 anni) e 5 femmine (età media $16,3 \pm 2$, range 14-18)] con diagnosi clinica di osteoma osteoide. Tutti i pazienti arruolati sono stati sottoposti preliminarmente ad un protocollo standardizzato di imaging (comprendente uno studio con Risonanza Magnetica – RM ed uno con Tomografia Computerizzata – TC) sia per la conferma della diagnosi che per la pianificazione del trattamento MRgFUS. Lo studio RM, eseguito su magnete a 3T (Discovery MR750, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA), ha previsto l'utilizzo di sequenze Turbo Spin Echo T1 e T2-pesate (con e senza soppressione del segnale del grasso) e sequenze Gradient Echo T1-pesate acquisite durante la somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto paramagnetico (0,5 mL/kg di Gd-BOPTA Multihance, Bracco SpA, Milano - Italia). I parametri tecnici delle sequenze RM sono elencati in Tabella I.

Lo studio TC (Somatom Definition, Siemens, Erlangen, Germany) è stato eseguito esclusivamente in condizioni basali ed ha previsto l'utilizzo di un sistema di modulazione automatica della dose (Care-Dose). I parametri tecnici dell'esame TC sono stati i seguenti: 100 kVp, 40 mAs (variabili con l'utilizzo del Care Dose), 64 x 0,6 collimazione, 1

Tabella I. Parametri tecnici delle sequenze RM.

Parametri RMN	TR (ms)	TE (ms)	Spessore di strato (mm)	Matrice	FoV (mm)	GAP (mm)
TSE T1 (con e senza saturazione del segnale adiposo)	400	7	4	320x192	30	0,5
TSE T2 (con e senza saturazione del segnale adiposo)	2000	111	4	320x192	30	0,5
GRE T1	555	8	4	320x192	30	0,5

mm spessore di strato. Le immagini acquisite sono state successivamente ricostruite sui tre piani dello spazio.

Le immagini degli esami RM e TC sono state analizzate da due radiologi (BCM e AN, rispettivamente con 7 e 12 anni di esperienza in radiologia muscolo-scheletrica), entrambi a conoscenza dei dati anagrafici e delle informazioni cliniche del paziente.

La diagnosi finale di osteoma osteoide è stata stabilita in consenso¹³, valutando il quadro clinico e le caratteristiche morfologiche, dimensionali e post-contrastografiche all'imaging, senza necessità di un esame istologico (Tab. II).

I criteri di esclusione sono stati rappresentati da: lesioni non accessibili al sistema MRgFUS (ad es. lesioni del soma vertebrale), la presenza di controindicazioni generali all'esecuzione della risonanza magnetica o alla somministrazione del mezzo di contrasto.

I pazienti con lesioni in prossimità di articolazioni, tendini o grossi fasci neurovascolari sono stati valutati individualmente per decidere l'eventuale fattibilità tecnica.

Sono state infine incluse nello studio anche lesioni precedentemente sottoposte a biopsia o trattate con altre tecniche mini-invasive non risolutive.

Il trattamento è stato eseguito su un'unità RM a 3 Tesla (Discovery MR 750, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) integrata ad un sistema di ultrasuoni focalizzati situato all'interno del tavolo porta-paziente (ExAblate, InSightec, Tirat- Carmel, Israele).

Prima di cominciare il trattamento, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad anestesia generale, spinale o periferica, in base alla localizzazione della lesione ed alla valutazione anestesiológica.

Il paziente è stato posizionato con la zona da trattare esattamente in corrispondenza del trasduttore; sono stati inoltre utilizzati un cuscinetto di gel ed una variabile quantità di acqua depurata dalla componente gassosa per evitare l'interposizione di bolle d'aria all'interfaccia con la cute (possibile causa di riflessione del fascio ultrasonoro e di conseguenti ustioni).

Tabella II. Criteri per la diagnosi di osteoma osteoide.

- Dolore osseo localizzato
- Accentuazione notturna del dolore (VAS ≥ 4)
- Assunzione giornaliera di FANS per il controllo del dolore (e regressione della sintomatologia all'assunzione degli stessi)
- Caratteristiche TC: bassa attenuazione di segnale del nidus con mineralizzazione centrale e sclerosi peri-nidale
- Caratteristiche RM: intensità di segnale variabile del nidus, edema perilesionale nelle sequenze T2 pesate, enhancement del nidus nelle sequenze GRE T1 post-mdc

Per confermare il corretto posizionamento del paziente e per pianificare il trattamento sono state acquisite sequenze T1 e T2 pesate su vari piani di inclinazione.

È stato ottenuto un angolo d'incidenza ideale di circa 90° tra la traiettoria prevista degli ultrasuoni focalizzati e la lesione, cercando in tutti i casi di evitare l'attraversamento di più interfacce (pelle, muscolo, fasce) al fine di ridurre al minimo una possibile deflessione del fascio di ultrasuoni (Fig. 1).

Durante la pianificazione del trattamento sono stati identificati e manualmente delineati sulle immagini acquisite il nidus, la corticale ossea distrettuale e la superficie cutanea all'interfaccia con il trasduttore.

Infine, le strutture anatomiche maggiormente sensibili, adiacenti al volume da trattare sono state protette mediante l'utilizzo di LEDR (*Limited Energy Density Regions*) per ridurre il rischio di danno termico.

La pianificazione del trattamento è stata eseguita automaticamente dal software ExAblate sulla base dei parametri precedentemente inseriti; sono state inoltre automaticamente programmate l'energia (Joules) e la durata per ciascuna sonicazione, la dimensione degli spot, l'intervallo di tempo tra due sonicazioni successive; in ogni caso l'operatore ha potuto comunque modificare manualmente ciascun parametro qualora lo avesse ritenuto opportuno (Fig. 1).

La prima sonicazione è stata inviata come prova con un'energia bassa al fine di confermare la corrispondenza tra la direzione del fascio di ultrasuoni e l'effetto termico ot-

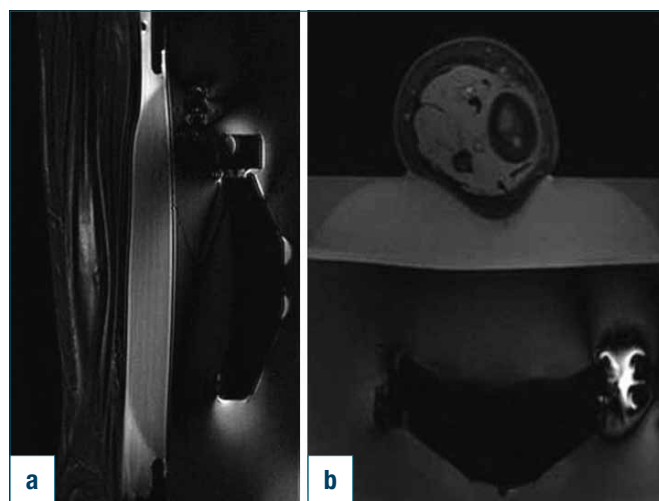


Figura 1. Le immagini T2 pesate con soppressione del segnale del grasso in sezione coronale **a**) e assiale **b**) ottenute prima del trattamento dimostrano l'angolo d'incidenza ideale di circa 90° tra la traiettoria prevista degli ultrasuoni focalizzati e la lesione, cercando in tutti i casi di evitare l'attraversamento di più interfacce (pelle, muscolo, fasce); in questo modo una possibile deflessione del fascio di ultrasuoni è ridotta al minimo.

tenuto e per avere una stima della dose di energia programmata e della dose efficace distribuita alla lesione. Le sonicazioni successive sono state inviate con energia e durata definitiva per ottenere l'ablazione termica.

Il punto focale delle sonicazioni è stato collocato oltre la linea corticale, al fine di generare una superficie di riscaldamento maggiore per ottenere la neurolisi periostale.

Al termine del trattamento della corticale, è stata eseguita inoltre una sonicazione aggiuntiva sul nidus della lesione.

L'aumento progressivo della temperatura a livello del tessuto bersaglio è stata monitorata in tempo reale utilizzando la tecnica "Proton Resonance Frequency" (PRF), una sequenza fast spoiled gradient echo acquisita simultaneamente a ciascun impulso di sonicazione¹⁴. I parametri tecnici delle sequenze PRF sono elencati in Tabella III.

Sebbene le sequenze PRF non possano realmente misurare la temperatura raggiunta sulla superficie ossea a causa dell'assenza di protoni in movimento nella regione corticale, analogamente al trattamento delle altre lesioni ossee (ad es. lesioni metastatiche), la misurazione dell'incremento termico si ottiene indirettamente dai tessuti molli perischeletrici adiacenti alla lesione.

La termometria utilizzata in questi casi consente pertanto di visualizzare l'aumento di temperatura che si propaga per conduzione dall'osso ai tessuti molli immediatamente adiacenti. Il valore di temperatura raggiunta nei tessuti molli perischeletrici è ritenuta sufficiente per ottenere l'ablazione tissutale è stato stabilito a 65°C.

Nel caso in cui non si fosse raggiunto un livello ottimale di temperatura ritenuta sufficiente all'ablazione periostale, l'operatore ha potuto scegliere di ripetere la sonicazione per assicurare un'ablazione effettiva.

Per le 2 ore successive al trattamento sono stati valutati: lo stato della cute, i segni vitali e la sintomatologia clinica (con eventuale possibilità di somministrazione di farmaci analgesici).

I pazienti sono stati trattati in regime di day-hospital nel caso in cui siano stati sottoposti solo ad anestesia locale e periferica, mentre è stato previsto un ricovero breve in ospedale (24 ore) per i pazienti che hanno ricevuto l'anestesia generale.

Infine, per circa 1 settimana dall'intervento è stato prescritto a tutti i pazienti di mantenere la zona trattata a riposo o limitarsi ad una minima attività fisica.

Ciascuna lesione è stata classificata in base alla sede utilizzando i criteri di Kayser: sottoperiostale, intra-corticale, endostale, midollare²³.

Per ogni paziente è stata registrata la sede e la dimensione della lesione, le caratteristiche di imaging, l'intervallo temporale tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi clinica, la durata del trattamento MRgFUS, la presenza/assenza di eventi avversi correlati al trattamento o all'anestesia, la presenza/assenza di complicanze a lungo termine.

Il follow-up clinico ha previsto una valutazione clinica a 1, 3, 6 e 12 mesi dopo il trattamento MRgFUS. In particolare, i cambiamenti nella sintomatologia sono stati valutati utilizzando una scala VAS (Visual Analogue Scale) in cui i pazienti hanno quantificato il loro dolore segnando sulla scala un valore numerico da 0 a 10, mentre i cambiamenti nell'assunzione dei farmaci analgesici sono stati registrati in maniera indipendente sulla base delle dichiarazioni dei pazienti riguardo la frequenza ed il dosaggio di farmaci assunti quotidianamente.

La risposta al trattamento è stata definita parziale nel caso di una riduzione di almeno 2 punti nella scala VAS senza un aumento di antidolorifici, o nel caso di una riduzione del 25% dell'assunzione di farmaci antidolorifici senza un aumento del punteggio VAS. La risposta completa si è avuta nel caso di un punteggio VAS pari a 0 senza un aumento di antidolorifici. Infine, la recidiva è stata definita come la presenza residua o recidiva di sintomi (dolore e/o disfunzione) simili a quelli presenti al momento della diagnosi e riapparso o protratti per più di 2 settimane dopo il trattamento MRgFUS¹⁶.

Il follow-up strumentale ha previsto l'esecuzione di esami RM subito al termine del trattamento con ultrasuoni focalizzati e a distanza di 6 mesi dallo stesso. Per lo studio RM sono state acquisite le medesime sequenze ottenute nello studio pre-trattamento; in particolare le sequenze T2 pesate sono state utilizzate per la valutazione dell'edema della spongiosa ossea e dei tessuti molli perilesionali, mentre le sequenze T1-pesate con saturazione del grasso acquisite in fase post-contrastografica sono state utilizzate per la valutazione dell'iperemia dei tessuti molli perilesionali e per lo studio della perfusione del nidus (presenza/assenza di enhancement).

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software statistico SPSS (SPSS 16 per Macintosh, SPSS, Chicago, IL, USA). I valori iniziali e durante i follow-up della scala VAS sono stati confrontati utilizzando il paired t-test. Le differenze sono state considerate statisticamente significative per valori di $p < 0,05$.

Tabella III. Parametri tecnici delle sequenze PRF.

TR (ms)	210
TE (ms)	18
Flip Angle	35
Spessore di strato (mm)	3
Matrice	144 x 144
FoV (mm)	280 x 280

Risultati

Due pazienti sono stati esclusi dallo studio per claustrofobia, mentre i restanti pazienti (15/17) hanno eseguito il trattamento e completato il periodo di follow-up.

Tutte le lesioni erano localizzate in posizioni anatomicamente accessibili al sistema di ablazione; in particolare, le lesioni erano localizzate a livello del femore (n. 4), dell'astragalo (n. 2), della tibia (n. 4), dell'omero (n. 2) e in sede carpo-metacarpale (n. 3).

Gli osteomi sono stati classificati come intracorticali nel 60% dei pazienti (9/15), sottoperiostali nel 26,7% (4/15) ed endostali nel 13,3% (2/15).

L'intervallo medio tra l'insorgenza dei sintomi e la diagnosi è stata di 5 ± 2 mesi (range: 2-8 mesi).

La dimensione media delle lesioni è stata pari a 13 ± 6 mm (range: 10-41 mm), mentre le dimensioni del nidus sono state comprese tra 4 mm e 15 mm.

La durata di ogni sonicazione è stata convenzionalmente impostata a 20 secondi durante ciascun trattamento. La durata media di tutta la procedura MRgFUS è stata 50 ± 20 min (range: 25-100 min). Il tempo di trattamento effettivo variava tra 5 e 35 minuti (media: $20,8 \pm 8$ min) mentre il tempo rimanente è stato utilizzato per il posizionamento.

Il trattamento ha previsto un numero di sonicazioni comprese tra 2 e 6 (media $4 \pm 1,8$) con un'energia media di 894 ± 209 J (range: 631-1333 J).

Non ci sono state complicanze correlate al trattamento o all'anestesia eseguita per cui tutti i pazienti hanno lasciato l'ospedale entro 12-24 ore dalla procedura. Anche nel corso dei follow-up non si sono osservate complicanze a lungo termine correlabili al trattamento. In particolare, non si sono osservati danni ai legamenti, alle cartilagini o ai menischi nel caso di trattamenti eseguiti in prossimità delle articolazioni. Inoltre, la corretta pianificazione del trattamento con rispetto del piano cutaneo ha permesso di evitare ustioni cutanee nel caso di lesioni localizzate in prossimità della cute mediante una riduzione dell'energia acustica comunque sufficiente per l'ablazione tissutale. In nessuno dei casi è stato richiesto un secondo trattamento della lesione grazie alle sequenze di termometria che hanno consentito il monitoraggio in tempo reale dei livelli di temperatura raggiunti durante l'intero trattamento.

Il punteggio medio della scala VAS, pari a $7,9 \pm 1,4$ (range 6-9) prima del trattamento, è passato in tutti i pazienti a $0,2 \pm 0,1$ al follow-up di 1, 3, 6 e 12 mesi (Fig. 2).

Il paired t-test ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra il livello basale e il follow-up ad un mese ($p = 0,003$), mentre nessuna differenza statisticamente significativa è stata trovata tra i follow-up a 1 e 3 mesi ($p = 0,067$), a 3 e 6 mesi ($p = 0,075$) ed a 6 e 12 mesi ($p = 0,003$).

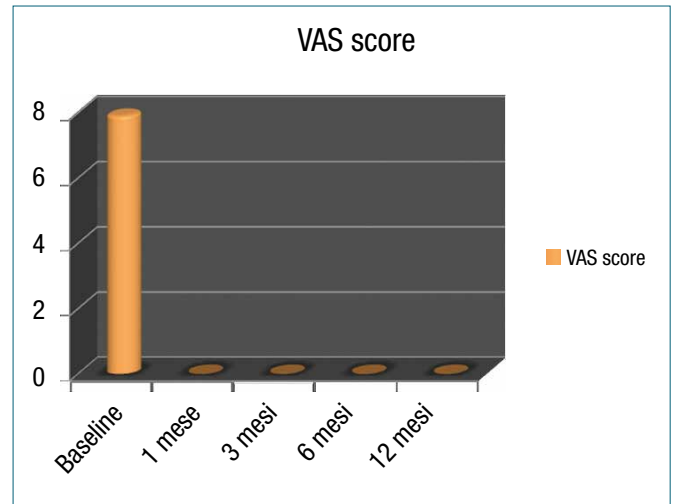


Figura 2. Punteggio medio della Visual Analogic Scale (VAS) ottenuto in ogni paziente dal momento del trattamento (baseline) e nei successivi controlli a 1, 3, 6 e 12 mesi.

L'assunzione media giornaliera di farmaci anti-infiammatori è stata di 400-500 mg circa, con un massimo di 1600-2500 mg, suddivisa in due o tre dosi. In tutti i pazienti (15/15) si è ottenuta pertanto una risposta completa (VAS: 0) dopo il trattamento MRgFUS.

In tutti i casi, l'esame RM eseguito prima del trattamento ha mostrato la presenza di edema della spongiosa ossea e dei tessuti molli circostanti; la somministrazione del mezzo di contrasto ha confermato inoltre l'iperemia locale ed la vascolarizzazione del nidus. Durante i differenti follow-up RM si è osservata una progressiva riduzione fino alla quasi totale scomparsa dell'edema e dell'iperemia nella spongiosa ossea e nei tessuti molli perilesionali (Fig. 3). Il potenziamento post-contrastografico del nidus è risultato presente a 6 mesi nel 53% (8/15) dei casi nonostante la risposta clinica completa dei pazienti. Nei restanti 7/15 pazienti è stata invece osservata una completa devascularizzazione del nidus nelle sequenze di risonanza magnetica perfusionale, già evidente all'esame RM eseguito al termine del trattamento e confermata al successivo controllo a 6 mesi (Fig. 4).

Conclusioni

In considerazione della sua natura benigna, della sua potenziale risoluzione spontanea nel tempo e dell'età giovane della popolazione generalmente interessata, la terapia dell'osteoma osteoide dovrebbe prevedere un trattamento che sia il meno invasivo possibile.

Il nostro studio, eseguito su una popolazione di pazienti

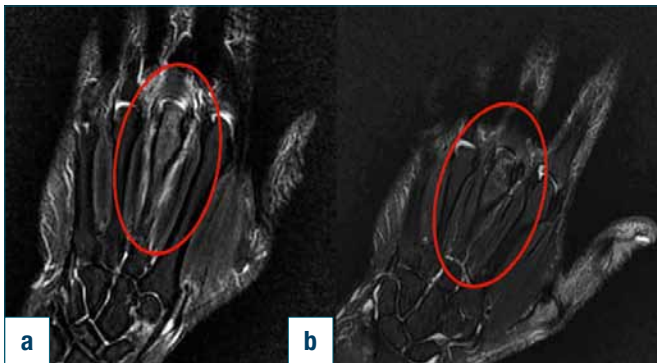


Figura 3. Uomo di 26 anni, pallavolista, con dolore intenso aggravato durante la notte (VAS: 7) e gonfiore al III metacarpo. **a)** L'immagine coronale T1 pesata post-contrastografica con soppressione del segnale del grasso mostra edema periostale ed iperemia a livello della testa del III metacarpo, dove si osserva l'osteoma osteoide. **b)** L'immagine coronale T1 pesata post-contrastografica con soppressione del segnale del grasso dopo 6 mesi dal trattamento denota una netta riduzione dei fenomeni infiammatori locali; l'area trattata con MRgFUS appare come una rima di iperintensità sottocorticale dopo somministrazione di mezzo di contrasto.

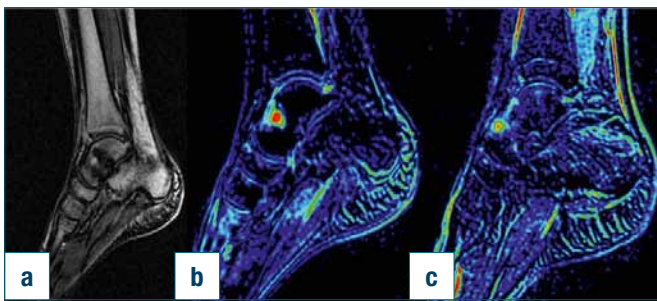


Figura 4. **a)** Ragazza di 18 anni con dolore intenso (VAS 6) e osteoma osteoide sottoperiostale a livello del collo dell'astragalo. **b)** La mappa colorimetrica ricavata da sequenze T1 post-contrastografiche perfusionali mostra un nidus vascolarizzato circondato da un'area di iperemia reattiva. Durante i successivi controlli dopo trattamento con MRgFUS la sintomatologia dolorifica è migliorata fino a scomparire. **c)** La mappa colorimetrica dopo 6 mesi dal trattamento mostra significativa scomparsa della vascolarizzazione del nidus.

relativamente limitata, dimostra che la tecnica di ablazione con ultrasuoni focalizzati sotto guida di Risonanza Magnetica (MRgFUS) è completamente non invasiva (ad eccezione unicamente della procedura anestetica), fattibile, sicura ed efficace (CI 60% - 100%) nel trattamento dell'osteoma osteoide. Per tutti i pazienti arruolati nello studio è stato sufficiente un singolo trattamento e ogni singola sonificazione è risultata sufficiente per il raggiungimento della

temperatura soglia necessaria all'ablazione tissutale, pur mantenendo un livello di energia più basso rispetto a quello utilizzato nel trattamento di differenti lesioni ossee^{11,12}. I vantaggi fondamentali riconosciuti a questa tecnologia sono rappresentati dalla guida della RM e dall'utilizzo della termometria. Nel primo caso la possibilità di usufruire di immagini ad elevata risoluzione permette una corretta identificazione del nidus ed una ottimale pianificazione dell'intero trattamento, mantenendo sempre un sufficiente margine di sicurezza nei confronti di eventuali strutture anatomiche da evitare nel percorso programmato del fascio ultrasonoro.

Il secondo principale vantaggio della tecnologia MRgFUS riguarda la possibilità di usufruire delle sequenze PRF che forniscono una stima affidabile dell'incremento di temperatura che si genera all'interfaccia tra la corticale ossea sede del trattamento ed i tessuti molli perischeletrici, fornendo all'operatore una stima indiretta in tempo reale dell'effetto di neurolisi periostale creata¹¹. Inoltre l'utilizzo delle sequenze di termometria rendono la tecnica MRgFUS ulteriormente sicura per il paziente, grazie al costante controllo in tempo reale delle strutture anatomiche attraversate dal fascio ed eventualmente sensibili all'aumento della temperatura, proteggendo di conseguenza i tessuti da possibili danni termici^{17-19,27-30}.

La sicurezza del trattamento è rappresentata anche dalla possibilità di interrompere in qualsiasi momento, sia da parte dell'operatore che dal paziente stesso, le singole sonificazioni qualora la temperatura tissutale (ad esempio a livello di fasci neurovascolari, tendini, cartilagini e menischi) aumenti fino a livelli indesiderati. Nonostante sia noto il rischio di possibili danni termici sulla cartilagine articolare, in questo gruppo di pazienti non è stato osservato un aumento critico della temperatura nello spazio articolare o un danno termico diretto alle stesse strutture. Il follow-up a 12 mesi ha inoltre confermato l'assenza di sintomi o di immagini correlabili a danni articolari dopo la procedura o di prematuri cambiamenti di tipo degenerativo della cartilagine articolare.

Il follow-up clinico ha dimostrato una risoluzione completa del quadro clinico già al primo controllo eseguito a 30 giorni, con scomparsa della sintomatologia (VAS 0) ed interruzione della terapia farmacologica.

Il follow-up strumentale ha dimostrato una progressiva scomparsa dei segni di infiammazione ossea, con riduzione dell'edema e dell'enhancement post-contrastografico (iperemia) sia in sede endo-spongiosa che a carico dei tessuti molli perischeletrici, rispettivamente visualizzati nelle sequenze T2-pesate con soppressione del grasso e nelle sequenze GRE T1-pesate post-contrastografiche.

In 8/15 pazienti lo studio RM post-contrastografico ha evi-

denziato una persistenza della vascolarizzazione del nidus (sia al termine del trattamento che al follow-up a 6 mesi), nonostante la conferma del raggiungimento della temperatura necessaria ad ottenere l'effetto ablativo durante il trattamento eseguito e la completa risoluzione del quadro sintomatologico di questi pazienti. In considerazione di tale aspetto, si potrebbe ipotizzare che la completa scomparsa del dolore sia legata esclusivamente all'effetto della neurolisi periostale piuttosto che all'ablazione del nidus; non essendo tuttavia in possesso di dati istologici post-trattamento, non si può comunque escludere un possibile meccanismo di disattivazione funzionale dello stesso nidus che comunque mantiene ancora una sua vascolarizzazione. Restano pertanto ancora sconosciuti il ruolo del nidus nella genesi del dolore, gli effetti della tecnica ablativa su di esso ed il motivo della persistenza/scomparsa del potenziamento post-contrastografico. A tal fine riconosciamo la necessità di eseguire ulteriori studi per ottenere una risposta definitiva a tali quesiti.

Rispetto alla nostra esperienza preliminare precedentemente condotta, lo studio attuale vanta un numero di pazienti significativamente maggiore ed un follow-up più a lungo termine.

Resta ancora un limite dello studio l'assenza dell'analisi istologica per ciascuna lesione trattata. Tuttavia, la peculiarità della presentazione clinica dell'osteoma osteoide, le sue caratteristiche morfo-strutturali all'imaging, nonché i promettenti risultati ottenuti nel nostro precedente studio preliminare hanno ulteriormente condizionato la nostra scelta di rendere questo tipo di trattamento il meno invasivo possibile per i pazienti arruolati^{13-15, 17-19}.

In conclusione, il nostro studio dimostra che l'ablazione con ultrasuoni focalizzati sotto guida di Risonanza Magnetica è non-invasiva, sicura e ben tollerata nei pazienti sintomatici con diagnosi di osteoma osteoide.

Bibliografia

- 1 Kransdorf MJ, Stull MA, Gilkey FW, et al. *Osteoid osteoma*. RadioGraphics 1991;11:671-96.
- 2 Motamedi D, Learch TJ, Ishimitsu DN, et al. *Thermal ablation of osteoid osteoma: overview and step-by-step guide*. RadioGraphics 2009;29:2127-41.
- 3 Greenspan A. *Benign bone-forming lesions: osteoma, osteoid osteoma, and osteoblastoma – clinical, imaging, pathologic, and differential considerations*. Skeletal Radiol 1993;22:485-500.
- 4 Ghanem I. *The management of osteoid osteoma: updates and controversies*. Curr Opin Pediatr 2006;18:36-41.
- 5 Rosenthal DI, Hornicek FJ, Torriani M, et al. *Osteoid osteoma: percutaneous treatment with radiofrequency energy*. Radiology 2003;229:171-5.
- 6 Bruners P, Penzkofer T, Günther RW, et al. *Percutaneous radiofrequency ablation of osteoid osteomas: technique and results [in German]*. Rofo 2009;181:740-7.
- 7 Albisinni U, Rimondi E, Malaguti MC, et al. *Radiofrequency thermal ablation of non spinal osteoid osteoma: remarks on method*. Radiol Med (Torino) 2005;109:555-62.
- 8 Rimondi E, Mavrogenis AF, Rossi G, et al. *Radiofrequency ablation for non-spinal osteoid osteomas in 557 patients*. Eur Radiol 2012;22:181-8.
- 9 Vanderschueren GM, Taminiau AH, Obermann WR, et al. *Osteoid osteoma: factors for increased risk of unsuccessful thermal coagulation*. Radiology 2004;233:757-62.
- 10 Donkol RH, Al-Nammi A, Moghazi K. *Efficacy of percutaneous radiofrequency ablation of osteoid osteoma in children*. Pediatr Radiol 2008;38:180-5.
- 11 Tempany CM, McDannold NJ, Hynynen K, et al. *Focused ultrasound surgery in oncology: overview and principles*. Radiology 2011;259:39-56.
- 12 Gianfelice D, Gupta C, Kucharczyk W, et al. *Palliative treatment of painful bone metastases with MR imaging: guided focused ultrasound*. Radiology 2008;249:355-63.
- 13 Cavallo Marincola B, Anzidei M, Napoli A et al. *High-intensity focused ultrasound in breast pathology: non-invasive treatment of benign and malignant lesions*. Expert Rev Med Devices Nov 2014;24:1-9.
- 14 Anzidei M, Cavallo Marincola B, Napoli A, et al. *Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma: preliminary experience for pain palliation and local tumor control*. Invest Radiol 2014;49:759-65.
- 15 Napoli A, Anzidei M, Cavallo Marincola B, et al. *MR imaging-guided focused ultrasound for treatment of bone metastasis*. Radiographics 2013;33:1555-68.
- 16 Pediconi F, Vasselli F, Di Mare L, et al. *MRgFUS: from diagnosis to therapy*. Eur J Radiol 2012;81(Suppl. 1):S118-20.
- 17 Napoli A, Anzidei M, Cavallo Marincola B, et al. *Primary pain palliation and local tumor control in bone metastases treated with magnetic resonance-guided focused ultrasound*. Invest Radiol 2014;48:351-8.
- 18 Napoli A, Cartocci G, Boni F, et al. *Focused ultrasound therapy of the prostate with MR guidance*. Curr Radiol Rep 2013;1:154-60.
- 19 Napoli A, Anzidei M, De Cosmo N, et al. *Real-time magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound focal therapy for localised prostate cancer: preliminary experience*. Eur Urol 2013;63:395-8.
- 20 Anzidei M, Napoli A, Sandolo F, et al. *Magnetic resonance-guided focused ultrasound ablation in abdominal moving organs: a feasibility study in selected cases of pancreatic and liver cancer*. Cardiovasc Intervent Radiol 2014;37:1611-7.
- 21 Chai JW, Hong SH, Choi JY, et al. *Radiologic diagnosis of*

- osteoid osteoma: from simple to challenging findings*. RadioGraphics 2010;30:737-49.
- ²² McDannold NJ, Jolesz FA. *Magnetic resonance image-guided thermal ablations*. Top Magn Reson Imaging 2000;11:191-202.
- ²³ Kayser F, Resnick D, Haghighi P, et al. *Evidence of the subperiosteal origin of osteoid osteomas in tubular bones: analysis by CT and MR imaging*. AJR Am J Roentgenol 1998;170:609-14.
- ²⁴ Chow E, Hoskin P, Mitera G, et al. *International Bone Metastases Consensus Working Party. Update of the international consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1730-7.
- ²⁵ von Kalle T, Langendörfer M, Fernandez FF, et al. *Combined dynamic contrast-enhancement and serial 3D-subtraction analysis in magnetic resonance imaging of osteoid osteomas*. Eur Radiol 2009;19:2508-17.
- ²⁶ Liu PT, Chivers FS, Roberts CC, et al. *Imaging of osteoid osteoma with dynamic gadolinium-enhanced MR imaging*. Radiology 2003;227:691-700.
- ²⁷ Campanacci M, Ruggieri P, Gasbarrini A, et al. *Osteoid osteoma: direct visual identification and intralesional excision of the nidus with minimal removal of bone*. J Bone Joint Surg Br 1999;81:814-20.
- ²⁸ Napoli A, Anzidei M, Ciolina F, et al. *MR-guided High Intensity Focused Ultrasound: current status of an emerging technology*. Cardiovasc Intervent Radiol 2013;36:1190-203.
- ²⁹ Napoli A, Mastantuono M, Cavallo Marincola B, et al. *Osteoid osteoma: MR-guided focused ultrasound for entirely noninvasive treatment*. Radiology 2013;267:514-21.
- ³⁰ Geiger D, Napoli A, Conchiglia A, et al. *MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) ablation for the treatment of nonspinal osteoid osteoma: a prospective multicenter evaluation*. J Bone Joint Surg Am 2014;96:743-51.



Armando Del Prete¹ (foto)
Pierpaolo Ciprini¹
Christian Carulli¹
Annalisa Grillo²
Claudia Ferrero²
Anna Maria Carossino³
Roberto Civinini¹
Giulio Arcangeli²
Maria Luisa Brandi³
Massimo Innocenti¹

¹ Clinica Ortopedica, Università di Firenze;
² Istituto di Medicina del Lavoro, AOU
Careggi; ³ SOD Malattie del Metabolismo
Osseo, Università di Firenze

Indirizzo per la corrispondenza:

Christian Carulli

Clinica Ortopedica, Università di Firenze
largo Piero Palagi 1, 50139 Firenze
Tel. +39 055 7948286
Fax +39 055 432145
E-mail: christian.carulli@unifi.it

L'ipersensibilità ai metalli in ortopedia: epidemiologia, protocollo diagnostico e scelta dell'impianto

*Hypersensitivity to orthopaedic implants: epidemiology,
diagnostic protocol and implant selection*

Riassunto

Background. L'ipersensibilità ai metalli è tuttora un problema dibattuto. La sensibilità ai metalli è molto comune, in particolare al Nichel, presente in grande quantità in molti oggetti e sostanze usati nella vita quotidiana e lavorativa.

Obiettivi. Abbiamo valutato il rischio di ipersensibilità ai metalli in una popolazione di pazienti consecutivi sottoposti a protesi totale d'anca (PTA) e di ginocchio (PTG), mediante un protocollo diagnostico per il corretto inquadramento della sensibilità ai metalli. Infine sono stati analizzati i risultati a medio termine di impianti totalmente anallergici utilizzati nei pazienti allergici.

Materiali e metodi. Abbiamo sviluppato un protocollo basato su anamnesi, patch test e test specifici di laboratorio in modo da valutare la sensibilità ai metalli. Abbiamo eseguito controlli ambulatoriali con valutazione radiologica e clinica mediante visual analogic scale e sistemi di valutazione specifica (KSS e HSS rispettivamente). In tutti i casi sospetti abbiamo scelto impianti anallergici.

Risultati. 8 di 733 (1,09%) e 5 di 424 (1,18%) pazienti sottoposti rispettivamente a PTG e PTA sono stati considerati allergici ai metalli. Il follow-up medio è stato di 79,2 mesi. Nessun paziente ha riportato reazioni da ipersensibilità o complicanze dopo l'impianto.

Conclusioni. Consideriamo cruciale l'attenta ricerca anamnestica di ipersensibilità ai metalli e il patch test e test di laboratorio nei casi di dubbia sensibilità. La scelta di moderni impianti ipoallergenici può prevenire qualsiasi tipo di potenziale reazione.

Parole chiave: ipersensibilità ai metalli, protesi totale di ginocchio, protesi totale d'anca

Summary

Background. Hypersensitivity to orthopaedic implants is still now a matter of controversy. Sensitivity to metals is very common, particularly to Nickel, highly represented in several objects and substances of daily and working life. We evaluated the risk of hypersensitivity to metals in a population of consecutive subjects undergoing total knee arthroplasty (TKA) and total hip arthroplasty (THA), proposed a diagnostic pathway to address any sensitivity to metals and finally presented the mid-term outcomes of non allergenic knee and hip implants.

Methods. We developed a protocol based on the medical history, patch testing, and on specific laboratory assays, in order to assess a sensitization to metals. We proceeded to a radiologic study, a clinical evaluation by the visual analogic scale (VAS) and specific rating systems (KSS and HSS respectively). In all suspected cases full anallergic implants were chosen.

Results. 8 of 733 (1,09%) and 5 of 424 (1,18%) patients undergoing TKA and THA respectively were considered to be hypersensitive to metals. The mean follow-up was 79.2 months. No patient reported any reaction related to hypersensitivity or complications after implant.

Conclusions. We consider careful research of medical history for metals hypersensitivity crucial, and we perform patch testing and lab assays in case of doubtful sensitization. The choice of a modern hypoallergenic implants may prevent any kind of potential reactions.

Key words: metal hypersensitivity, total knee arthroplasty, total hip arthroplasty

Introduzione

Il problema delle reazioni da ipersensibilità ai metalli riveste oggi grande importanza poiché essi sono presenti in molti oggetti e presidi della vita quotidiana: la prevalenza di ipersensibilità, in particolare al Nichel, è riportata fino al 15% della popolazione generale¹⁻³.

Le possibili reazioni da ipersensibilità ai metalli che compongono la stragrande maggioranza degli impianti ortopedici rappresentano da decenni un problema molto dibattuto, alla luce anche del crescente aumento del numero di protesi e di mezzi di sintesi impiantati negli ultimi anni⁴⁻⁵.

Clinicamente i sintomi più comuni di tali reazioni sono: dermatite, rash cutaneo, eritema, rinite e più raramente prurito e asma. A livello locale, tale fenomeno si può manifestare nei pazienti sottoposti ad artroprotesi con una sindrome sfumata caratterizzata da dolore persistente, tumefazione, arrossamento e in rari casi necrosi ossea⁶⁻⁸. Tali situazioni vanno in diagnosi differenziale con i fallimenti delle protesi classicamente determinati da mobilitazione asettica, infezione profonda e instabilità, così come da altre cause meno frequenti⁶⁻⁹⁻¹³. Non molto tempo fa è stata descritta un'entità anatomopatologica detta "aseptic lymphocyte-dominated vasculitis-associated lesion" (AL-DVAL) caratterizzata da un'attivazione indiretta dei macrofagi causata dal rilascio di ioni metallici derivanti da accoppiamenti metallo-metallo in alcune protesi d'anca¹⁴⁻¹⁶; questo fenomeno è stato considerato suggestivo ma non patognomonico di alterata risposta ai metalli. In letteratura sono stati riportati casi di reazioni, con le caratteristiche di quelle del tipo IV, a differenti tipi di impianti ortopedici e mezzi di sintesi¹⁷; allo stesso modo sono riportati casi di assenza di reazioni dopo impianto di protesi a basso contenuto di Nichel in pazienti con nota ipersensibilità a tale metallo¹⁸.

Data l'entità del problema risulta importante avere a disposizione un metodo per poter rivelare prima di qualsiasi intervento eventuali allergie ai metalli¹⁸⁻¹⁹. Il test più semplice e riproducibile per determinare la sensibilità ai metalli è il Patch Test. Tuttavia ancora oggi è dibattuto il suo valore predittivo sia per la probabile differente risposta della cute rispetto a quella del tessuto sinoviale³, sia per la disponibilità di reagenti appropriati all'esecuzione dell'esame²⁰. Negli ultimi anni specifici tests di laboratorio, già usati per altre patologie e ricerche, sono stati proposti come alternative o come esami complementari quali il test di trasformazione linfocitaria, il metodo ELISA, la microscopia confocale ed il dosaggio del fattore di inibizione della migrazione linfocitaria.

Le previsioni circa l'aumento del numero di protesi che verranno impiantate nei prossimi anni²¹⁻²² lasciano presagire un aumento dei fallimenti per tutte le cause e pertanto anche un non trascurabile incremento dei casi di ipersen-

sibilità ai metalli, nonostante i moderni impianti protesici siano costituiti da leghe con minori quantità di Nichel rispetto ai precedenti e che alcuni di essi iniziano ad essere disponibili anche in materiali ipoallergenici¹⁹.

Risulta pertanto importante conoscere il fenomeno, le sue espressioni e le modalità di diagnosi di eventuali problemi. Scopo del presente lavoro è l'inquadramento dell'ipersensibilità ai metalli da un punto di vista epidemiologico, la proposta di un protocollo di screening e l'individuazione di impianti adatti per i pazienti che risultano allergici in modo da ridurre i casi di sensibilizzazione e prevenire nei soggetti sensibili reazioni tali da causare il fallimento dell'impianto protesico e danni a livello sistemico.

Materiale e metodi

Hanno partecipato allo studio 1157 soggetti volontari, candidati ad intervento di Protesi Totale primaria di Ginocchio e Anca (PTG, PTA) presso la Clinica Ortopedica dell'Università di Firenze nel periodo tra il 2007 e il 2013. Di questi, 733 erano stati programmati per PTG (312 uomini, 421 donne) e 424 per PTA (185 uomini, 239 donne). A tutti i soggetti, dopo adeguato consenso informato scritto, è stata somministrata prima dell'intervento chirurgico una scheda anamnestica da noi elaborata per rilevare un eventuale rischio di allergia ai metalli, basata sulla ricerca di possibili contatti con sostanze allergeniche sia per motivi professionali che hobbistici, sull'assunzione di sostanze o farmaci e su un'eventuale familiarità per malattie immunologiche. I pazienti con anamnesi mirata negativa sono stati regolarmente sottoposti all'intervento con impianti standard normalmente utilizzati nella nostra struttura. I pazienti con anamnesi dubbia o positiva hanno eseguito alcuni tests specifici basati sul protocollo da noi messo a punto²³.

Sono stati effettuati dei prelievi di sangue periferico per l'esecuzione di: test di trasformazione linfocitaria (LLT) che consiste nello studio della proliferazione di linfociti ottenuti dal sangue del paziente dopo il contatto con vari metalli²⁰⁻²⁴; metodo ELISA, già in uso per svariate patologie permette di studiare il pattern citochinico del supernatante ottenuto da colture linfocitarie del paziente dopo contatto con soluzioni a differenti concentrazioni di ioni metalli selezionati¹⁰⁻²⁰; microscopia confocale che permette di visualizzare recettori specifici (CD3, CD4) in una popolazione di linfociti T attivati attraverso l'uso di anticorpi specifici²⁴; dosaggio del fattore di inibizione della migrazione linfocitaria permette di quantificare l'inibizione della migrazione prodotta da linfociti attivati, posti in celle separate da una membrana, attraverso cui le cellule precedentemente incubate con timidina triziata potevano passare solo mediante migrazione attiva²⁰.

Dopo esecuzione di tali indagini, i pazienti sono stati sottoposti ad un Patch Test per valutare una reattività cutanea ai metalli. Abbiamo applicato al paziente un cerotto adesivo caricato con concentrazioni note di allergeni specifici (Tab. I). Dopo 48 ore è stata eseguita la prima lettura per valutare qualsiasi reazione cutanea o per rimuovere il cerotto in caso di una risposta intensa; dopo 72 ore il cerotto è stato definitivamente rimosso ed è stata eseguita la lettura definitiva.

Alla fine di questo iter diagnostico, abbiamo considerata "certa" la condizione di ipersensibilità in presenza di positività di anamnesi, patch test e tests di laboratorio. È stata giudicata "possibile" quando anamnesi e patch test sono risultati positivi ma i tests negativi. In entrambe i casi, dopo adeguato consenso all'intervento, abbiamo utilizzato impianti totalmente privi del metallo risultato allergenico. Per quanto riguarda le PTG, abbiamo usato un singolo modello tra i vari disponibili che sono stati introdotti in commercio negli ultimi anni: la protesi Genesis II® (Smith & Nephew, Memphis, TN) con componente femorale in Zirconio ossidato (priva di metallo in superficie) e componente tibiale totalmente in polietilene, i cui risultati clinici *in vitro* e *in vivo* sono stati ampiamente dimostrati e giudicati sicuri²⁵⁻³⁹.

Nei pazienti candidati a PTA, sono stati impiantate protesi con componente acetabolare e femorale in titanio, inserti in polietilene altamente reticolato e testine in ceramica: coppa TMT® (Zimmer, Warsaw, IN fino al 2009); coppa Regenerex® (Biomet, Warsaw, IN dal 2010); stelo PPF® (Biomet, Warsaw, IN). Il follow-up è stato condotto analogamente allo standard per tutte le altre protesi da noi effettuate mediante controlli a tre, sei, dodici mesi dall'intervento chirurgico e successivamente ogni anno.

Per i pazienti con PTG, abbiamo usato criteri clinici e score, tra cui la *Visual Analogic Scale* (VAS)⁴⁰ e il *Knee Society Score* (KSS)⁴⁰; inoltre un esame radiografico sotto carico e in tre proiezioni (AP, LL e assiale di rotula) valutato secondo i criteri della *Knee Roentgenographic Society*⁴⁰ per valutare l'angolo femoro-tibiale, il posizionamento delle componenti e per rilevare eventuali linee di radio traspa-

renza. I pazienti operati per PTA sono stati valutati con la VAS e con l'*Harris Hip Score* (HHS)⁴¹. A livello radiografico abbiamo proposto una proiezione sotto carico in AP e laterale per ricerca di anomalie di posizione e aree di radiolucenza secondo i criteri di DeLee e Charnley⁴². Abbiamo registrato tutte le complicanze intra, postoperatorie immediate e a distanza. In tutti i controlli, inoltre, abbiamo chiesto ai pazienti di riferire o segnalare eventuali sintomi o segni di allergia o ipersensibilità locale (sito chirurgico, ferita) o generale.

Risultati

Dei 733 pazienti candidati a PTG, 10 sono stati considerati "potenzialmente allergici" all'anamnesi mirata. Dopo esecuzione del nostro protocollo, di questi 7 sono stati classificati come "certamente allergici" ed uno come "possibile" poiché positivo al patch test con sensibilità al cromo ma negativo dopo le indagini di laboratorio. In due pazienti tra i "certamente allergici" è stata dimostrata una ipersensibilità simultanea a due metalli sia al patch test che alle indagini di laboratorio. Pertanto, la prevalenza totale di ipersensibilità nelle PTG è stata del 1,09 % (8 pazienti su 733 pz). In tutti gli 8 pazienti, è stata impiantata la protesi sopramenzionata. Una paziente donna è stata operata bilateralmente con un intervallo di un anno tra i due interventi. Tutti i pazienti hanno ricevuto un impianto di tipo posterostabilizzato cementato ed in due pazienti è stata protesizzata anche la rotula.

Il follow-up medio è stato di 79,2 mesi (intervallo: 61-90). Nessun paziente è stato perso al follow-up. Non sono state riportate complicanze o reazioni di ipersensibilità, né riferito dolore anteriore del ginocchio e né si sono verificati fallimenti dell'impianto.

Nel preoperatorio l'angolo femorotibiale medio nel piano coronale calcolato è stato di 7,0° in varo in 13 pazienti (intervallo: 1-10) e 11,2° in valgo in 4 pazienti (intervallo: 9-14). Dopo l'intervento, la posizione della componente femorale era di 4,2° in valgo (intervallo: 1,9-7,7) relativo all'asse anatomico del femore sui radiogrammi sotto carico e 0,7° di flessione sulle proiezioni laterali (intervallo: 0,9° di estensione e 3,9° di flessione). L'allineamento medio della componente tibiale era di 90,9° (intervallo: 88,5-92,3) relativo all'asse meccanico della tibia sui radiogrammi sotto carico in proiezione anteroposteriore; in proiezione laterale 4,4 ° di slope posteriore (intervallo: 1,4-8,1).

Al follow-up finale la VAS è migliorata da un valore medio preoperatorio di 7,4 (intervallo: 6-9) a 1,8 (intervallo: 0-3). Il KSS è aumentato da un punteggio medio preoperatorio di 38 (intervallo: 18-59) a 91 (intervallo: 65-100) all'ultimo follow-up. Il functional score è migliorato da 39 punti (intervallo: 5-55) a 88 punti (intervallo: 55-100).

Tabella I. Composizione del Patch Test.

COMPOSIZIONE DEI REATTIVI DEL PATCH TEST	
Componenti del cemento	Sostanze metalliche
Idrossi Etil Metacrilato	Cobalto Cloruro 1%
Di Metil p Toluidina	Nickel Solfato 5%
Benzoil Perossido	Potassio Dicromato 0,5%
Vasellina	Cromo III
	Vasellina

Linee di radiolucenza erano presenti in due impianti (una sul versante femorale - corticale anteriore; una sul piatto tibiale mediale): tuttavia nessuna di esse era > 2 mm e né hanno dimostrato una progressione, pertanto non hanno rappresentato una complicanza.

Dei 424 pazienti operati per PTA, 13 sono stati considerati "potenzialmente allergici" dopo l'anamnesi mirata. Di questi sono stati successivamente individuati 3 pazienti "certamente allergici" e 2 pazienti "possibili" poiché positivi al patch test ma negativi agli esami di laboratorio.

La prevalenza totale di ipersensibilità nei pazienti sottoposti a PTA è stata del 1,18% (5 pazienti su 424 pazienti). Tutti i 5 pazienti sono stati sottoposti a protesi con l'impianto sopramenzionato non cementato. Il follow-up medio è stato di 79,2 mesi (intervallo: 61-90). Nessun paziente è stato perso al follow-up. Nessuna complicanza è stata registrata, così come non sono state riportate reazioni di ipersensibilità o fallimenti dell'impianto.

Al follow-up finale la VAS è migliorata da un valore medio preoperatorio di 7,2 (intervallo: 6-9) a 1,4 (intervallo: 0-3). L' HHS è aumentato da un punteggio medio preoperatorio di 45 (intervallo: 35-50) a 95 (intervallo: 75 -100). Non sono state riscontrate linee di radiolucenza né anomali posizionamenti delle componenti ai controlli radiografici effettuati (Tab. II).

Discussione

Nonostante il numero di protesi di ginocchio e anca che vengono annualmente eseguiti a livello mondiale, una piccola quota di pazienti presenta probabilmente una forma di reale ipersensibilità ai metalli: l'incidenza è ancora oggi quantificabile come inferiore all'1%¹⁹. Tale fenomeno in ambito ortopedico è ancora dibattuto, in quanto la diagnosi è difficoltosa e avviene assolutamente con criteri di esclusione. Le principali cause di dolore nelle PTG e nelle PTA, come noto da decenni, sono rappresentate da infezione, mobilitazione asettica e instabilità, che devono essere sempre primariamente considerate ed escluse⁴³. Escluse queste, bisogna considerare le cause meno frequenti e successivamente quelle rare: tra esse una delle più rare è proprio l'ipersensibilità ai metalli, i cui metodi diagnostici restano un punto critico^{12 13}. Come menzionato,

storicamente il Patch Test ha rappresentato l'unico approccio, con i suoi importanti limiti tecnici ed interpretativi^{3 20}. Il Patch Test in letteratura ha dimostrato avere una sensibilità del 100%, ma una specificità bassissima: il che vuol dire che quando negativo può essere ragionevolmente esclusa una problematica allergica del paziente, ma la bassa specificità ci indica la presenza di numerosi falsi positivi che rendono la sua positività non sufficiente a porre diagnosi²⁴.

Di qui nasce la necessità sia di un'anamnesi accurata mediante somministrazione di una apposita scheda a tutti i candidati alle artroprotesi, di elezione e di eseguire i test di laboratorio ai pazienti con anamnesi positiva.

Recentemente sono stati proposti accertamenti ideati in realtà per altre diagnostiche ma applicabili a nostro giudizio a questo ambito di ricerca. Le reazioni cellulari in seguito al contatto con i metalli possono essere analizzate con diverse metodiche di laboratorio: di queste, LTT, ELISA, MIF e microscopia confocale sono tra le più accreditate^{19 23 44}. Mediante Patch Test e laboratorio, oggi possiamo ottenere ragionevoli certezze sullo stato di ipersensibilità ai metalli in un paziente candidato a chirurgia protesica di ginocchio e anca.

Pertanto nella nostra Clinica, stiamo adottando da anni un protocollo basato su uno screening anamnestico, su un Patch Test eseguito dopo il prelievo di sangue e sul prelievo di campioni ematici allo scopo di isolare cellule mononucleate da sangue periferico coltivate in assenza ed in presenza di concentrazioni scalari di diversi metalli. Hallab e il suo gruppo si sono interessati all'argomento per primi, proponendo nel corso degli anni diversi metodi per valutare l'ipersensibilità ai metalli in pazienti sottoposti ad impianti ortopedici^{3 10 13 15 20 25}. Parallelamente, Merritt e Rodrigo hanno condotto una valutazione *in vitro* in un gruppo di pazienti asintomatici sottoposti ad una protesi articolare dimostrando una percentuale significativa di sensibilizzazione a fronte di un basso rischio di gravi reazioni allergiche ai metalli¹⁹. Willert et al. hanno condotto uno studio istomorfologico sui tessuti periprotetici di 19 pazienti portatori di PTA con accoppiamento metallo/ metallo: in microscopia ottica è stato riscontrato un quadro specifico, probabilmente legato ad una perdita ossea periprotetica in seguito a sensibilizzazione di tipo immunologico per un

Tabella II. Valori preoperatori e risultati postoperatori.

	TOT	ALL	VAS PRE	VAS FIN	KSS/HSS PRE	KS/HSS FIN
PTG	733	8 (1,09%)	7,4 (6-9)	1,8 (0-3)	KS38 (18-59) FS 39 (5-55)	KS 91 (65-100) FS 88 (55-100)
PTA	424	5 (1,18%)	7,2 (6-9)	1,4 (0-3)	45	95 (75-100)

anomalo ed eccessivo rilascio di ioni metallo da parte delle componenti protesiche¹⁴. Tuttavia, la bassa frequenza di riscontrabilità di questo fenomeno e la mancanza di uno studio con microscopia elettronica rende questo reperto non patognomonico di ipersensibilità ai metalli.

Nel presente studio, abbiamo confermato un possibile rischio di ipersensibilità ai metalli nei pazienti sottoposti a PTG e PTA solamente ad un'analisi anamnestica (10 casi/2,45% nelle 733 PTG; 13 casi/4,24% nelle 424 PTA). Di fatto, solo una parte di essi ha mostrato una condizione di ipersensibilità certa/possibile in base al nostro protocollo (8 casi/1,09% nelle PTG; 5 casi/1,18% nelle PTA). In particolare, è interessante come tutti i pazienti con anamnesi positiva e patch test negativo sono risultati negativi alle indagini di laboratorio, mentre non tutti i pazienti con anamnesi e patch test positivi sono risultati positivi ai test di laboratorio.

Abbiamo ritenuto ragionevole ed opportuno nei casi certi o possibili utilizzare un impianto anallergico nei pazienti in questione. Per quanto riguarda le PTG, abbiamo usato una protesi con la componente femorale in Zirconio ossidato, ovvero una lega di Zirconio e Niobio che, riscaldata a temperatura di 700°C in presenza di ossigeno, forma uno strato superficiale di ossidazione di 5mm sotto forma di diossido di Zirconio. Si realizza pertanto una "ceramizzazione" della lega che ha dimostrato di avere una durezza superiore di 3 volte al Cr-Co, un coefficiente di frizione nettamente inferiore, una riduzione dell'usura adesiva e abrasiva, ma soprattutto presenta un contenuto praticamente trascurabile di Nichel di per cui risulta indicato proprio nei pazienti allergici³²⁻³³.

La componente tibiale è stata realizzata interamente in polietilene senza metalback: diversi lavori con casistiche consistenti negli ultimi decenni hanno riportato risultati soddisfacenti per le componenti in solo polietilene sia per quanto riguarda le qualità tribologiche che la sopravvivenza³⁴⁻³⁷.

Nei pazienti candidati a PTA, sono stati impiantate protesi con componente acetabolare e femorale in titanio, inserti in polietilene altamente reticolato e testine in ceramica, caratterizzate tutte da elevata biocompatibilità e resistenza alla corrosione ed usura, come riscontrato in letteratura⁴⁵⁻⁴⁷.

Con questi impianti, che rappresentano in realtà protesi con design già da anni in commercio e alcuni presenti nella variante anallergica (PTG in Zirconio ossidato), non abbiamo avuto complicazioni relative all'ipersensibilità e soprattutto risultati clinici sovrapponibili a quelli degli impianti standard, con soddisfazione dei pazienti e dell'equipe. Inoltre, non abbiamo registrato complicanze generiche o fallimenti precoci.

Tuttavia, questo studio ha diversi limiti. La diagnosi di ipersensibilità ai metalli è un argomento ancora dibattuto

e ad oggi può essere fatta solo con criteri di esclusione mediante una combinazione di tests non sempre eseguibili in tutte le strutture ortopediche. Inoltre, è necessario avvalersi di personale di laboratorio dedicato e pratico di queste procedure. Per quanto riguarda le protesi di ginocchio, abbiamo usato un singolo modello tra i vari disponibili che sono stati introdotti in commercio soprattutto negli ultimi anni. Tuttavia, data la confidenza con questo sistema moderno e altamente modulare, non abbiamo ritenuto necessario utilizzare altri impianti. Per quanto riguarda le protesi d'anca abbiamo impiegato un accoppiamento ceramica/polietilene anziché ceramica/ceramica, oltre che per i motivi citati in precedenza, anche per l'età media sostanzialmente avanzata dei soggetti trattati.

Conclusioni

Questo studio dimostra un approccio semplice e riproducibile, basato soprattutto su un'accurata anamnesi, in tutti i pazienti candidati ad un intervento di PTG e PTA. Riteniamo infatti di fondamentale importanza un'attenta ricerca nella storia clinica del paziente candidato a questi interventi di possibile ipersensibilità ai metalli che, come detto, può essere assolutamente subclinica. La necessità di un protocollo di analisi aggiuntive in caso di positività è ovviamente ancora da dimostrare su numeri maggiori di soggetti, considerando la bassa incidenza, anche se in incremento, del problema. Nonostante ciò, questa linea di ricerca permette di comprendere a pieno il fenomeno che non deve essere ignorato, dato il numero impressionante di impianti eseguiti negli ultimi anni.

La scelta di un impianto ipoallergenico o anallergico è a nostro giudizio sicuro e ragionevole per evitare qualsiasi tipo di potenziali reazioni nei casi certi e dubbi, garantendo inoltre una sopravvivenza paragonabile agli altri materiali, date l'elevata prestazione tribologica.

Bibliografia

- 1 Möller H. *Nichel dermatitis: problems solved and unsolved*. Contact Dermatitis 1990;23:217-20.
- 2 Goh CL. *Prevalence of contact allergy by sex, race and age*. Contact Dermatitis 1986;14:237-40.
- 3 Hallab NJ, Merritt K, Jacobs JJ. *Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants*. J Bone Joint Surg Am 2001;83:428-36.
- 4 Kurtz SM, Lau E, Ong K, et al. *Future young patient demand for primary and revision joint replacement: national projections from 2010 to 2030*. Clin Orthop Relat Res 2009;467:2606-12.
- 5 Keeney JA, Eunice S, Pashos G, et al. *What is the evidence for total knee arthroplasty in young patients? A*

- systematic review of the literature. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:574-83.
- 6 Elves MW, Wilson JN, Scales JT, et al. *Incidence of metal sensitivity in patients with total joint replacements*. *Br Med J* 1975;4:376-8.
 - 7 Menné T, Nieboer E. *Metal contact dermatitis: a common and potentially debilitating disease*. *Endeavour* 1989;13:117-22.
 - 8 Balato N, Lembo G, Patruno C, et al. *Generalized dermatitis due to an osteosynthesis screw*. *Contact Dermatitis* 1991;24:310.
 - 9 Deutman R, Mulder TJ, Brian R, et al. *Metal sensitivity before and after total hip arthroplasties*. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59:862-5.
 - 10 Hallab NJ, Caicedo M, Finnegan A, et al. *Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty*. *J Orthop Surg Res* 2008;3:6.
 - 11 Carulli C, Villano M, Bucciarelli G, et al. *Painful knee arthroplasty: definition and overview*. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2011;8:23-5.
 - 12 Villano M, Carulli C, Puccini S, et al. *Painful knee arthroplasty: surgical approach*. *Clin Case Bone Miner Metab* 2011;8:26-8.
 - 13 Hallab NJ, Caicedo M, Finnegan A, et al. *Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty*. *J Orthop Surg Res* 2008;3:6.
 - 14 Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, et al. *Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study*. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:28-36.
 - 15 Jacobs JJ, Hallab NJ. *Loosening and osteolysis associated with metal-on-metal bearings: a local effect of metal hypersensitivity?* *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:1171-2.
 - 16 McKenzie AW, Aitken CV, Ridsdill-Smith R. *Urticaria after insertion of Smith-Petersen Vitallium nail*. *Br Med J* 1967;5570:36.
 - 17 Foussereau J, Laugier P. *Allergic eczemas from metallic foreign bodies*. *Trans St Johns Hosp Derm Soc* 1966;52:220-5.
 - 18 Thienpont E, Berger Y. *No allergic reaction after TKA in a chrome-cobalt-Nichel-sensitive patient: case report and review of the literature*. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013;21:636-40.
 - 19 Merritt K, Rodrigo JJ. *Immune response to synthetic materials. Sensitization of patients receiving orthopaedic implants*. *Clin Orthop Relat Res* 1996;326:71-9.
 - 20 Hallab NJ, Mikecz K, Jacobs JJ. *A triple assay technique for the evaluation of metal-induced, delayed-type hypersensitivity responses in patients with or receiving total joint arthroplasty*. *J Biomed Mater Res* 2000;53:480-9.
 - 21 Kurtz SM, Lau E, Ong K, et al. *Future young patient demand for primary and revision joint replacement: national projections from 2010 to 2030*. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:2606-12.
 - 22 Keeney JA, Eunice S, Pashos G, et al. *What is the evidence for total knee arthroplasty in young patients? A systematic review of the literature*. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:574-83.
 - 23 Innocenti M, Carulli C, Matassi F, et al. *Total knee arthroplasty in patients with hypersensitivity to metals*. *Int Orthop*. 2014;38:329-33.
 - 24 Granchi D, Cenni E, Tignai D, et al. *Sensitivity to implant materials in patients with total knee arthroplasty*. *Biomaterials* 2008;29:1494-500.
 - 25 Bourne RB, Barrack R, Rorabeck CH, et al. *Arthroplasty options for the young patient: oxinium on cross-linked polyethylene*. *Clin Orthop Relat Res* 2005;441:159-67.
 - 26 Ezzet KA, Hermida JC, Colwell CW Jr, et al. *Oxidized zirconium femoral components reduce polyethylene wear in a knee wear simulator*. *Clin Orthop* 2004;428:120-4.
 - 27 Good V, Ries M, Barrack RL, et al. *Reduced wear with oxidized zirconium femoral heads*. *J Bone Joint Surg* 2003;85A(Suppl 4):105-10.
 - 28 Hunter G, Jones WM, Spector M. *Oxidized zirconium*. In: *Bellemans J, Ries MD, Victor J, editors. Total knee arthroplasty*. Heidelberg, Germany: Springer - Verlag 2005, pp. 370-377.
 - 29 Laskin RS. *An oxidized Zr ceramic surfaced femoral component for total knee arthroplasty*. *Clin Orthop* 2003;416:1916.
 - 30 Spector BM, Ries MD, Bourne RB, et al. *Wear performance of ultra-high molecular weight polyethylene on oxidized zirconium total knee femoral components*. *J Bone Joint Surg* 2001;83A(Suppl 2):80-6.
 - 31 White SE, Whiteside LA, McCarthy DS, et al. *Simulated knee wear with cobalt chromium and oxidized zirconium knee femoral components*. *Clin Orthop Relat Res* 1994;309:176-84.
 - 32 Ries MD, Salehi A, Widding K, et al. *Polyethylene wear performance of oxidized zirconium and cobalt-chromium knee components under abrasive conditions*. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84(suppl 2):129-35.
 - 33 Hernigou P, Nogier A, Manicom O, et al. *Alternative femoral bearing surface options for knee replacement in young patients*. *Knee* 2004;11:169-72.
 - 34 Norgren B, Dalén T, Nilsson KG. *All-poly tibial component better than metal-backed: a randomized RSA study*. *Knee* 2004;11:189-96.
 - 35 Dojcinovic S, Ait Si Selmi T, et al. *A comparison of all-polyethylene and metal-backed tibial components in total knee arthroplasty*. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2007;93:364-72.
 - 36 Browne JA, Gall Sims SE, Giuseffi SA, et al. *All-polyethylene tibial components in modern total knee arthroplasty*. *J Am Acad Orthop Surg* 2011;19:527-35.
 - 37 Nouta KA, Verra WC, Pijls BG, et al. *All-polyethylene tibial components are equal to metal-backed components: sys-*

- tematic review and meta-regression.* Clin Orthop Relat Res 2012;470:3549-59
- ³⁸ Innocenti M, Civinini R, Carulli C, et al. *A modular total knee arthroplasty in haemophilic arthropathy.* Knee 2007;14:264-8.
- ³⁹ Innocenti M, Civinini R, Carulli C, et al. *The 5-year results of an oxidized zirconium femoral component for TKA.* Clin Orthop Relat Res 2010;468:1258-63.
- ⁴⁰ Ewald FC. *The Knee Society total knee arthroplasty roentgenographic evaluation and scoring system.* Clin Orthop Relat Res 1989;248:9-12.
- ⁴¹ Harris WH. *Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation.* J Bone Joint Surg Am 1969;51:737-55.
- ⁴² DeLee JG, Charnley J. *Radiological demarcation of cemented sockets in total hip replacement.* Clin Orthop Relat Res 1976;(121):20-32.
- ⁴³ Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH, et al. *Insall Award paper. Why are total knee arthroplasties failing today?* Clin Orthop Relat Res 2002;404:7-13.
- ⁴⁴ Yang J, Merritt K. *Detection of antibodies against corrosion products in patients after Co-Cr total joint replacements.* Biomed Mater Res 1994;28:1249-58.
- ⁴⁵ Yamaguchi K, Konishi H, Hara S, et al. *Bio-compatibility studies of titanium-based alloy pedicle screw and rod system: histological aspects.* Spine J 2001;1:260-8.
- ⁴⁶ Balazic M, Kopac J, Jackson MJ, et al. *Review: titanium and titanium alloy applications in medicine.* International Journal of Nano and Biomaterials 2007;1:3-34.
- ⁴⁷ Kim Y-H, Choi Y, Kim J-S. *Cementless total hip arthroplasty with alumina-on-highly cross-linked polyethylene bearings in young patients with femoral head osteonecrosis.* J Arthroplasty 2011;26:218-23.



Antonio Mazzotti¹
Eugenio Chiarello² (foto)
Giuseppe Tedesco¹
Gladys Amada Vallejo Rojas¹
Andrea Miti²
Sandro Giannini¹

¹ I Clinica Ortopedica Istituto Ortopedico Rizzoli, Università di Bologna;
² ULSS12 Veneziana.
Ospedale dell'Angelo Venezia Mestre

Utilizzo del diclofenac idrossipropil- β -ciclodestrina nella gestione del dolore post-operatorio in pazienti trattati per chirurgia minore dell'arto inferiore

The use of diclofenac hydroxypropyl- β -cyclodextrin for the management of post-operative pain in patients treated for minor surgery of lower limb

Riassunto

Il Diclofenac 75 mg per via intramuscolare è largamente utilizzato come antidolorifico in chirurgia ortopedica; tuttavia a causa della scarsa solubilità, non può essere somministrato sottocute. Recentemente è stata introdotta in commercio una nuova formulazione di Diclofenac (IdrossiPropil- β -CicloDestrina (HPBCD)) che può essere somministrata anche sottocute e a dosaggi inferiori rispetto al tradizionale 75 mg.

Lo scopo di questo lavoro è di valutare la diminuzione del dolore post-operatorio in chirurgia ortopedica minore dell'arto inferiore e la tollerabilità locale nel sito di inoculo del D. HPBCD rispetto al D. tradizionale.

Nello studio sono stati arruolati 299 pazienti divisi in 3 gruppi: D. HPBCD somministrato sottocute, D. HPBCD somministrato intramuscolo e D. tradizionale somministrato intramuscolo.

I risultati di questo studio hanno dimostrato che la somministrazione sottocute e intramuscolo di D. HPBCD è risultata ben tollerata dai pazienti. Il D. HPBCD, anche a dosaggi più bassi, può rappresentare una valida alternativa alle formulazioni tradizionali disponibili nella gestione del dolore post-operatorio in chirurgia ortopedica minore.

Summary

Diclofenac (D) 75 mg intramuscularly is widely used as a painkiller in minor orthopaedic surgery; however, because of its poor solubility, it cannot be administered subcutaneously. Recently a new formulation of Diclofenac (hydroxypropyl-beta-cyclodextrin HPBCD) has been introduced on the market, that can also be administered subcutaneously and at lower doses than the traditional 75 mg. The purpose of this work is to evaluate the reduction of post-operative pain in minor orthopaedic surgery of the lower limb and the local tolerance at the injection site of D. HPBCD compared to traditional D.

299 patients were enrolled in the study and they were divided into three groups: D. HPBCD administered subcutaneously. D. HPBCD administered intramuscularly and traditional D. administered intramuscularly.

The results of this study demonstrated that administration of D. HPBCD either subcutaneous or intramuscular was well tolerated by patients. The D. HPBCD, even at lower doses, may be a viable solution to traditional formulations available in the management of post-operative pain in minor orthopaedic surgery.

Introduzione

Il Diclofenac sodico è da tempo utilizzato per la sua azione antiinfiammatoria e analgesica nel trattamento sintomatico del dolore acuto e cronico, dall'artrosi alle

Indirizzo per la corrispondenza:

Eugenio Chiarello
ULSS12 Veneziana
Via Paccagnella 11
30174 Mestre (VE)
E-mail: eugenio.chiarello@yahoo.it

spondiliti anchilosanti¹. Oltre a queste patologie trova impiego nella terapia del dolore acuto di spalla (borsiti, tendinopatie), negli stiramenti muscolari e nelle distorsioni, nella sciatalgia, nelle miositi e nel dolore postoperatorio (soprattutto ortopedico, ma anche ginecologico e odontoiatrico)^{2,3}.

Le formulazioni di Diclofenac ad uso parenterale attualmente disponibili sul mercato prevedono, nella maggior parte dei casi, una somministrazione intramuscolare (IM) o endovenosa (EV) e contengono solitamente 75 mg di Diclofenac sodico in un volume di 3 mL; il dosaggio giornaliero varia da 75 a 150 mg die.

Le formulazioni di Diclofenac sodico disponibili per la somministrazione IM contengono glicole propilenico e alcool benzilico (D. PG-BA) che tuttavia è relativamente insolubile. Per la somministrazione EV nel dolore post-operatorio, D. PG-BA richiede una diluizione ≥ 100 ml con infusione lenta in ≥ 30 minuti per minimizzare l'irritazione. Malgrado queste limitazioni, il D. PG-BA è largamente usato, anche in virtù della sua provata efficacia⁴.

Recentemente è stata proposta una nuova composizione di Diclofenac contenente IdrossiPropil-β-CicloDestrina (D. HPβCD); questo eccipiente è in grado di aumentare la solubilità del Diclofenac (fino a 75 mg di principio attivo in un volume di 1 ml) e di permetterne così la somministrazione sotto cute (SC) oltre che la tradizionale somministrazione IM⁵.

Lo scopo di questo lavoro è di descrivere la nostra esperienza nella valutazione del dolore post-operatorio in chirurgia ortopedica minore dell'arto inferiore con D. HPβCD rispetto al tradizionale D.PG-BA.

Materiali e metodi

Lo studio prospettico, randomizzato, a gruppi paralleli con controllo attivo è stato approvato dal nostro comitato etico. Sono stati inclusi ed operati 299 pazienti affetti da: alluce valgo⁶, dita a martello, dita in griffe, lesione meniscale e condropatia.

Sono stati esclusi dallo studio pazienti con patologie gastrointestinali, coagulative, epatiche, renali, cerebrali, cardiache, arteriose o psichiatriche, pazienti con storia di abuso di alcool o droga nei 12 mesi precedenti all'intervento; pazienti in stato di gravidanza o in allattamento al seno; pazienti in trattamento cronico con farmaci potenzialmente in grado di confondere l'interpretazione dei risultati dell'analgia, come aspirina, oppioidi, miorilassanti, inibitori della monoamino-ossidasi, antidepressivi e corticosteroidi. Sono stati inoltre esclusi pazienti con storia di ipersensibilità a Diclofenac o ad altri FANS.

I pazienti sono stati arruolati in caso di dolore post-operatorio da moderato a severo (≥ 4) entro 6 ore dall'intervento e randomizzati in tre gruppi: gruppo 1: D. HPβCD 75 mg

1 ml SC (97 pazienti), gruppo 2: D. HPβCD 75 mg 1 ml IM (102 pazienti) e gruppo 3: D.PG-BA 75 mg 3 ml IM (100 pazienti).

Il trattamento prevedeva per tutti i pazienti una singola somministrazione (SC o IM) nella parte supero-esterna del gluteo per permettere una corretta valutazione della tollerabilità locale.

I pazienti sono stati valutati a 15, 30, 60, 90 minuti e a 3, 6, 12 e 18 ore dalla somministrazione del farmaco, inoltre quando necessario, è stata effettuata una seconda iniezione. In tutti i casi la dimissione è avvenuta in seconda giornata.

L'endpoint primario dello studio è stato quello di valutare la diminuzione del dolore post-operatorio; endpoint secondario: valutare la tollerabilità locale nel sito di incolo. La presenza di arrossamento cutaneo e gonfiore è stata registrata tramite una scala a 4 punti (0 = assente, 1 = lieve, 2 = moderato e 3 = severo). Il punteggio complessivo medio è stato calcolato sommando ogni punteggio della scala per arrossamento e gonfiore nei diversi momenti di osservazione (15, 30, 60, 90 minuti e a 3, 6, 12 e 18 ore dopo la prima iniezione). Il punteggio complessivo variava quindi da 0 (nessuna reazione locale) a 9 (reazione locale severa).

È stato inoltre valutato il dolore nel sito d'incolo tramite Scala Analogica Visiva (VAS) al tempo 0, a 15, 30, 60, 90 minuti e a 3, 6, 12 e 18 ore dopo la prima iniezione. La tollerabilità locale è stata anche valutata in seconda giornata mediante una scala verbale a 5 punti (4 = eccellente; 3 = buona; 2 = sufficiente; 1 = scarsa; 0 = nessuna).

Al paziente è stato fornito un diario per registrare il dolore, tramite VAS da 0 a 100, prima della somministrazione e 15, 30, 60, 90 minuti e 3 e 6 ore dopo la prima iniezione.

Risultati

Sono stati arruolati 299 pazienti. 215 maschi e 84 femmine; l'età media era di 43,72 anni per il gruppo 1; di 45,09 per il gruppo 2 e di 43,98 per il gruppo 3 (Tab. I).

Il dolore post-operatorio medio prima dell'iniezione del farmaco era di $56,15 \pm 12,67$ ($p = 0,8$) ed è rapidamente diminuito, fino ad arrivare ad una VAS media a 6 ore dopo la somministrazione, di $10,74 \pm 15,74$ senza nessuna differenza significativa tra i gruppi ($p = 0,3$) (Fig. 1).

I pazienti che hanno avuto una seconda iniezione a causa della persistenza del dolore sono stati 10 (10,3%) per il gruppo 1; di 18 (17,6%) per il gruppo 2 e di 12 (12,0%) per il gruppo 3.

L'efficacia complessiva della terapia analgesica è stata valutata dai pazienti come buona o ottima nel 93,8% dei casi nel gruppo 1, 93,2% nel gruppo 2 e 90% nel gruppo 3 (Tab. II).

Tabella I. Anagrafica dei pazienti.

	Gruppo 1 D. HPBCD SC	Gruppo 2 D. HPBCD IM	Gruppo 3 D. PG-BA IM
N	97	102	100
Femmine	25 (25,8%)	29 (28,4%)	30 (30,0%)
Maschi	72 (74,2%)	73 (71,6%)	70 (70,0%)
Età (anni)			
Media \pm sd	43,72 \pm 11,08	45,09 \pm 11,13	43,98 \pm 11,12
Mediana	45	44	44
Range (min - max)	18-64	18-65	20-64

Tabella II. Valutazione dell'efficacia riferita dai pazienti.

	Gruppo 1 D. HPBCD SC (n = 97)	Gruppo 2 D. HPBCD IM (n = 102)	Gruppo 3 D. PG-BA IM (n = 100)
Nessuna	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
Scarsa	1 (1,0%)	1 (1,0%)	3 (3,0%)
Sufficiente	5 (5,2%)	6 (5,9%)	5 (5,0%)
Buona	41 (42,3%)	52 (51,0%)	41 (41,0%)
Eccellente	50 (51,5%)	43 (42,2%)	49 (49,0%)

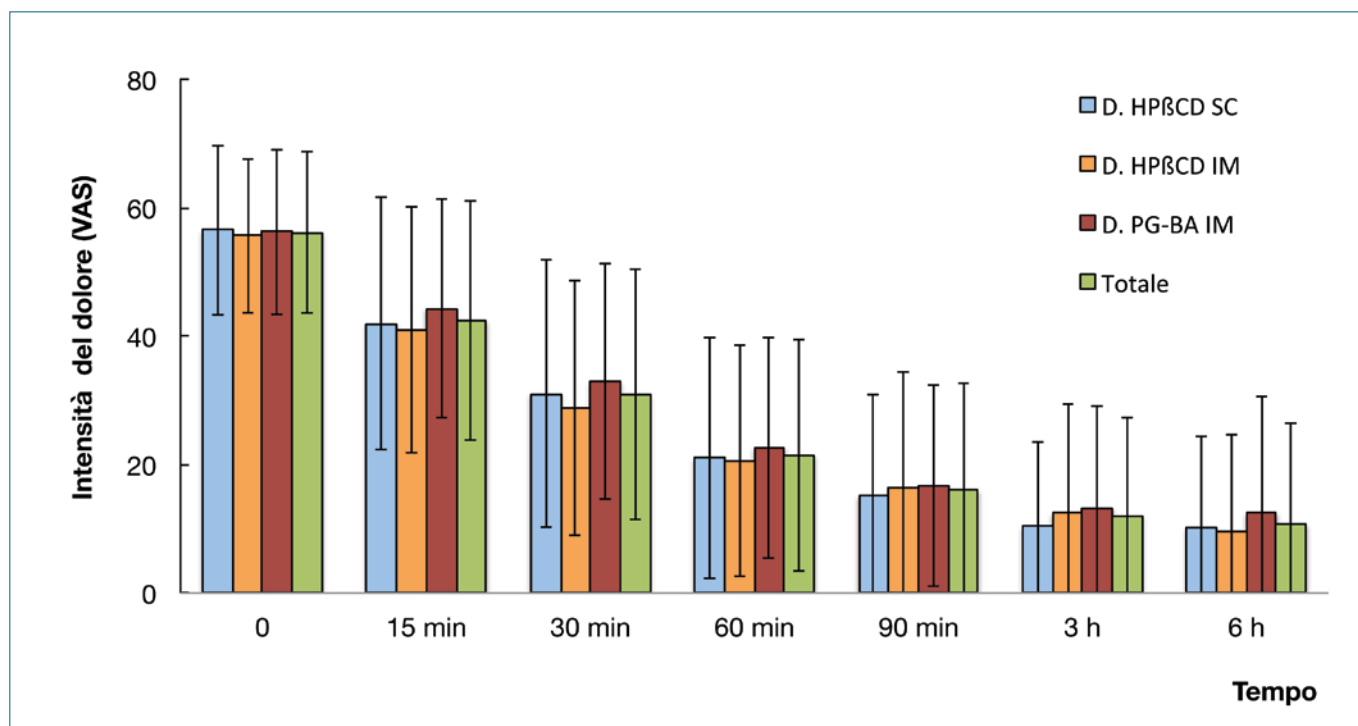
**Figura 1.** Intensità del dolore in funzione del tempo (prima dell'iniezione fino a 6 ore dopo).

Tabella III. Valutazione dell'efficacia riferita dagli sperimentatori.

	Gruppo 1 D. HPBCD SC (n = 97)	Gruppo 2 D. HPBCD IM (n = 102)	Gruppo 3 D. PG-BA IM (n = 100)
Nessuna	0 (0,0%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)
Scarsa	1 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Sufficiente	1 (1,0%)	1 (1,0%)	6 (6,0%)
Buona	32 (33,0%)	47 (46,1%)	35 (35,0%)
Eccellente	63 (64,9%)	53 (52,0%)	57 (57,0%)

L'efficacia complessiva della terapia analgesica è stata valutata dagli sperimentatori come buona o ottima nel 97,9% dei casi nel gruppo 1, 98,1% nel gruppo 2 e 92% nel gruppo 3 (Tab. III).

Non si sono osservate differenze statisticamente significative tra i tre gruppi per quanto riguarda la tollerabilità locale (arrossamento e gonfiore), eccezion fatta per gonfiore persistente nel gruppo trattato con D. HPBCD SC. ($0,50 \pm 0,98$ per il gruppo 1; $0,32 \pm 0,67$ per il gruppo 2 e $0,27 \pm 0,52$ per il gruppo 3).

Il 56,7% dei pazienti del gruppo 1, il 65,7% dei pazienti del gruppo 2, e il 67,0% dei pazienti del gruppo 3 non ha riportato alcuna reazione locale dopo l'iniezione, con una differenza non statisticamente significativa tra i trattamenti. Il dolore nel sito d'iniezione nel corso del tempo ha mostrato alcune differenze statisticamente significative tra i gruppi: gruppo D. HPBCD SC vs. gruppo D. HPBCD IM: $p = 0,004$; gruppo D. HPBCD SC vs. gruppo D. PG-BA: $p = 0,037$. Il dolore nel sito di inoculo è in ogni caso diminuito rapidamente e quasi scomparso dopo 15 minuti e non sono state riscontrate altre differenze tra i diversi gruppi di trattamento (Fig. 2). La valutazione globale sulla tollerabilità locale è stata buona o eccellente in oltre il 90% dei pazienti. La percentuale di pazienti con eventi avversi e reazioni avverse da farmaci (ADR) è stata lievemente più alta nei pazienti del gruppo trattato con D. HPBCD SC rispetto a quelli trattati con D. HPBCD IM e D. PG-BA, ma senza differenze statisticamente significative.

Degli eventi avversi registrati, quasi tutti (dal 90% al 95%) erano rappresentati da reazioni locali nel sito di somministrazione: 37,1% per il gruppo 1; 24,5% per il gruppo 2 e 26% per il gruppo 3. Il dolore nel sito di iniezione è stato registrato nel 2% dei pazienti nel gruppo 1; nel 3,9% dei pazienti nel gruppo 2 e nel 1% dei pazienti per il gruppo 3.

Discussione

Il dolore post-operatorio acuto da moderato a severo in interventi di chirurgia ortopedica minore è normalmente

gestito con oppioidi, anestetici locali e FANS. I vecchi analgesici oppioidi sono stati per lungo tempo la terapia primaria per il dolore post-operatorio da moderato a severo, ma sono associati a ben noti effetti avversi, come la depressione respiratoria, la nausea e il vomito, il prurito e la ritenzione urinaria⁷. I FANS non selettivi sono efficaci analgesici e sono stati utilizzati come alternativa agli oppioidi o in aggiunta a questi ultimi per ridurre il consumo, con lo scopo di limitare gli effetti avversi. I FANS tradizionali possono essere somministrati per via orale e per via intramuscolare: la via orale è spesso preferita dai pazienti perché permette l'autosomministrazione ma presenta anche delle complicazioni come la gastrolesività da contatto, inoltre l'azione analgesica è più lenta rispetto alla somministrazione IM o EV; l'utilizzo di FANS per via intramuscolare è sicuramente poco pratica e se non somministrata da personale esperto c'è il rischio di provocare un ascesso, danni ai muscoli o lesionare dei vasi. Il Diclofenac è un FANS non selettivo molto efficace e ben tollerato, raccomandato per il trattamento del dolore acuto e cronico per le patologie infiammatorie⁸. Il complesso D. HPBCD è preparato utilizzando l'HydroxyPropyl-β-CycloDestrina che ne incrementa la solubilità in acqua rispetto alle β-ciclodestrine non modificate e consente di poter sciogliere fino a 75 mg di Diclofenac sodico in 1 ml di acqua. Uno studio di bioequivalenza ha paragonato la biodisponibilità di una singola somministrazione SC e IM di D. HPBCD da 75 mg/1 ml con il D. PG-BA 75 mg/3 ml somministrato per via IM in 24 volontari sani⁹. I risultati non hanno mostrato differenze significative nella tollerabilità locale tra D. HPBCD 75 mg/1 ml SC e IM e la formulazione D. PG-BA IM. È stata valutata inoltre la biodisponibilità e la linearità di dose di una singola somministrazione SC di D. HPBCD a tre differenti dosaggi (25, 50 e 75 mg/ml) in soggetti sani ed è stato dimostrato che il profilo della tollerabilità locale di D. HPBCD SC è sovrapponibile nei tre dosaggi.

Per questo motivo, la disponibilità di tre differenti dosaggi, consente la somministrazione della minima dose effi-

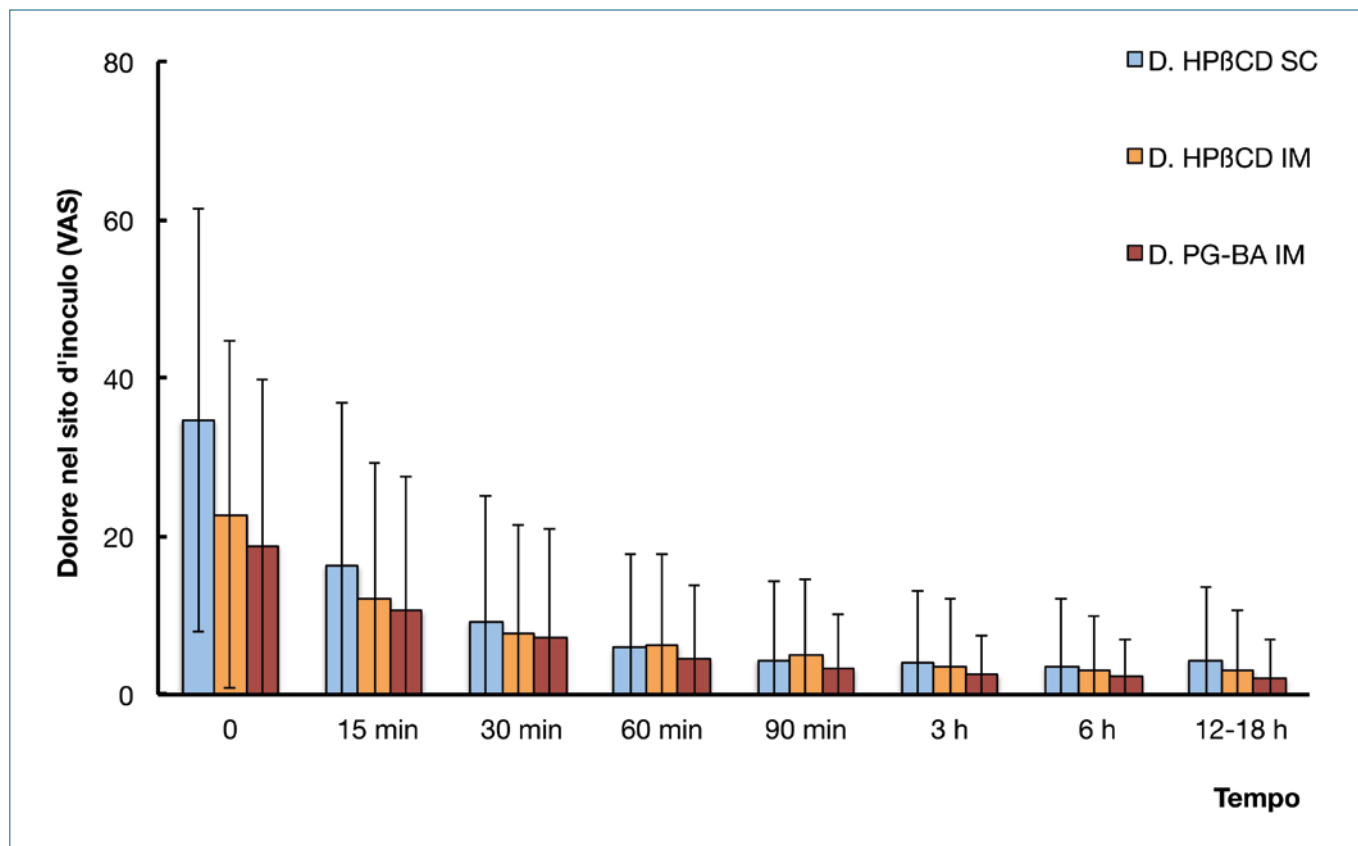


Figura 2. Variazione del dolore nel sito d'inoculo in funzione del tempo. Differenza statisticamente significativa tra il gruppo D. HPβCD SC vs gruppo D. HPβCD IM: $p = 0,004$ e tra gruppo D. HPβCD SC vs gruppo D. PG-BA: $p = 0,037$ al tempo 0 fino a 15 minuti.

cace riducendo il rischio di effetti collaterali e permette di attuare un trattamento personalizzato in base alla massa corporea: somministrazione di 25 mg/ml nel paziente fragile o sottopeso; 50 mg/ml nei pazienti normopeso o sovrappeso; 75 mg/ml nei pazienti obesi o in quelli non responders ai dosaggi inferiori.

Il D. HPβCD può essere iniettato sia IM sia SC grazie al volume ridotto, cosa che attualmente, con le formulazioni di D. PG-BA 75mg/3 ml, non è consentita.

Studi di farmacocinetica¹⁰ hanno valutato la biodisponibilità di D. HPβCD somministrato SC in tre diverse parti del corpo (quadricipite, gluteo e addome), evidenziando una biodisponibilità di D. HPβCD paragonabile per tutti e tre i siti di somministrazione.

Dietrich et al.⁵ hanno studiato l'efficacia di D. HPβCD 25 e 50 mg/ml somministrato come singola iniezione SC nel trattamento del dolore associato a chirurgia dentale estrattiva di grado da moderato a severo in 306 pazienti. La tollerabilità locale è stata giudicata eccellente o buona da oltre il 70% dei pazienti e da più dell'80% degli sperimentatori, non sono state registrate reazioni avverse serie

e una singola somministrazione di D. HPβCD SC 25 mg, 50 mg e 75 mg è risultata efficace e ben tollerata per il trattamento di dolore acuto di grado da moderato a severo. I risultati da noi ottenuti hanno mostrato una simile tolleranza locale del Diclofenac HPβCD 75 mg SC rispetto alla somministrazione IM.

Sulla base dei risultati osservati nello studio, le reazioni localizzate al sito d'inoculo, sono risultate lievemente più marcate nei pazienti trattati per via SC; tale tendenza è già stata osservata da altri studi condotti su farmaci a somministrazione SC (sia principi attivi che placebo)¹¹. Questo potrebbe dipendere dalla minor profondità delle iniezioni SC che rendono reazioni locali, come gonfiore e arrossamento, più evidenti rispetto alle iniezioni IM; un edema muscolare può essere infatti di più difficile palpazione e gli ematomi possono risultare meno evidenti. Per quanto più frequenti, le reazioni da noi osservate in tutti i tipi di trattamento sono risultate comunque trascurabili. L'ottima tollerabilità locale è confermata anche dal fatto che più del 60% dei pazienti in ogni gruppo di trattamento ha assegnato punteggio 0 alle reazioni locali. In più del 90% dei

casi inoltre, le valutazioni sulla tollerabilità globale, sono state ritenute buone o eccellenti. Il dolore nel sito d'iniezione, subito dopo la somministrazione del farmaco, è stato in genere moderato, ma diminuiva, fino a scomparire in soli 15 minuti.

La differenza significativa, in termini di dolore nei primi minuti dopo l'iniezione, tra Diclofenac 75 mg SC e la formulazione IM è da ricollegare alla differente distribuzione dei nocicettori nei tessuti sottocutaneo e intramuscolare¹². Il dolore post chirurgico è rapidamente diminuito in tutti e tre i gruppi di pazienti, senza differenze significative.

Oltre a permettere di intraprendere un trattamento antidolorifico efficace, già dosi estremamente basse (25mg/ml), la formulazione sottocutanea offre molteplici vantaggi: la somministrazione IM può non essere indicata in pazienti con inadeguata massa muscolare; la somministrazione SC è una via più semplice e consente al paziente di auto-somministrarsi il farmaco e ciò potrebbe anche rappresentare un'opzione più economica se comparata con le altre vie attualmente disponibili per l'iniezione di Diclofenac; infine la possibilità di iniettare il farmaco SC garantisce anche una maggior sicurezza nella procedura, riducendo la possibilità d'insulto a strutture nervose e vascolari grazie ad un ago di minori dimensioni¹³.

Uno studio sulla tollerabilità locale del D. HPβCD nei conigli dopo somministrazione IM e SC¹⁴ ha mostrato maggiori reazioni in termini di necrosi e risposta infiammatoria a carico dei tessuti muscolari rispetto a quelli sottocutanei.

Conclusioni

La letteratura e gli studi da noi condotti dimostrano che D. HPβCD SC, IM e D. PG-BA IM impiegati nel trattamento del dolore post-operatorio in chirurgia minore dell'arto inferiore risultano ugualmente ben tollerati dal paziente e non sono associati ad importanti reazioni avverse⁵. La somministrazione SC di D. HPβCD, anche a dosaggio molto basso, può rappresentare una valida alternativa alle tradizionali formulazioni di Diclofenac disponibili, soprattutto quando la somministrazione IM può essere difficoltosa o non percorribile.

Bibliografia

- Todd PA, Sorkin EM. Diclofenac sodium. *A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy*. Drugs 1988;35:244-85.
- McCormack PL, Scott LJ. *Diclofenac sodium injection (Dyloject): in postoperative pain*. Drugs 2008;68:123-30.
- Panariello L, Ayala F. *Nicolau syndrome following intramuscular diclofenac injection: a case report*. Dermatol Ther 2008;21(suppl 1):S10-S12.
- McCormack PL, Scott LJ. *Diclofenac sodium injection (Dyloject): in postoperative pain*. Drugs 2008;68:123-30.
- Dietrich T, Leeson R, Gugliotta B, et al. *Efficacy and safety of low dose subcutaneous diclofenac in the management of acute pain: a randomized double-blind trial*. Pain Pract 2014;14:315-23.
- Giannini S, Faldini C, Nanni M, et al. *A minimally invasive technique for surgical treatment of hallux valgus: simple, effective, rapid, inexpensive (SERI)*. Int Orthop 2013;37:1805-13.
- Wang J, Liu GT, Mayo HG, et al. *Pain management for elective foot and ankle surgery: a systematic review of randomized controlled trials*. J Foot Ankle Surg 2014 Jun 18. pii: S1067-2516(14)00218-X.
- Barden J, Edwards J, Moore RA, et al. *Single dose oral diclofenac for postoperative pain*. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2):CD004768.
- Zeitlinger M, Rusca A, Oraha AZ, et al. *Pharmacokinetics of a new diclofenac sodium formulation developed for subcutaneous and intramuscular administration*. Int J Clin Pharmacol Ther. 2012;50:383-90.
- Salomone S, Piazza C, Vitale DC, et al. *Pharmacokinetics of a new subcutaneous diclofenac formulation administered to three body sites: quadriceps, gluteus, and abdomen*. Int J Clin Pharmacol Ther 2014;52:129-34.
- Ajana F, Sana C, Caulin E. *[Are there differences in immunogenicity and safety of vaccines according to the injection method?]* Med Mal Infect 2008;38:648-57.
- Arendt-Nielsen L, Yarnitsky D. *Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera*. J Pain 2009;10:556-72.
- Prettyman J. *Subcutaneous or intramuscular? Confronting a parenteral administration dilemma*. Medsurg Nurs 2005;14:93-8.
- Study for evaluation of local tolerance after repeated daily i.m. and s.c. injection during 2 or 7 days in the rabbit*. Centre de Recherches Biologiques (CERB, France) (Study n° 20040436TL). Baugy, October 5, 2004 (Module 4.2.3.6).



Flavio Alessandrelli¹ (foto)
Giulio Cesare Castellani²
Alessandra Maresca²
Michele Del Torto²
Alberto Longhi²
Raffaele Pascarella²

¹ Clinica Ortopedica Università Politecnica delle Marche; ² U.O Ortopedia e Traumatologia Ospedali Riuniti, Ancona

Frattura lussazione posteriore acuta bilaterale di spalla in paziente epilettico trattata con tecnica McLaughlin-Neer: case report

Acute bilateral posterior fracture-dislocation of the shoulder in epileptic patient treated with McLaughlin-Neer procedure: a case report

Riassunto

La frattura lussazione posteriore bilaterale di spalla è una evenienza rara e sovente associata a crisi epilettica. L'indicazione chirurgica è appropriata in caso di lesioni croniche, persistente instabilità articolare od ampia Hill-Sachs inversa. Abbiamo utilizzato la tecnica di McLaughlin-Neer in un paziente di 42 anni affetto da frattura lussazione acuta posteriore bilaterale di spalla seguendone poi clinicamente e radiograficamente il follow up. Il nostro Caso Clinico conferma la validità di tale procedura nei pazienti con lesione Hill-Sachs inversa bilaterale di I e II grado secondo Cicak.

Parole chiave: spalla, lussazione, bilaterale, McLaughlin

Summary

Bilateral posterior fracture-dislocation of the shoulder is a rare disease associate to epileptic seizure. In case of chronic lesions, persistent instability or large reverse Hill-Sachs, surgical treatment is recommended. We decided for the McLaughlin-Neer procedure in a 42 years old male with acute posterior bilateral fracture-dislocation of the shoulder. Clinical and radiographic follow up was done. The surgical efficiency of the procedure was confirmed in a young patient with bilateral reverse Hill-Sachs type I and type II Cicak fractures.

Key words: shoulder, dislocation, bilateral, McLaughlin

Introduzione

Sia l'epilessia che l'elettrocuzione od un trauma maggiore possono provocare una frattura lussazione posteriore bilaterale di spalla. Tale associazione di eventi è così tipica che viene descritta nella letteratura anglosassone con l'acronimo di "Sindrome Tripla E" (*Extreme trauma, Epilepsy, Electrocution* - trauma grave, epilessia, elettrocuzione)¹. L'epilessia da sola è responsabile del 50% delle lussazioni posteriori bilaterali di spalla e del 90% delle concomitanti fratture², il meccanismo patogenetico è da ricercarsi nel trauma stesso conseguente la perdita di coscienza o nella contrazione asimmetrica della muscolatura del cingolo scapolare nel corso della crisi²⁻⁴. L'incidenza della frattura-lussazione posteriore bilaterale di spalla nella popolazione generale è di 6/100.000 persone⁵ e sovente risulta misconosciuta dai reparti di Pronto Soccorso ed Ortopedia e Traumatologia dei nostri ospedali⁶. In letteratura scientifica sono riportate diverse procedure per il trattamento di tale condizione. I parametri più importanti da considerare nel planning terapeutico sono la durata della dislocazione (cronica od acuta) e l'estensione di una eventuale lesione di Hill-Sachs inversa associata⁷⁻⁸. Lussazioni acute (entro 3 settimane dall'evento) od Hill-Sachs inverse coinvolgenti meno del 20-25% della superficie articolare della testa dell'omero possono essere trattate con un tentativo di ridu-

Indirizzo per la corrispondenza:

Flavio Alessandrelli

Clinica Ortopedica, Azienda Ospedaliero
Universitaria Ospedali Riuniti
via Conca, Torrette, 60100 Ancona

E-mail: flavio.alessandrelli@gmail.com

CASE REPORT

zione articolare a cielo chiuso^{3 5 7}, in caso di lussazione cronica, Hill-Sachs inversa coinvolgente più del 30% della superficie articolare o fallimento della riduzione incruenta è raccomandato invece l'intervento chirurgico.

Case report

Uomo di 42 anni epilettico sin dall'infanzia e da allora in trattamento farmacologico. Riferisce l'ultima crisi nel 1998 e di essere stato asintomatico nei successivi 14 anni. Sospesa autonomamente la terapia antiepilettica nel Novembre 2012, nel Giugno 2013 viene ricoverato presso il nostro ospedale per la presentazione di crisi epilettiche subentranti. Visitato dal Neurologo sono posti in terapia Diazepam, Sodio Valproato, idratazione ed analgesici. Durante la degenza in Osservazione Breve Intensiva tuttavia, a seguito di una nuova crisi comiziale, il paziente lamentava dolore bilaterale di spalla e mostrava deficit funzionali agli arti superiori. Le spalle apparivano addotte ed intrarotate. Non erano rilevabili deficit vascolari nè nervosi distrettuali. Sospettando una lussazione posteriore bilaterale di spalla l'Ortopedico richiese un accertamento radiografico RX delle suddette articolazioni (l'esame fu possibile solo nella proiezione antero/posteriore ma non ascellare a causa del dolore provato dal paziente alla mobilizzazione degli arti). A completamento diagnostico e valutazione di una eventuale lesione di Hill-Sachs inversa fu richiesta anche una scansione TC del cingolo scapolare. Entrambi gli esami mostrarono una lussazione posteriore bilaterale di spalla con concomitante Hill-Sachs inversa coinvolgente circa il 25% della superficie articolare della testa dell'omero ed avulsione bilaterale del trochinea (Figg. 1, 2). Provammo in urgenza la riduzione assistita in narcosi delle spalle ma dopo alcuni tentativi sia clinicamente che radiologicamente era ancora osservabile una marcata instabilità bilaterale in intrarotazione. Il giorno seguente decidemmo così per l'intervento chirurgico secondo McLaughlin modificato Neer. Attraverso accesso chirurgico deltoideo pettorale bilaterale e previa tenotomia del capo lungo del muscolo Bicipite Brachiale abbiamo ridotto la lussazione posteriore della testa omerale e riscontrato due lesioni di Hill-Sachs inversa di I e II grado secondo la classificazione di Cicak⁷ (I grado nella spalla sinistra e II grado nella spalla destra). Abbiamo quindi sintetizzato i trochine avulsi, con la rispettiva inserzione del muscolo Sottoscapolare, ai gap ossei lasciati dalle Hill-Sachs inverse mediante 3 viti metalliche cannulate da 3,4mm con rondella a destra e 2 viti metalliche cannulate da 3,4mm con rondella a sinistra (Figg. 3, 4). A fine intervento è stato posizionato un tutore bilaterale di spalla a 15 gradi di extrarotazione, mantenuto dal paziente per 30 giorni.

Frattura lussazione posteriore acuta bilaterale di spalla in paziente epilettico trattata con tecnica McLaughlin-Neer: case report

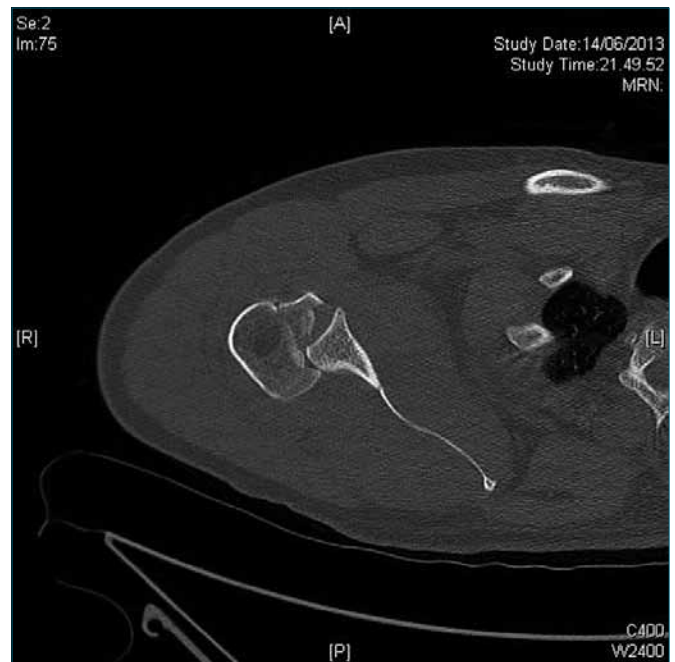


Figura 1. TC pre-intervento spalla destra.

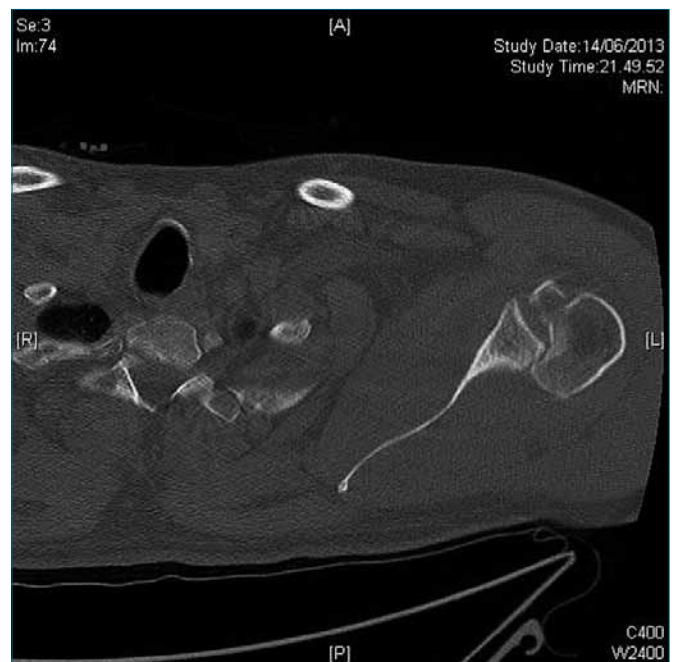


Figura 2. TC pre-intervento spalla sinistra.

Follow up

Si è eseguito in attento follow up clinico e radiografico del paziente. La prima visita è stata effettuata ad un mese dall'intervento, in tale occasione si sono rimossi i tutori di



Figura 3. RX post-intervento spalla sinistra.



Figura 4. RX post-intervento spalla destra.

spalla e si è data indicazione all'inizio della fisioterapia riabilitativa. Dopo 5 mesi di fisiokinesiterapia specifica per le spalle il paziente è tornato a visita ambulatoriale. Per valutare la mobilità articolare, il dolore e la forza residua abbiamo utilizzato la *Constant Shoulder Score* (CSS) come raccomandato dalla *European Society of Shoulder & Elbow Surgery* (SECEC/ESSE). Il paziente ha ottenuto il punteggio di 86 per la spalla sinistra e 70 per la spalla destra (Fig. 5) ritenendosi molto soddisfatto del risultato clinico.

Discussione

Nella letteratura scientifica sono riportati pochi casi di frattura-lussazione posteriore bilaterale di spalla e la maggior parte di questi conseguono una crisi epilettica²⁻⁴ mentre i restanti sono correlati ad un trauma estremo (es: caduta dall'alto) od elettrocuzione¹. La diagnosi è molto spesso misconosciuta dai Pronto Soccorso o dalle U.O di Ortopedia e Traumatologia nonostante siano rilevabili numerosi indizi clinici al riguardo (dolore, introrotazione bloccata delle braccia, impotenza alla loro abduzione ed extrarotazione)⁶. È ormai assodato in letteratura

come sia utile alla diagnosi un accertamento RX della spalla sia in proiezione antero-posteriore che in proiezione ascellare. Quest'ultima sembra avere la più alta sensibilità nelle dislocazioni dell'omero prossimale ma molto spesso è inattuabile per il dolore provato dal paziente alla mobilizzazione dell'arto^{9,10}. La TC è così utilizzata come esame di secondo livello per riconoscere una sospetta dislocazione posteriore di spalla e per valutare l'entità di una eventuale lesione di Hill-Sachs inversa associata piuttosto che altre lesioni ossee della testa dell'omero, del collo omerale o della glena⁹. Il trattamento dipende dall'età del paziente, dalle sue richieste funzionali, dalla durata della lussazione e dal livello di coinvolgimento della superficie articolare. I principali parametri da tenere in considerazione sono ritenuti la durata della lussazione e la presenza di una eventuale Hill-Sachs inversa^{3,7,11,12}. Lussazioni acute (entro 3 settimane dall'evento) ed Hill-Sachs inverse coinvolgenti meno del 25% della superficie articolare della testa dell'omero possono essere trattate con un tentativo di riduzione incruenta procrastinando l'intervento chirurgico solo in caso di persistente instabilità di spalla^{3,7}. Indicazioni chirurgiche *d'emblée* sono invece le lussazioni croniche o le Hill-Sachs inver-



Figura 5. Abduzione bilaterale delle spalle a 6 mesi dall'intervento.

se coinvolgenti tra il 25% ed il 50% della testa. Molte sono le procedure chirurgiche indicate: trasposizione del muscolo Sottoscapolare con o senza il relativo trochine, osteotomie di rotazione o ricostruzioni articolari con graft ossei autologhi od omologhi sintetizzati con viti metalliche o riassorbibili¹⁴. Hill-Sachs inverse con difetti ossei maggiori del 50% od osteonecrosi della testa omerale sono indicazioni riconosciute per la sostituzione protesica parziale o totale di spalla^{3 15-18}. In questi pazienti il trattamento conservativo ha un suo razionale solamente in caso di altissimo rischio perioperatorio o di terapia antiepilettica inefficace e bassissime richieste funzionali. Il nostro paziente aveva 42 anni, una normale vita sociale e praticava una modica attività sportiva settimanale. Affetto da epilessia sin dall'infanzia la terapia farmacologica sembrava ben controllare la patologia tanto che l'ultima crisi era riferita nel 1998. Sia la sintomatologia che l'esame obiettivo rilevati in ospedale suggerivano la possibilità di una lussazione posteriore bilaterale di spalla ma non fu possibile eseguire una Rx in proiezione ascellare a conferma. La scansione TC mostrò la dislocazione posteriore bilaterale delle teste dell'omero e due Hill-Sachs inverse coinvolgenti circa il 25% della loro superficie articolare, ponendosi quindi border-line tra l'indicazione al trattamento chirurgico e quella al trattamento conser-

vativo. Era visibile alla TC anche una avulsione bilaterale del trochine omerale. Dopo un tentativo infruttuoso di riduzione incruenta assistita in narcosi decidemmo per l'intervento chirurgico secondo McLaughlin modificato da Neer. Pochissimi casi di questa tecnica sono riportati nella letteratura scientifica ma i chirurghi generalmente ne riportano un outcome positivo¹⁹. Il nostro Caso Clinico, supportato da un follow up a 6 mesi con buoni risultati clinici e radiografici, conferma la validità di questa procedura chirurgica in giovani pazienti con lussazione acuta di spalla e lesioni Hill-Sachs inversa di I e II grado secondo la classificazione di Cicak. Non abbiamo trovato in letteratura esempi di utilizzo di tale tecnica per lesioni di Hill-Sachs inversa coinvolgenti tra il 40% ed il 50% della superficie articolare della testa dell'omero. In tale evenienza risulta raccomandato l'uso di graft ossei osteocondrali sintetizzati all'omero mediante viti metalliche¹¹.

Bibliografia

- 1 Brackstone M, Patterson SD, Kertesz A. *Triple E syndrome: bilateral locked posterior fracture dissociation of the shoulders*. Neurology 2001;56:1403-4.
- 2 Betz ME, Traub SJ. *Bilateral posterior shoulder dislocations following seizure*. Intern Emerg Med 2007;2:63-5.
- 3 Iosifidis MI, Giannoulis I, Traios S, et al. *Simultaneous bilateral posterior dislocation of the shoulder: diagnostic problems and management – a case report*. Knee Surg Sports Traumatol Arthroscopy 2008;14:766-70.
- 4 Hashmi FR, Pugh M, Bryan S. *Simultaneous bilateral posterior dislocation of the shoulder*. Am J Emerg Med 2002;20:127-8.
- 5 Cautero E, Gervasi E. *Frattura lussazione posteriore inveterata bilaterale di spalla in paziente epilettico di 46 anni: case report*. Sigascot News 2013;XIX:8-9.
- 6 Drogan JA. *Posterior dislocation of the shoulder*. Am J Surg 1955;89:890-900.
- 7 Cicak N. *Posterior dislocation of the shoulder*. J Bone Joint Surg Br 2004;86:324-32.
- 8 Delcogliano A, Caporaso A, Chiossi S, et al. *Surgical management of chronic unreduced posterior dislocation of the shoulder*. Knee Surg Sports Traumatol Arthroscopy 2005;13:151-5.
- 9 Wallace WA, Hellier M. *Improving radiographs of the injured shoulder*. Radiography 1983;49:229-33.
- 10 Aparicio G, Calvo E, Bonill L, et al. *Neglected traumatic posterior dislocation of the shoulder, controversies on indications for treatment and new CT scan findings*. J Orthop Sci 2000;5:37-42.
- 11 Ivkovic A, Boric I, Cicak N. *One stage operation for locked bilateral posterior dislocation of the shoulder*. J Bone Joint Surg Br 2007;89:825-7.

- ¹² Hsu CJ, Hsu HC, Fang YC, et al. *Bilateral locked posterior fracture-dislocation of the shoulders due to electric shock*. Mid-Taiwan Journal of Medicine 2006;11:132-7.
- ¹³ Spencer jr EE, Brems JJ. *A simple technique for management of locked posterior shoulder dislocations: report of two cases*. J Shoulder Elbow Surgery 2005;14:650-2.
- ¹⁴ Connor PM, Boatright JR, D'Alessandro DF. *Posterior fracture-dislocation of the shoulder: Treatment with acute osteochondral grafting*. J Shoulder Elbow Surgery 1997;6:480-5.
- ¹⁵ Loebenberg MI, Cuomo F. *The treatment of chronic anterior and posterior dislocation of glenohumeral joint and associated articular surface*. Orthop Clin North Am 2000;31:23-4.
- ¹⁶ Page AE, Meinhard BP, Schulz E, et al. *Bilateral posterior fracture-dislocation of the shoulders: management by bilateral shoulder hemiarthroplasties*. J Orthop Trauma 1995;9:526-9.
- ¹⁷ Copuroglu C, Aykac B, Tuncer B, et al. *Simultaneous occurrence of acute posterior shoulder dislocation and posterior shoulder-fracture dislocation after epileptic seizure*. Int J Shoulder Surg 2009;3:44-51.
- ¹⁸ Walch G, Boilean P, Martin B, et al. *Unreduced posterior luxations and fractures-luxations of the shoulder. Apropos of 30 cases*. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 1990;76:546-58.
- ¹⁹ Finkelstein JA, Waddel JP, O'Driscoll SW. *Acute posterior fracture dislocation of the shoulder treated with the Neer modification of the McLaughlin procedure*. J Orthop Trauma 1995;9:190-3.



Valentina Gazzaniga (foto)
Silvia Marinozzi

Unità di Storia della Medicina e Bioetica,
"Sapienza" Università di Roma

Ortopedia e protesi nella chirurgia di Girolamo Fabrizio d'Acquapendente

Riassunto

Tra i protagonisti della storia della medicina, Girolamo Fabrizio d'Acquapendente viene ricordato prevalentemente per i suoi studi anatomici, per la didattica dell'anatomia per la quale fece costruire nell'Università di Padova il primo teatro anatomico in Italia, e per la monumentale opera chirurgica. In questo articolo si è voluto descrivere i suoi contributi per l'ortopedia correttiva e protesica, tra continuità con la tradizione medica ed innovazione. In particolare, si è focalizzata l'attenzione sulla "questione" dell'*Oplomochlion*, una macchina ortopedica, definita anche "uomo ortopedico", consistente in un montaggio delle varie protesi che potevano utilizzarsi per le diverse parti del corpo, tradizionalmente attribuita a Fabrici ma, forse, solo rappresentativa delle conoscenze ortopediche correttive dell'epoca.

Girolamo Fabrizio d'Acquapendente (1533?-1619) è tra gli esponenti più illustri della scuola medica padovana a cavallo tra XVI e XVII secolo. È noto soprattutto per il suo *De venarum ostioliis* (Padova, 1603), con cui dimostra il moto centripeto delle vene per dimostrare il circolo "chiuso" del sangue, discostandosi dal pensiero medico dominante. Esso seguiva ancora il *dictat* galenico dominante ancora nel Cinquecento, secondo cui il sangue venoso si forma per elaborazione del cibo nel fegato, diramandosi in tutto il corpo e subendo nel cuore – sede del calore vitale – una trasformazione che lo elabora in sangue arterioso; la prospettiva è quella di un moto centrifugo del sangue vegetativo, atto al nutrimento del corpo, e di quello vitale, che è responsabile del moto e del calore. Allievo di Gabriele Falloppio (1523-1562), le sue scoperte anatomiche si devono ad una pratica dissettiva che lo porta ad esser chiamato nel 1565 alla Lettura di Anatomia e Chirurgia all'Università di Padova, dove nel 1584 fa costruire il primo Teatro Anatomico italiano, con conferme successive del suo incarico di docenza sino al 1600, quando verrà nominato docente "supraordinario" di Anatomia e, nel 1603, di Chirurgia a vita. Sarà proprio uno dei suoi allievi, il celebre William Harvey, a riprendere i suoi studi per dimostrare definitivamente la circolazione del sangue (*De motu cordis*, 1628).

Insieme al *De Venarum Ostioliis*, a inizio del 1600 vengono pubblicati anche altri suoi studi anatomo-fisiologici: il *De visione*, *De voce*, *De auditu* (Venezia-Padova 1600?), e il *De formato foetu* (Venezia, 1600), il *De locutione et eius instrumentis* (1601), il *De brutorum loquela* (Padova, 1603); il *De musculi artificio, de ossium dearticulationibus* (Venezia, 1614), il *De respiratione et eius instrumentis* (Padova, 1615).

Porta avanti, intanto, la sua più preziosa e ambiziosa opera anatomica, rimasta inedita, il *Totius animalis fabricae theatrum*, oltre 200 tavole anatomiche dipinte a mano rappresentanti apparati anatomici di animali e uomo, nella costruzione di un'anatomia comparata che illustrasse quante più parti dei corpi viventi. Oltre all'importanza dei suoi studi anatomo-fisiologici, Fabrizio d'Acquapendente va ricordato come medico pratico, chiamato da principi e famiglie nobiliari per con-

Indirizzo per la corrispondenza:

Valentina Gazzaniga e Silvia Marinozzi
Unità di Storia della Medicina e Bioetica,
"Sapienza" Università di Roma
viale dell'Università 34 a, 00185 Roma
E-mail: valentina.gazzaniga@uniroma1.it

sulti sulla cura come chirurgo. Con lui, la chirurgia assume infatti un ruolo fondamentale ed inscindibile dalla medicina *latu sensu* sia da un punto di vista teorico che nell'esercizio dell'arte.

Nel 1592 viene pubblicata a Francoforte la sua monumentale opera chirurgica, il *Pentateuchos cheirurgicum*, per opera del suo famoso allievo J. H. Beyer; ampliata poi dallo stesso autore nell'edizione del 1604. Forse pubblicate per la prima volta nel 1617¹, al *Pentateuchos* si aggiungono le *Operationes Chirurgicae*. Secondo G. Ongaro, la prima stampa dell'opera sarebbe invece avvenuta solo nel 1619, a Padova, in seguito alla morte dell'autore, dal momento che non è pervenuta copia di un'edizione antecedente².

Il *Pentateuchos* e le *Operationes Chirurgicae* costituiscono insieme l'*Opera chirurgica in duas partes divisa* di Fabrici e raccolgono l'insieme delle istruzioni di chirurgia fornite da Fabrici d'Acquapendente, con molteplici riedizioni successive corredate di apparato iconografico che ben rappresenta lo strumentario dell'epoca.

L'*Opera Chirurgica* trova larga diffusione nel XVII secolo, rappresentativa dell'importanza che l'autore dà alla chirurgia come parte integrante della professione medica. A dare legittimità al suo progetto di valorizzazione della pratica chirurgica, la continua ripresa dei testi antichi, a partire da Ippocrate, Galeno e Celso, passando per gli autori bizantini ed arabi sino alla descrizione delle operazioni e dello strumentario dei chirurghi a lui coevi. Due dei cinque libri che costituiscono il *Pentateuchos*, e precisamente il *De fracturis* e il *De luxationibus*, sono di interesse ortopedico, cui si aggiungono ulteriori nozioni e descrizioni di interventi chirurgici (laddove per chirurgia si intende ancora qualsiasi pratica eseguita manualmente e direttamente sul corpo del paziente) fornite nelle *Operationes Chirurgicae*, concernenti, in particolare, gli interventi per il trattamento di "distorsione", congenita e non, della spina e degli arti. A differenza del *Pentateuchos*, in questo trattato non c'è un libro specifico sulle patologie scheletriche, che sono invece descritte all'interno dei capitoli dedicati alle patologie e al trattamento chirurgico delle singole parti del corpo, ordinati secondo lo schema tradizionale *a capite ad calcem*. Come detto, esso riprende integralmente la tradizione ortopedica di matrice ippocratico-galenica, sia nella classificazione dei diversi tipi di fratture e disarticolazioni che dei trattamenti da eseguire.

Le patologie a carico scheletrico sono ancora imputate a debolezza congenita – per difetto del calore vitale –, a regimi di vita non idonei, ad addensamenti localizzati di umori freddi e pituosi, ora causa ora effetto di processi infiammatori, tumori e carie.

Estensione, riduzione, bendaggio e immobilizzazione delle parti fratturate sono i cardini delle pratiche ortopediche,

ancora eseguite secondo i precetti ippocratico-galenici e di Celso.

Egli individua tre strumenti fondamentali per procedere: la mano del chirurgo nelle fratture più semplici, la trazione con corde e bende per quelle in cui le estremità delle ossa fratturate sono uscite dalla loro posizione naturale, macchine (lo scanno ippocratico) ed argani per quelle scomposte, e quindi più complicate. Se i sistemi di riduzione e di fasciatura restano analoghi a quelli descritti dagli autori antichi, Fabrici riporta descrizioni di strumenti di immobilizzazione utilizzati dai chirurghi del suo tempo: lamelle di legno, analoghe a quelle utilizzate per la fodera delle spade, involucri con carta spessa ed asticelle legno, fatte aderire alla parte con un bendaggio contenitivo. Dal momento che lamelle e carta possono eccessivamente ammorbidirsi, e che le asticelle legnose risultano invece troppo dure, e quindi provocare processi infiammatori all'estremità del bendaggio, Fabrici elogia ed utilizza, invece, le ferule proposte da Ippocrate, griglie composte da ramoscelli di ferula, o altra pianta con legno particolarmente elastico e quindi idoneo per contenere ed immobilizzare la parte fratturata senza stringere eccessivamente la zona e premere sulle estremità del bendaggio, ed esercitare, se necessario, una graduale estensione, a secondo del sistema di fasciatura eseguito alle estremità della frattura³.

Più dettagliate le nozioni sulle disarticolazioni, che tiene a suddividere tra slogamento e lussazione. Il primo consiste o in una ritrazione dell'episifi – testa – dell'osso dal seno dell'articolazione; o nella disgiunzione per distensione dei legamenti, per cui la testa dell'osso si muove all'interno della cavità articolare che, però, ancora la contiene; o per vera lussazione, ovvero lo slogamento per cui il capo fuoriesce del tutto dal seno.

Le manovre da eseguire sono estensione, ricollocazione, legatura e contenimento dell'arto o del costato, per le quali Fabrici ripropone le tecniche e strumenti antichi: il pestello, ossia un bastone la cui cavità sia coperta di stoppe di lino da apporre all'ascella per la ricollocazione dell'omero; la scala per la lussazione articolare dell'omero o della gamba, per la quale il paziente viene disposto con il corpo da un lato e con il braccio o la gamba poggiati su un piolo e lasciati cadere dal lato opposto, in modo che i chirurghi possano tirare da una parte e dall'altra per l'omero o il femore, se scivolato all'interno, nelle rispettiva cavità; lo scanno ippocratico, il letto ortopedico dotato di argani, perni e corde per estendere e ricollocare le ossa fratturate o disarticolate. Per la lussazione dell'omero si utilizza una trave disposta su due colonne, o una porta con due fori o una sedia detta tessalica (con schienale largo e solido). Per lo slogamento o la lussazione dell'omero utilizza due assicelle, una disposta tra il costato e l'incavo omerale, l'altra, legata per la lunghezza all'interno del braccio e con

una rotondità infilata sotto il capo dell'omero; il paziente viene disposto sulla trave o sulla sedia in modo che il braccio cada dalla parte opposta al corpo, e tirando il braccio il pestello arrotondato si incunea nella cavità ascellare riportando l'omero alla giusta posizione. Nel caso di una slogatura omerale in avanti, anziché laterale, si esegue un moto contrario all'inclinazione stessa assunta dall'osso.

Per le slogature del gomito si procede dapprima all'estensione, poi all'applicazione nell'incavo di un corpo duro da spingere in modo che le ossa tornino al loro posto; nei casi più complicati, si usano argani per esercitare una trazione maggiore per l'estensione: fondamentale, sempre, la mano del chirurgo, che deve manovrare per spingere le ossa a riassumere la giusta collocazione. Per le dislocazioni del carpo della mano e del metacarpo delle dita si lega sotto o sopra, a secondo che lo slogamento sia anteriore o posteriore, una tavoletta di legno su cui spingere in senso opposto in fase di estensione. Sono previste manovre manuali nei casi più lievi e con bastoni e cardini per quelle più complesse anche per le lussazioni dell'anca⁴.

Ma è soprattutto nelle *Operationes Chirurgicae* che Fabrizio offre una panoramica delle tecniche e dello strumentario ortopedico dell'epoca. Riprende infatti quanto espresso nel *Pentatheucos* sui sistemi di immobilizzazione degli arti, per la quale i chirurghi si avvalgono di involucri di carta o di cassette lignee, che nelle fratture e nelle lussazioni del gomito, per esempio, sono di forma angolare per non distorcere i muscoli e mantenere in posizione propria l'articolazione, mentre per le fratture delle ossa semplici sono sufficienti tavolette di legno da fasciare con stoppe e flagelle a contatto con la pelle per evitare infiammazioni ed ulcere.

Tra i capitoli più importanti, quelli sulle malformazioni, sulle distorsioni e sulle anchilosi a carico dell'apparato scheletrico congenite o esito di processi patologici, per le quali crea apposite protesi. Lui stesso considera innovativo l'argomento sull'anchilosi articolare, per la quale crea uno strumentario specifico: griglie composte di lamine di ferro che, ogni giorno, il chirurgo estende per spingere e ricollocare le ossa nella loro giusta posizione, con pressione graduale per non indurre dolore al paziente ed evitare infiammazioni locali⁵. È questo lo strumento che utilizza tanto nelle malformazioni congenite che nelle anchilosi degli arti. Riferisce poi due casi di trattamento ortopedico eseguito su bambini nati con le gambe storte, che ha raddrizzato con uno strumento di fasce di ferro applicato lungo gli arti per spingere verso l'interno, ossia nella parte opposta all'incurvatura (questo sistema è valido sia per la parte tibia che per il perone). Tratta allo stesso modo un bambino rimasto con una curvatura della gamba per rilassamento del legamento⁶.

Per i piedi valghi, crea una gamba di ferro a griglia, dotata anche di una griglia per il piede, con una lamina trasver-

sale alla lunghezza, che dall'esterno spinga il piede verso l'interno. Utilizza questo strumento anche per raddrizzare la gamba di un ragazzo rimasta incurvata per una cattiva riduzione di una frattura⁷. Cura la cervice distorta, verosimilmente per tubercolosi o morbo di Pott, visto che parla di flegma sceso dal cervello e addensatisi lungo la colonna, con una sorta di corsetto dotato di ferri a vite che spingono la colonna al lato opposto dell'incurvatura⁸; strumento analogo utilizza per la gibbosità, infilando un ferro lungo e concavo, a forma di vite, che spinga le fasce ferree contro le costole per far pressione all'intero torace nella direzione opposta all'incurvatura⁹. Gli strumenti che crea sono dunque funzionali ad esercitare pressione e spingere all'interno la parte prominente, o malformata,

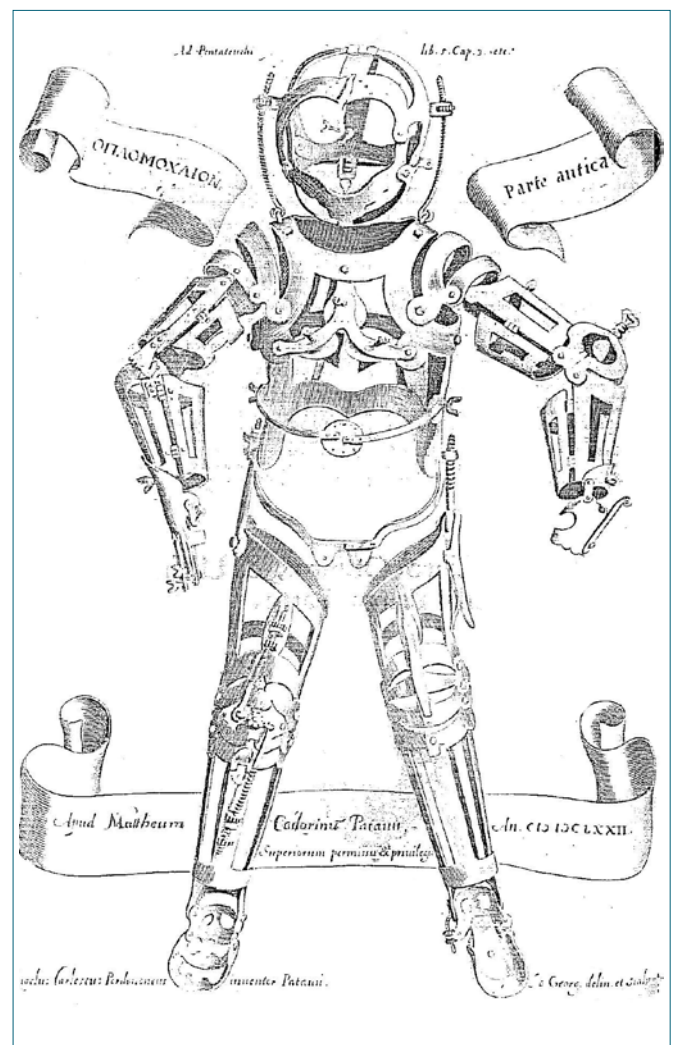


Figura 1. Parte anteriore dell'oplomochlion, da: *Le opere chirurgiche del cavalier Girolamo Fabrizio d'Acquapendente*. In Padova, appresso Giacomo Cadorino, 1711.

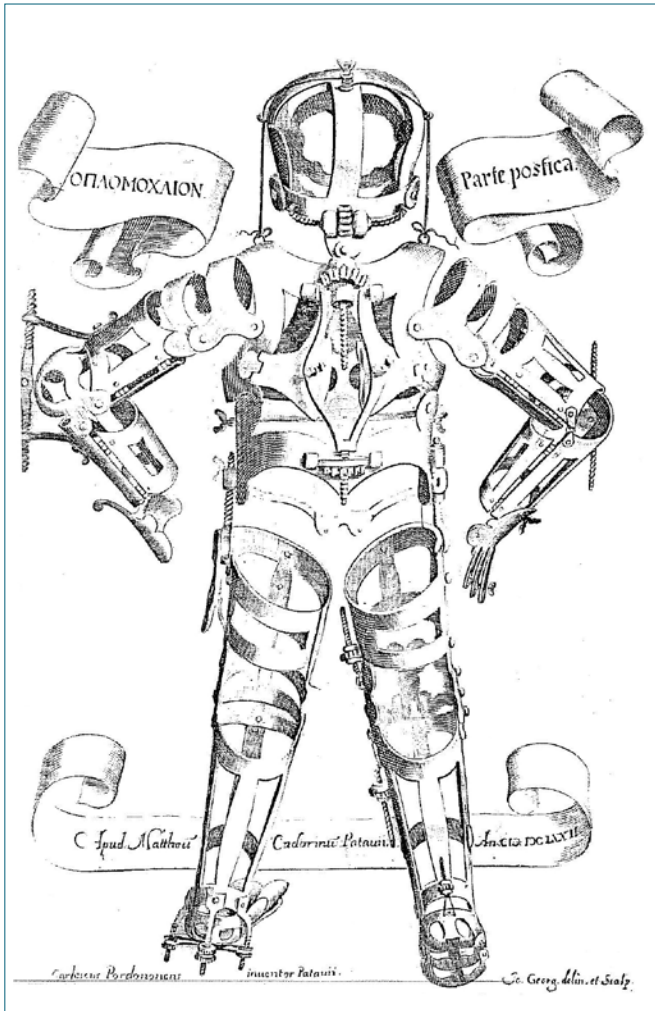


Figura 2. Parte posteriore dell'oplomochlion, da: *Le opere chirurgiche del cavalier Girolamo Fabricio d'Acuapendente*. In Padova, appresso Giacomo Cadorino, 1711.

con riduzione ed estensione graduata delle lamine, che implica un lungo periodo di terapia ortopedica. Già nella prima edizione delle *Operationes Chirurgicae*, tanto nell'epistola dedicatoria a Sigismondo III, Re di Polonia, che nella prefazione¹⁰, l'autore esprime la volontà di corredare il testo con immagini degli strumenti chirurgici e delle patologie, e scrive di rivolgersi ad un'officina per la fabbricazione dello strumentario, facendo riprodurre tanto quello descritto nei testi antichi quanto i ferri utilizzati dai chirurghi coevi e quello da lui stesso ideato. Ma la prima edizione che si conosca corredata di illustrazioni è quella del 1641, e solo in quella del 1647 compare uno degli strumenti più suggestivi della storia della medicina, l'*oplomochlion*, una sorta di armatura composta da diversi apparati di ferro e

definito nel 1940 "uomo ortopedico" da A. Pazzini¹¹. Malgrado il grande interesse suscitato da quest'oggetto, pochi sono gli studi scientifici che lo riguardano, e esiste tuttora una controversia sulla sua origine.

Considerato per lungo tempo come lo strumento più innovativo ed imponente creato da Fabrici, studi recenti hanno invece sottolineato la difficoltà, per mancanza di fonti oggettive, di attribuzione ad un autore specifico. La macchina ferrea entrò a far parte della collezione di Antonio Vallisneri (1661-1730), celebre medico e naturalista, insieme ad altri strumenti acquisiti dall'officina di Angelo Carlesco, che nelle tavole dell'*oplomochlion*, rappresentato sia nella sua immagine anteriore che posteriore, compare il nome con l'appellativo di "inventor" nell'edizione del 1647. Le collezioni vallisneriane, donate all'Università di Padova, vennero smembrate nel corso dell'800 ed oggi non esiste uno strumentario conservato che possa essere riferibile all'*oplomochlion*. Secondo G. Ongaro e M. Rippa Bonati una fotografia comparsa su *Surgery, an illustrated history* di I.M. Rutwok potrebbe rappresentare un manichino ortopedico identificabile con l'Oplomochlion, ma non vi sono indicazioni precise sul museo tedesco in cui sarebbe conservato¹². Dunque, la macchina ortopedica consisterebbe in un insieme organizzato di strumenti ortopedici e protesici utilizzati a quel tempo, ma non sarebbe una creazione di Fabrici, dal momento che non solo non ve ne è menzione nell'opera ma, per quanto numerosi siano gli strumenti chirurgici da lui descritti, quelli che costituiscono il manichino sono molti di più, sino a contemplare ferri correttivi per ogni parte del corpo.

Bibliografia

- Corradi A. *Della chirurgia in Italia dagli ultimi anni del secolo scorso fino al presente*. Bologna: Gamberini e Parmeggiani 1871, p. 282
- Franz A, Trabucchi L. *Principi di ortopedia e traumatologia in Gerolamo Fabricio d'Acquapendente (1533-1619)*. La Clinica XIX,4, s.d.
- Mucillo M. *Fabrici d'Acuapendete*. Dizionario Biografico degli Italiani, 43, 1993 [http://www.treccani.it/enciclopedia/girolamo-fabrici-d-acquapendente_\(Dizionario-Biografico\)/](http://www.treccani.it/enciclopedia/girolamo-fabrici-d-acquapendente_(Dizionario-Biografico)/).
- Rippa Bonati M, Pardo-Tomás J (a cura di). *Il teatro dei corpi: le pitture colorate di Girolamo Fabrici d'Acquapendente*. Milano: MediMed 2004.
- ¹ Favaro G. *Girolamo Fabrici d'Acquapendente e la medicina pratica*. Bollettino dell'Istituto Storico dell'Arte Sanitaria 1927;VII, 3:1-9.
- ² Ongaro G. *Fabrici: dai manoscritti alla stampa*. In: Rippa Bonati M, Pardo-Tomás J (a cura di). *Il teatro dei corpi: le pitture colorate di Girolamo Fabrici d'Acquapendente*. Milano: MediMed 2004, pp. 156-169.

- ³ Hieronymi Fabricii ab Aquapendente. *Opera chirurgica in duas partes divisa*. Venetiis, Megliettum, 1619, p. 163; *Operum Chirurgicorum pars posterior*, Venetiis Apud Paulum Megliettum, p. 157.
- ⁴ Girolamo Fabrizio d'Acquapendente. *Operum Chirurgicorum pars posterior*. Venetiis, Apud Paulum Megliettum, 1619, pp. 165-178.
- ⁵ Hieronymi Fabricii ab Aquapendente. *Opera chirurgica in duas partes divisa*. Venetiis, 1619, p. 125.
- ⁶ Nota 4, p. 126.
- ⁷ Nota 4, *ibidem*.
- ⁸ Nota 4, p. 43.
- ⁹ Nota 4, p. 187.
- ¹⁰ Nota 4, p. 1.
- ¹¹ Pazzini A. *Apparecchi di protesi nella storia e ne "documentario" dell'Istituto di Storia della Medicina dell'Università di Roma*. Rassegna Medica di Infortunistica e Patologia del Lavoro 1949;2:413-24.
- ¹² Ongaro G, Ripa-Bonati M. *L'ortopedia di Girolamo Fabrici d'Acquapendente*. Atti e Memorie dell'Accademia Galileiana di Scienze, Lettere ed Arti già dei Ricovrati e Patavina 2003;CXV, II:201-23.



Ernesto Macri

Consulente legale S.I.O.T.
Studio Legale, Avv. Ernesto Macri, Roma

Gli strumenti di protezione dei beni familiari

Seconda parte

1. Beni conferibili in fondo patrimoniale. Alcuni esempi

L'art. 167 c.c. ha previsto che possono essere conferiti nel fondo patrimoniale solo determinati beni e precisamente: **immobili, mobili iscritti in pubblici registri, titoli di credito**.

Diverse questioni interpretative sono sorte con riferimento ai beni conferibili ed all'estensione del vincolo di destinazione.

Un particolare profilo, per ciò che concerne *i beni immobili* conferiti in un fondo patrimoniale, interessa quelle che comunemente costituiscono le c.d. **pertinenze** del medesimo (una cantina o un garage esterno all'appartamento).

La giurisprudenza si è espressa nel senso per cui le c.d. *pertinenze* possono essere sottratte al vincolo di destinazione, solo a fronte di una dichiarazione in tal senso da parte dei costituenti il fondo.

Per quanto riguarda *i beni mobili iscritti in pubblici registri*, assoluta novità contenuta nell'art. 167 c.c., dall'elenco dei beni per i quali è disposta la pubblicità si ricava che vi rientrino: **1) le navi e i galleggianti; 2) gli aeromobili; 3) gli autoveicoli**.

Altra problematica particolarmente dibattuta è quella che si riferisce al conferimento in fondo patrimoniale di **beni futuri**.

Se, da un lato, si considera valida una clausola, inserita nell'atto di costituzione del fondo patrimoniale, che sottopone a vincolo di destinazione una costruzione da realizzarsi su un determinato terreno (ritenendosi, comunque, necessario identificare, con un successivo atto, catastalmente il bene, una volta divenuto unità immobiliare censita al catasto dei fabbricati)¹; al contrario, dall'altro lato, si deve ritenere nulla la clausola che, in maniera molto **generica**, prevede la possibilità di inserire nel fondo patrimoniale tutte le unità immobiliari acquistate successivamente. Dubbi sono stati avanzati anche sulla possibilità di conferire nel fondo patrimoniale **la nuda proprietà** di beni immobili. Una parte della dottrina ha risolto il quesito in senso positivo, ritenendo che la stessa può essere alienata e il ricavato può essere reimpiegato per soddisfare le esigenze della famiglia².

Invece, non sussistono particolari questioni circa la possibilità riconosciuta ai coniugi di poter conferire nel fondo patrimoniale anche *beni presenti nella comunione legale*, senza dover procedere ad una preventiva esclusione dalla medesima.

Infine, per quanto concerne la tipologia dei *titoli di credito*, l'art. 167 c.c. ha sancito che «*devono essere vincolati, rendendoli nominativi con annotazione del vincolo, o in altro modo idoneo*».

Indirizzo per la corrispondenza:

Avv. Ernesto Macri
Studio Legale Macri
via M. Dionigi 43, 00193 Roma
Tel. +39 06 95226392
Fax +39 06 95227827
E-mail: avv.emacri@gmail.com

2. Regime di pubblicità del fondo patrimoniale ed opponibilità ai terzi

L'opponibilità ai terzi dell'atto di costituzione del fondo patrimoniale avente ad oggetto beni immobili è subordinata all'annotazione a margine dell'atto di matrimonio, ad istanza del notaio che ha rogato l'atto.

Giurisprudenza: Secondo le **Sez. Unite Cassazione Civile, (sentenza 13/10/2009, n. 21658)**, in mancanza di annotazione del fondo patrimoniale a margine dell'atto di matrimonio, ne deriva che il fondo medesimo *non è opponibile ai creditori* che abbiano iscritto ipoteca sui beni del fondo, essendo irrilevante la trascrizione del fondo nei registri della conservatoria dei beni immobili.

3. Amministrazione e atti di disposizione dei beni del fondo patrimoniale

L'amministrazione del fondo è disciplinata, in generale, mediante rinvio alle regole sulla comunione legale (art. 168, 3° co., c.c.), nonché da regole specifiche poste dall'art. 169 c.c.³, che ne attribuiscono *la titolarità a entrambi i coniugi e prescrivono l'agire congiunto*. Pertanto, il fondo patrimoniale, pur ammettendo *delle specifiche deroghe* alla gestione congiunta, non potrà mai derogare alla regola che la titolarità e l'esercizio dei poteri di amministrazione spettano ad entrambi i coniugi.

Dunque, se da un lato la contitolarità dell'amministrazione dei coniugi e la sua inderogabilità è il principio che pervade tutta la tematica del fondo patrimoniale, dall'altro lato l'esercizio in concreto si realizza attraverso le norme contenute negli artt. da 180 a 184 del codice civile.

In particolare, l'art. 180 c.c., al comma 1, dispone che la c.d. *ordinaria amministrazione* dei beni spetta «[...] **disgiuntamente ad entrambi i coniugi**»; mentre al comma 2 è stabilito che: «*il compimento degli atti eccedenti l'ordinaria amministrazione, [...] spettano **congiuntamente ad entrambi i coniugi***».

Alla luce del tenore letterale della norma, diventa indispensabile individuare le fattispecie che rientrano nell'una o nell'altra categoria.

Sono stati ricompresi tra gli atti di *ordinaria amministrazione*, ad esempio, quelle per garantire alla famiglia l'alloggio, il vestiario le cure mediche essenziali⁴.

Invece, sono da considerarsi atti di *straordinaria amministrazione*, tutti quegli atti che in qualche modo sono diretti a modificare la destinazione economica dei beni o ad apportarvi delle migliorie; o le obbligazioni contratte per far fronte ad esigenze eccezionali della famiglia. Devono

senza dubbio annoverarsi tra gli atti di straordinaria amministrazione, le alienazioni a titolo oneroso di beni immobili.

Giurisprudenza: Così la Cassazione con una pronuncia del 21 gennaio 2001, n. 648, ha ritenuto che «[...] *il contratto preliminare di vendita di bene immobile [...] è atto di straordinaria amministrazione [...]*».

Un cenno merita certamente l'art. 169 del codice civile, poiché sancisce che deve essere **espressamente prevista** nell'atto di costituzione del fondo patrimoniale, la possibilità di «*alienare, ipotecare, dare in pegno o comunque vincolare beni del fondo patrimoniale se non con il consenso di entrambi i coniugi e, se vi sono figli minori, con l'autorizzazione concessa dal giudice [...], nei soli casi di necessità o utilità evidenti*».

Dalla formulazione della norma emerge:

- che la deroga al principio dell'inalienabilità dei beni costituiti in fondo patrimoniale deve essere contenuta espressamente nell'atto costitutivo del fondo;
- che in presenza di figli minori, è necessaria l'autorizzazione del Tribunale;
- che deve esserci una necessità o utilità evidente, al fine della vendita di un bene conferito nel fondo patrimoniale.

Messaggio chiave: quindi, ricapitolando, *in tutte le fattispecie in cui non è stata espressamente prevista nell'atto costitutivo del fondo, la possibilità di alienare i beni conferiti nel fondo medesimo, qualunque atto di alienazione, pur compiuto con il consenso di entrambi i coniugi, si deve considerare nullo.*

4. Cessazione del fondo patrimoniale

Il fondo patrimoniale cessa a seguito del venir meno del vincolo matrimoniale.

Difatti, l'art. 171 c.c. prevede che: «*La destinazione del fondo termina a seguito dell'annullamento o dello scioglimento o della cessazione degli effetti civili del matrimonio. Se vi sono figli minori il fondo dura fino al compimento della maggiore età dell'ultimo figlio. In tale caso il giudice può dettare, su istanza di chi vi abbia interesse, norme per l'amministrazione del fondo [...]*».

Messaggio chiave: *il fondo patrimoniale viene meno a causa della cessazione del matrimonio per morte, annullamento, divorzio, perdurando, comunque, in caso di esistenza di figli minori sino al raggiungimento della maggiore età di ciascuno di essi.*

Dall'ipotesi di cessazione del fondo a causa del venir meno del vincolo matrimoniale, deve tenersi distinta la fattispecie dell'estinzione del fondo a seguito della temporanea mancanza, in esso, dei beni che lo compongono⁵: in quest'ultimo caso, il fondo potrà essere sempre ricostituito.

Altro problema concerne l'*ammissibilità dello scioglimento (totale o parziale) del fondo per convenzione, cioè su decisione dei coniugi*.

In buona sostanza, si tratta di verificare se *al momento della costituzione possa essere inserita una clausola che rimette ai coniugi la decisione futura di scioglimento del fondo*.

In presenza di figli minori, tuttavia, occorre l'autorizzazione giudiziale, dal momento che lo scioglimento può pregiudicare i figli, analogamente agli atti di alienazione dei beni.

Autorizzazione che non dovrebbe ritenersi necessaria, però, se è stata esclusa pattiziamente nell'atto costitutivo del fondo o se vi sono solo figli maggiorenni non autonomi patrimonialmente.

Sullo scioglimento convenzionale del fondo patrimoniale, si è aperto un ampio dibattito sia in dottrina che in giurisprudenza.

Giurisprudenza: Di recente il Tribunale di Milano, con una sentenza del 6 marzo 2013, ha stabilito che: «*l'art.171 c.c. riguarda esclusivamente le ipotesi di cessazione legale del fondo essendo **conseguentemente ammissibile la cessazione volontaria del fondo patrimoniale per mutuo consenso dei coniugi** [...] pur in presenza di figli minorenni. **All'atto pubblico di modifica o di risoluzione dell'atto costitutivo del fondo patrimoniale i coniugi possono addivenire liberamente senza necessità di autorizzazione da parte dell'autorità giudiziaria, pur in presenza di figli minori.** [...] Alla revocabilità per mutuo consenso del fondo patrimoniale non può porsi un controllo giudiziario non previsto da alcuna norma di legge e del quale mancherebbero i parametri di valutazione e che si porrebbe in contrasto con l'esigenza di salvaguardia dell'autonomia privata dei coniugi/genitori».*

Infine, merita un approfondimento il tema dei criteri su cui occorre basarsi per valutare la *necessità o l'utilità* dell'atto di scioglimento. Ad esempio, recentemente la giurisprudenza di merito ha concesso l'autorizzazione alla vendita dell'immobile costituente il fondo, per consentire ad uno dei coniugi di procurarsi risorse necessarie per riavviare l'attività di impresa⁶.

In altra circostanza, addirittura, il giudice ha ritenuto utile lo scioglimento del vincolo su alcuni beni del fondo al fine di costituire un **trust** per far fronte ai bisogni della famiglia quale istituto più vantaggioso per la stessa, in quanto più duttile rispetto al fondo patrimoniale senza far venir meno, però, la segregazione dei beni e dunque *la loro inattaccabilità da parte dei creditori dei costituenti*⁷.

5. Esecuzione sui beni conferiti nel fondo patrimoniale

L'art. 170 del codice civile sancisce il principio dell'inespropriabilità dei beni destinati nel fondo «[...] *se non per debiti che il creditore conosceva essere stati contratti per scopi estranei ai bisogni della famiglia*».

Dal tenore letterale della disposizione in esame, si evince in maniera chiara lo stretto collegamento tra i bisogni della famiglia e gli scopi per i quali i debiti sono stati contratti.

Giurisprudenza: La Corte di Cassazione, con una **sentenza del 19 febbraio 2013 la n. 4011**, ha ribadito che la sola prova dell'esistenza del fondo patrimoniale, mediante la produzione in giudizio del relativo atto costitutivo, non è indice sufficiente a paralizzare l'azione esecutiva sui beni vincolati⁸. Pertanto, i creditori che si ritengono potenzialmente lesi dalla costituzione del fondo patrimoniale, possono ricorrere *all'azione revocatoria ordinaria*, chiedendo la revocazione dell'atto con il quale il bene è stato fatto uscire dal patrimonio del debitore, al fine di potersi soddisfare sullo stesso bene.

Tuttavia, occorre evidenziare che l'esperibilità dell'azione revocatoria ordinaria, tutte le volte che ne sussistono i presupposti, è possibile nel **termine prescrizione di 5 anni**, che iniziano a decorrere da quando l'atto è stato compiuto. Ne deriva che decorso questo termine, **il fondo patrimoniale non risulta più validamente aggredibile da parte dei creditori**⁹.

6. Conclusioni e rinvio

I rilievi sin qui svolti, che costituiscono solo un accenno all'ampia tematica del fondo patrimoniale, hanno tuttavia consentito di mettere in evidenza come tale istituto in alcune situazioni, **se correttamente utilizzato**, può rappresentare un utile strumento per preservare il proprio patrimonio, seppure con le limitazioni esaminate.

Difatti, non è possibile ritenere, con adeguato grado di certezza, che esso possa costituire in assoluto uno strumento di protezione in tutte quelle situazioni in cui viene disposto come *“riparo”* ad una eventuale sentenza di condanna o quando si è già profilato un rischio serio di responsabilità professionale, dal momento che in tali ipotesi la possibilità di esperire con un certo successo l'azione revocatoria è molto alta.

D'altro canto, nell'attuale contesto, altri istituti giuridici alternativi si stanno facendo strada e, in futuro, potrebbero prendere il sopravvento, soprattutto in quelle fattispecie in cui si intende perseguire la tutela, ad esempio, di una famiglia di fatto, oppure una protezione più efficace anche di beni, quali beni mobili e denaro, che non è possibile destinare nel fondo patrimoniale.

Quest'ultime considerazioni, tuttavia, offrono lo spunto per affrontare, in un prossimo articolo, una disamina di istituti come il *trust* o *gli atti di destinazione ex art. 2645-ter c.c.*, e una loro comparazione con il fondo patrimoniale.

Bibliografia

- ¹ Cfr. L. Domenici, *op.cit.*, 544.
- ² Cfr. P. Dell'Anna, *Patrimoni destinati e fondo patrimoniale*, UTET, pp. 530 ss.
- ³ Art. 169 c.c.: «*Se non è stato espressamente consentito nell'atto di costituzione, non si possono alienare, ipotecare, dare in pegno o comunque vincolare beni del fondo patrimoniale se non con il consenso di entrambi i coniugi e, se vi sono figli minori, con l'autorizzazione concessa dal giudice, con provvedimento emesso in camera di consiglio, nei soli casi di necessità od utilità evidente*».
- ⁴ Cfr. T. Auletta, *Il fondo patrimoniale*, in *Il codice civile*, Commentario diretto da P. Schlesinger, Giuffrè, Milano 1992, 225).
- ⁵ Cfr. F. Corsi, *Il regime patrimoniale della famiglia*, in *Trattato di diritto civile e commerciale*, diretto da Cicu-Messineo, II, Giuffrè, Milano, 1984, 105.
- ⁶ Trib. Min. Milano, 30.4.2010.
- ⁷ Trib. Padova, 2.9.2008, in *Trust*, 2008, 628.
- ⁸ Cfr. M. Ciarleglio, *La crisi economica e il fondo patrimoniale*, in *Immobili e proprietà*, 6/2013, 380, nota 16.
- ⁹ Cfr. L. Domenici, *op. cit.*, 561.

Ivan De Martino^{1,2} (foto)Marcella Elpers²Daniel O'Brien²Peter K. Sculco¹Timothy Wright²Thomas P. Sculco¹

¹ Adult Reconstructive and Joint Replacement Division, Hospital for Special Surgery, New York, NY, USA;
² Department of Biomechanics, Hospital for Special Surgery, New York, NY, USA

Analisi del danno di superficie delle componenti rotulee nelle protesi totali di ginocchio

Patellar button surface wear analysis in total knee arthroplasty

Riassunto

Obiettivi. Le complicanze femoro-rotulee rappresentano una causa comune di revisione delle protesi totali di ginocchio (PTG). L'influenza dei fattori clinici e radiografici sulle prestazioni e sull'entità del danno delle componenti protesiche rotulee in vivo non è ben compresa. Abbiamo analizzato una serie di componenti rotulee espianate da pazienti sottoposti a revisione isolata della componente rotula. Abbiamo ipotizzato che i pazienti sintomatici dovrebbero mostrare una tipologia di danno specifico relativo alla motivazione della revisione e mostrare una correlazione tra l'aumento del danno e la durata dell'impianto in situ.

Metodi. Abbiamo analizzato 111 componenti rotulee in polietilene espianate da pazienti sottoposti a revisione di PTG tra il 2000 ed il 2011 per complicanze isolate della articolazione femoro-rotulea. Il tempo medio in situ delle componenti è stato di 50 mesi (range 4-200). L'età media dei pazienti all'epoca dell'impianto della componente rotulea era di 65 anni. Il vincolo femoro-tibiale delle PTG comprendeva: impianti a stabilizzazione posteriore (73), impianti a conservazione del legamento crociato posteriore (27), ed impianti semi-vincolati (11). Le motivazioni per la revisione erano rottura dell'apparato estensore, la frattura della rotula, l'instabilità, l'allentamento asettico, ed il crepitio. Le radiografie pre-revisione sono state analizzate per misurare il tilt rotuleo. Ogni componente rotulea è stata valutata per danni di superficie. La superficie articolare è stata suddivisa in 5 zone ed analizzata per 7 tipi di danno utilizzando una scala da 0 a 3 secondo i criteri di Hood. I pattern di danno sono stati classificati come: a papillon, laterale, a banda medio-laterale. L'analisi statistica è stata fatta utilizzando l'ANOVA ed il test t di Student. Il livello di significatività è stato stabilito a $P < 0,05$.

Risultati. Le tipologie di danno più comuni sono state i graffi, le bruniture, e le deformazioni. Il punteggio medio dei danni di superficie è stato di 23 (max = 105). I pattern di danno riscontrati sono stati a papillon (38), laterale (33), a banda medio-laterale (35), o nessuno (5). Il tilt rotuleo radiografico non è stato associato ad un aumento del punteggio di danno o a specifiche tipologie di danno. Nessuna relazione è stata trovata tra la motivazione della revisione e la tipologia o entità del danno. L'analisi di regressione lineare ha dimostrato che l'aumento del tempo in situ delle componenti è stato associato ad un aumento della brunitura, della delaminazione, e della deformazione delle componenti ($P < 0,05$).

Conclusioni. Non abbiamo riscontrato alcuna correlazione tra le variabili cliniche, radiografiche e le tipologie di danno di superficie o le diverse tipologie di danno. I risultati del nostro studio quindi suggeriscono che i meccanismi di danno delle componenti rotulee avvengono in relazione al tempo e sono indipendenti dalla presenza di alterazioni alla articolazione femoro-rotulea nelle PTG non riflettendo la performance in vivo.

Parole chiave: componente rotulea, usura polietilene, protesizzazione rotula

Summary

Objectives. Patello-femoral complications are a common cause leading to revision TKA. The influence of clinical and radiographic factors on the performance and wear patterns of patella

Indirizzo per la corrispondenza:

Ivan De Martino

Department of Biomechanics,

Hospital for Special Surgery

535 East 70th Street,

New York, NY 10021, USA

E-mail: demartinoi@hss.edu

implants in vivo is not well understood. We analyzed a series of retrieved patellar components in patients undergoing isolated patella component revision. We hypothesized that symptomatic patients would show a specific wear pattern related to reason for revision and demonstrate a correlation between increasing damage patterns and duration of implantation.

Methods. 111 all polyethylene patellar components from patients undergoing revision TKA between 2000 and 2011 for isolated patella-femoral complications were analyzed. Mean length of implantation (LOI) was 50 months (range 4-200). The average patient age at index procedure was 65 years. The tibio-femoral constraint among the TKA implants included: posterior stabilized (73), cruciate retaining (27), and constrained condylar (11). The primary reasons for revision were extensor mechanism rupture, patellar fracture, instability, loosening, and crepitus. Pre-revision radiographs were analyzed for patella tilt. Each patellar insert was assessed for surface damage. The articular surface was divided in 5 zones and subjectively graded for 7 types of damage using a 0 to 3 scale according to the Hood criteria. Damage patterns were classified as: bowtie, lateral, stripe, or none. Statistical analysis included single factor ANOVAs or the non-parametric equivalents when appropriate. The significance level was 0.05.

Results. The most common damage types were scratches, burnishing, and deformation. The average score of the surface damage was 23 (max = 105). Damage patterns included bowtie (38), lateral (33), stripe (35), or none (5). Radiographic patellar tilt was not associated with increased damage scores or specific wear patterns. No relationship was found between revision diagnosis and damage score or pattern. Linear regression analysis demonstrated that increased LOI was associated with increased burnishing, delamination, and deformation ($p < 0.05$).

Conclusions. We did not find a correlation between clinical and radiographic variables, and the patella surface damage type or wear pattern. The results of our study therefore suggest that the mechanisms of damage of patellar components are made in relation to time and are independent of the presence of alterations to the patella-femoral joint in TKAs do not reflect the in vivo performance.

Key words: patellar component, patellar wear, patellar resurfacing

Introduzione

La protesi totale di ginocchio (PTG) è una procedura efficace e relativamente sicura per alleviare il dolore, migliorare la qualità della vita e ripristinare la funzione del ginocchio nei pazienti con artrosi refrattaria ai trattamenti conservativi (farmacologici, fisioterapici ed infiltrativi), rappresentando una delle procedure chirurgiche di maggior successo nel campo ortopedico. Ogni anno negli Stati Uniti vengono eseguite circa 700.000 procedure di sostituzione protesica di ginocchio, ed entro il 2030 questo numero è destinato ad aumentare del 673%, fino a raggiungere i 3.48 milioni di impianti annuali¹. Ad oggi, la sostituzione protesica anche della rotula durante l'intervento di PTG è ancora dibattuta², e varia considerevolmente tra i differenti paesi: Stati Uniti 90%, Danimarca 76%, Australia 43%, Inghilterra e Galles 33%, Svezia 14%, e Norvegia 11%³⁻⁵. In una recente metanalisi, che includeva 16 studi clinici controllati randomizzati, per un totale di 3465 impianti protesici di ginocchio primari, Pilling⁶ e collaboratori non hanno trovato differenze statisticamente significative tra i pazienti a cui era stata protesizzata anche la rotula e quelli a cui non era stata protesizzata, in termini di dolore anteriore di ginocchio, tempo chirurgico, percentuale di infezione, valutazione funzionale (*Knee Society Score*) e valutazione radiologica. Le complicanze collegate alla protesizzazione della rotula durante PTG rappresentano una delle cause più comuni di fallimento di un impianto protesico di ginocchio⁷. Le cause più comuni includono: l'allentamento asettico, il cattivo scorrimento rotuleo, l'usura del polietilene, l'instabilità, l'infezione, la frattura della

rotula, la rottura dell'apparato estensore e la sindrome del clunk rotuleo^{5,8}. Tuttavia danni ed usura della componente protesica rotulea sono spesso notati anche durante le revisioni di PTG, quando l'indicazione alla revisione dell'impianto protesico non riguarda la componente rotulea. Nonostante la prevalenza di problemi legati alla articolazione femoro-rotulea nelle PTG, l'impatto dei fattori clinici e radiografici sulle prestazioni delle componenti protesiche di rotula in vivo non è ben compresa. Pertanto lo scopo del nostro studio è stato quello di analizzare una serie di componenti rotulee espantate in pazienti sintomatici per determinare la relazione tra i meccanismi di danno, la durata dell'impainto ed il contributo dei fattori che potrebbero influire sulle prestazioni delle PTG.

Materiali e metodi

Disegno dello studio, coorte di selezione, ed informazioni cliniche

Si tratta di una studio retrospettivo di 111 componenti rotulee espantate da pazienti con PTG sottoposti ad intervento di revisione isolata della componente rotulea presso l'Hospital for Special Surgery di New York tra il 2000 ed il 2011. La coorte dei pazienti includeva 45 donne e 66 uomini con un'età media di 65 anni (range: 39-85 anni) all'epoca dell'espianto della componente rotulea. Tutti le componenti rotulee sono stati raccolte dal Laboratorio di Biomeccanica del nostro ospedale come parte del sistema di recupero delle componenti protesiche

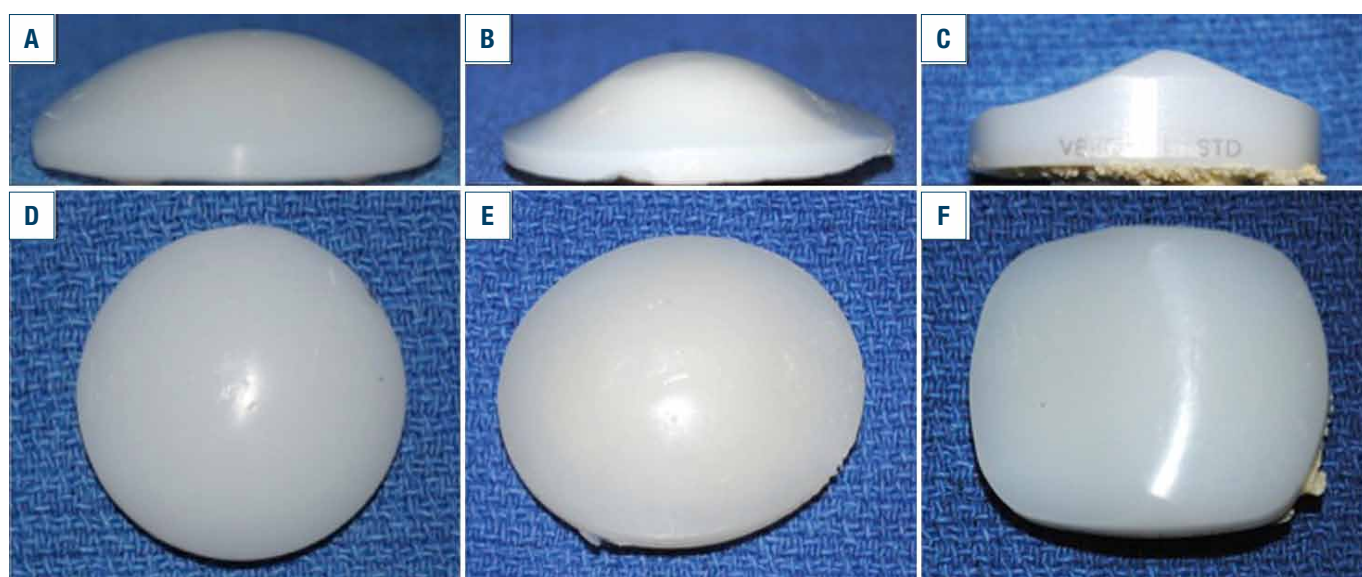
Tabella I. Dati demografici dei pazienti.

Numero dei pazienti	111
Rapporto uomini/donne	66/45
Età media	65 anni (range 39-85)
Indice di massa corporea medio	32 (range 20-45)
Tempo in situ medio delle componenti	50 mesi (range 4-200)
Motivazione della revisione della PTG	Allentamento asettico 42 casi Instabilità 28 casi Frattura della rotula 15 casi Rottura dell'apparato estensore 14 casi Dolore 6 casi Crepitio 4 casi Sconosciuta 2 casi

PTG protesi di ginocchio

espiantate, approvato dal comitato etico locale. I dati demografici dei pazienti sono stati raccolti dalle cartelle cliniche (Tab. I), tra cui l'età, indice di massa corporea, il tempo in situ (TIS) e l'indicazione alla revisione. Le componenti da noi analizzate sono rimaste in situ per una media di 50 mesi (range 4-200). Le componenti rotulee sono state espianate per allentamento asettico, instabilità, frattura della rotula, rottura dell'apparato estensore, dolore e crepitio. La causa di revisione per 2 componenti rotulee era sconosciuta. Il vincolo femoro-tibiale delle PTG era rappresentato da impianti a stabilizzazione posteriore (73), impianti a conservazione del legamento

crociato posteriore (27), ed impanti semi-vincolati (11). Le componenti protesiche rotulee sono state classificate in base alla tipologia di geometria articolare: semisferica (79 impianti, 71%), a forma di sombrero (27 impianti, 24%), ed anatomica (5 impianti, 5%) (Fig. 1). Tutte le componenti erano costituite interamente di polietilene ad alto peso molecolare. È stata inoltre analizzata la relazione tra entità del danno di superficie e la posizione della componente rotulea rispetto a quella femorale. Il posizionamento della componente rotulea è stato calcolato sulla proiezione radiografica di Merchant, misurando il tilt rotuleo e la sublussazione secondo Gomes⁹.

**Figura 1.** Tipologie di componenti protesiche rotulee. A semisfera (A e B), a sombrero (C e D) ed anatomica (E ed F).

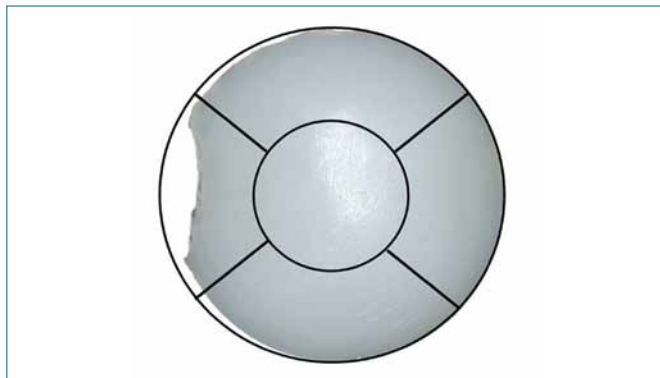


Figura 2. La superficie articolare di ogni componente rotulea è stata suddivisa in cinque zone: quattro periferiche ed una centrale.

Valutazione del danno di superficie

Le componenti rotulee, una volta espantate dal paziente, sono state disinfettate in una soluzione di candeggina al 10% per 20 minuti, e successivamente lavate con un detergente delicato ed acqua di rubinetto, quindi risciacquate in metanolo e dopo lasciate asciugare all'aria e conservate in appositi contenitori. Gli impianti sono stati esaminati visivamente da due osservatori indipendenti (IDM e DO) con l'utilizzo di uno stereomicroscopio (ingrandimento da 6X a 10X, Wild Type 376788 Microscope, Heerbruug, Switzerland) per valutare la presenza e la gravità del danno di superficie. Ogni componente rotulea è stata valutata in base alla tipologia ed alla estensione del danno secondo i criteri di Hood¹⁰. Tali criteri prevedono sette possibili tipologie di danno (deformazioni, graffi, buchi, abrasioni, bruniture, delaminazioni, ed incorporazione di detriti) valutate su una scala da 0 a 3 (0 = nessun danno, 1 = < 10% della superficie danneggiata, 2 = dal 10 al 50% della superficie danneggiata, 3 = > 50% della superficie danneggiata). Ogni componente rotulea è stata quindi esaminata in modo indipendente avendo cura di distinguere tra il danno avvenuto in vivo ed i danni causati dal chirurgo all'atto della rimozione della componente durante la revisione. La superficie articolare di ogni componente rotulea è stata suddivisa in cinque zone: quattro periferiche ed una centrale (Fig. 2). Successivamente è stato identificato il pattern globale di usura del polietilene, secondo la classificazione di Lindsey¹¹. Tale classificazione prevede 3 diversi pattern: usura laterale isolata, usura a banda medio-laterale e usura a "papillon" (Fig. 3). Per le componenti rotulee espantate da noi esaminate non è stato possibile stabilire il loro orientamento in vivo, non essendo state contrassegnate dal chirurgo al momento della revisione.

L'analisi statistica è stata fatta utilizzando l'ANOVA ed il test t di Student. Il livello di significatività è stato stabilito a $P = < 0,05$.

Risultati

Ogni componente protesica rotulea presentava almeno una tipologia di danno superficiale. Le tipologie di danno osservate sono state: graffi (99%), bruniture (99%), deformazioni (98%), buchi (70%), abrasioni (15%), delaminazioni (13%), ed incorporazione di detriti (10%). Il punteggio medio per il danno superficiale complessivo è stato di 25 (range 8-50) su un massimo di 105 punti disponibili. I graffi erano presenti mediamente su 4,9 zone (su 5 totali), con un punteggio medio per zona di 2,2 (max 3). Le bruniture erano presenti mediamente su 2,9 zone (su 5 totali), con un punteggio medio per zona di 1,8 (max 3). Le deformazioni erano presenti mediamente su 2,8 zone (su 5 totali), con un punteggio medio per zona di 1,2 (max 3). I buchi erano presenti mediamente su 2,4 zone (su 5 totali), con un punteggio medio per zona di 1,2 (max 3). Le abrasioni erano presenti mediamente su 0,2 zone (su 5 totali), con un punteggio medio per zona di 0,05 (max 3). Le delaminazioni erano presenti mediamente su 0,2 zone (su 5 totali), con un punteggio medio per zona di 0,06 (max 3). Le incorporazioni da detriti erano presenti mediamente su 0,1 zone (su 5 totali), con un punteggio medio per zona di 0,02 (max 3). Per quanto riguarda il pattern di usura, abbiamo osservato una usura di tipo laterale in 33 casi, una usura a banda medio-laterale in 35 casi ed una usura a "papillon" in 38 casi. In 5 casi non siamo riusciti a distinguere alcun pattern di usura. All'analisi radiografica del tilt rotuleo, 55 componenti mostravano un tilt laterale (49,5%), 10 componenti avevano un tilt mediale (10%), e 46 componenti non mostravano alcun tilt (41,5%). Analizzando la relazione tra entità del danno e tempo in situ, abbiamo osservato che ad un aumento del tempo in situ della componente rotulea protesica, corrispondeva una aumento nel punteggio del danno, in termini di deformazioni, graffi e bruniture ($p < 0,05$). Il tilt rotuleo misurato sulle radiografie, quando presente, non era associato ad un punteggio aumentato di danno o a specifici pattern di usura. Nessuna relazione è stata trovata tra la tipologia di danno ed indicazione alla revisione o vincolo protesico. Non abbiamo riscontrato differenze significative tra tipologia di componente protesica rotulea (semisferica, a sombrero, anatomica) e tipologia e gravità di danno di superficie. Non è stata trovata nessuna correlazione tra altezza, peso del paziente, indice di massa corporea e qualsiasi tipologia di danno.

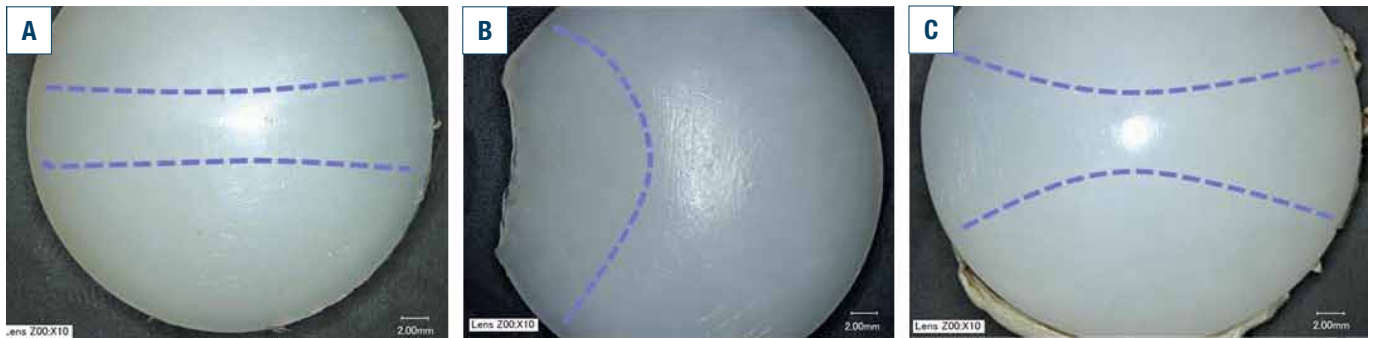


Figura 3. Diversi pattern di usura. Usura a banda medio-laterale (A), usura laterale isolati (B) e usura a papillon (C).

Discussione

Presso il nostro Laboratorio di Biomeccanica è stato eseguito il primo studio su componenti rotulee espantate, e sono state descritte le diverse tipologie di danno per le componenti protesiche in polietilene (inserti tibiali e componenti rotulee). La nostra serie di componenti rotulee espantate, è la più numerosa presente attualmente in letteratura ed è la prima che include solo componenti espantate per complicanze femoro-rotulee. Schwartz e collaboratori¹² hanno riscontrato la presenza di differenti tipologie di danno di superficie, individuando però un comune pattern di usura, definito a "papillon" in uno studio su 17 componenti rotulee espantate. Tale studio includeva 12 impianti di ginocchio Total Condylar e 5 Kinematic Condylar. La spiegazione di un unico pattern, potrebbe essere dovuta alla simile tipologia di impianto con cui si articolavano le componenti protesiche rotulee, appartenendo questi 2 impianti alla prima generazione di PTG, ed avendo un design protesico femorale non troppo accomodante per la componente rotulea. Conditt e collaboratori¹³ in un studio su 85 componenti rotulee, comprendenti 3 differenti designi protesici rotulei (a semisfera, a sombrero, anatomico), hanno riscontrato che le componenti che sono rimaste in situ per 2 o più anni, presentavano un danno maggiore (bruniture, delaminazioni). Tuttavia, le loro componenti rotulee erano state espantate per differenti cause ed il contributo dell'allineamento femoro-rotuleo non era conosciuto. In un studio post-mortem, Ellison¹⁴ ha riscontrato una forte correlazione tra l'entità del danno di superficie ed il tempo in situ, analizzando 24 componenti rotulee espantate da cadaveri. La presenza di 3 differenti pattern di usura invece, è stata riportata da Lindsay¹¹ e collaboratori in uno studio di 13 componenti rotulee espantate da PTG per ragioni non collegate alla articolazione femoro-rotulea. Ellison¹⁵ e collaboratori hanno confermato in vitro, utilizzando un simulatore di articolazione femoro-rotulea, la

presenza di pattern di usura superficiale a banda medio-laterale, confermando che questo tipo di usura si riscontra normalmente col passare del tempo nelle protesi di ginocchio con articolazione femoro-rotulea normo allineata. I risultati da noi ottenuti con componenti revisionate per motivi legati alla articolazione femoro-rotulea protesica, sono stati comparati con quelli presenti in letteratura che fanno riferimento prevalentemente a componenti provenienti da PTG normofunzionanti. Tutte le componenti protesiche rotulee, da noi analizzate, presentavano almeno una tipologia di danno, indipendentemente dal disegno protesico (a semisfera, a sombrero, anatomico), così come riportato da Schwartz¹², Conditt¹³, Ellison¹⁴ e Lindsay¹¹. Le tipologie di danno più frequentemente osservate da noi, sono state i graffi, le bruniture e le deformazioni. I nostri risultati sono sovrapponibili a quelli riportati in letteratura, con la differenza che la percentuale di delaminazione da noi riscontrata è molto più bassa di quella riscontrata dagli altri autori. Tale differenza potrebbe essere dovuta alla differente tecnica di sterilizzazione delle componenti in polietilene. Abbiamo inoltre riscontrato che all'aumentare del tempo in situ corrispondeva un aumento nel punteggio del danno, in termini di deformazioni, graffi e bruniture. Tale risultato è in linea con quello riportato anche da Conditt¹³ ed Ellison¹⁴. Abbiamo osservato che nelle componenti rotulee da noi analizzate, alcune tipologie di danno erano collegate tra di loro. Graffi, bruniture, abrasioni e buchi erano presenti nelle medesime zone e con entità sovrapponibile, come a rappresentare un unico modello di danno oppure un modello di danno sequenziale, confermando l'ipotesi proposta da Conditt¹³. Per quanto riguarda il pattern di usura, abbiamo osservato una usura di tipo laterale nel 33% dei casi, una usura a banda medio-laterale nel 35% dei casi ed una usura a "papillon" nel 38%. Nel 5% dei casi non siamo riusciti a distinguere alcun pattern di usura. La presenza di questi pattern di usura, sovrapponibili a quelli osservati in componenti rotulee normofunzionanti evidenzia come l'usura sia un

processo che avviene indipendentemente dal fatto che una rotula protesica sia o non sia ben funzionante. Il nostro studio presenta alcune limitazioni, comuni in molti studi che riguardano componenti protesiche espianate. In primo luogo, non conoscevamo l'orientamento in vivo delle componenti protesiche rotulee, non essendo state contrassegnate dal chirurgo all'atto della rimozione. Non eravamo a conoscenza del metodo di sterilizzazione del polietilene, e quindi dell'entità di degradazione ossidativa delle componenti protesiche rotulee.

Conclusioni

L'usura della componente rotulea nelle PTG è molto comune. Non abbiamo riscontrato alcuna correlazione tra le variabili cliniche, radiografiche e le tipologie di danno di superficie o le diverse tipologie di danno. I risultati del nostro studio quindi suggeriscono che i meccanismi di danno delle componenti rotulee avvengono in relazione al tempo e sono indipendenti dalla presenza di alterazioni alla articolazione femoro-rotulea nelle PTG non riflettendo la performance in vivo.

Bibliografia

- 1 Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. *Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030*. J Bone Joint Surg Am 2007;89:780-5.
- 2 Calvisi V, Camillieri G, Lupporelli S. *Resurfacing versus non-resurfacing the patella in total knee arthroplasty; a critical appraisal of the available evidence*. Arch Orthop Trauma Surg 2009;129:1261-70.
- 3 Robertsson O, Bizjajeva S, Fenstad AM, et al. *Knee arthroplasty in Denmark, Norway and Sweden. A pilot study from the Nordic Arthroplasty Register Association*. Acta Orthop 2010;81:82-9.
- 4 National Joint Registry for England and Wales. *7th Annual Report: Surgical data to December 2009*. 2010.
- 5 Clemets WJ, Miller L, Whitehouse SL, et al. *Early outcomes of patella resurfacing in total knee arthroplasty*. Acta Orthop 2010;81:108-13.
- 6 Pilling RW, Moulder E, Allgar V, et al. *Patellar resurfacing in primary total knee replacement: a meta-analysis*. J Bone Joint Surg Am 2012;94:2270-8.
- 7 Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH, et al. *Insall Award paper. Why are total knee arthroplasties failing today?* Clin Orthop Relat Res 2002;(404):7-13.
- 8 Amenábar PP, Carrión M, Apablaza D, et al. *Total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis*. Rev Med Chil 2004;132:337-45.
- 9 Gomes LS, Bechtold JE, Gustilo RB. *Patellar prosthesis positioning in total knee arthroplasty. A roentgenographic study*. Clin Orthop Relat Res 1988;236:72-81.
- 10 Hood RW, Wright TM, Burstein AH. *Retrieval analysis of total knee prostheses: a method and its application to 48 total condylar prostheses*. J Biomed Mater Res 1983;17: 829-42.
- 11 Lindsey JA, Conner D, Godleski P, et al. *Patellar button wear patterns in well-functioning total knee arthroplasty retrievals*. J Long Term Eff Med Implants 2010;20:73-9.
- 12 Schwartz O, Aunallah J, Levitin M, et al. *Wear pattern of retrieved patellar implants*. Acta Orthop Belg 2002;68:362-9.
- 13 Conditt MA, Noble PC, Allen B, et al. *Surface damage of patellar components used in total knee arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am 2005;87:1265-71.
- 14 Ellison P, Fisher J. *Assessment of the damage in retrieved patellar components*. J Long Term Eff Med Implants 2010;20:57-72.
- 15 Ellison P, Barton DC, Esler C, et al. *In vitro simulation and quantification of wear within the patellofemoral joint replacement*. J Biomech 2008;41:1407-16.



Salvatore Mannino¹ (foto)
Silvio Boero²
Simone Riganti²
Michele D'Arienzo¹

¹ Clinica Ortopedica e Traumatologica,
Policlinico Paolo Giaccone,
Università degli Studi di Palermo;

² Istituto Giannina Gaslini, Genova

Indirizzo per la corrispondenza:

Salvatore Mannino

via Pietro Paolo Rubens 2

90145 Palermo

E-mail: smannino1@inwind.it

Trattamento delle deformità complesse degli arti con fissatore esterno esapodalico TL-HEX: analisi dell'osteogenesi per distrazione e risultati clinici

Treatment of complex deformities of limbs with TL-HEX hexapod external fixator: analysis of distraction osteogenesis and clinical results

Riassunto

Background. Si definisce complessa una deformità che presenta contemporaneamente importanti alterazioni su più assi anatomici a cui si associa o meno una dismetria. Le cause sono molteplici, sia congenite che acquisite, possono essere monolaterali o bilaterali o presentarsi nel contesto di patologie sindromiche. Il loro trattamento è molto spesso difficile e dipende dall'entità della deformità, dall'età biologica e scheletrica del paziente e, in genere, prevede l'esecuzione di numerosi interventi chirurgici, dalle emiepifisiodesi, con cambre o eight-plate, alle osteotomie e correzione con fili endomidollari o fissatori esterni. Il problema della correzione di importanti deformità multiplanari, quindi complesse, ha permesso di sviluppare negli anni fissatori esterni sempre più performanti. I fissatori esterni circolari esapodalici computer assistiti rappresentano il sistema ad oggi più innovativo e accurato per il trattamento di tali deformità.

Obiettivi. Scopo di questo studio è analizzare i risultati ottenuti e gli indici di valutazione dell'osteogenesi mediante distrazione nel trattamento delle deformità complesse degli arti con fissatore esterno esapodalico TL-HEX.

Metodi. Da novembre 2012 a luglio 2014 sono stati trattati presso l'U.O. di Ortopedia e Traumatologia dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova 18 pazienti con TL-HEX software assistito (8 maschi, 10 femmine), per un totale di 36 CORA, con un'età compresa tra 8 e 12 anni (av. 13,6). Abbiamo trattato 11 deformità congenite, 1 m. Esostosa, 2 s. di Ollier, 1 m. di Blount, 1 rachitismo e 1 ipocondroplasia, 1 S. Ellis Van Creveld. Tutti i pazienti sono stati seguiti nel tempo con controlli periodici, quindicinali e mensili fino al termine della correzione, poi bimestrali, sia clinici che Rx grafici. L'allungamento o la rotazione sono stati ottenuti mediante distrazione generalmente effettuata in ragione di 1 mm/1 grado al giorno, suddiviso in 4 incrementi giornalieri e iniziata circa 5 giorni dopo l'intervento chirurgico. Il carico, ove possibile, è stato concesso precocemente. Abbiamo valutato i pazienti mediante ASAMI score sia per quanto riguarda la guarigione ossea, sia per quanto riguarda la funzione. Gli eventi avversi sono stati analizzati e classificati secondo lo schema proposto da Paley in: problemi, ostacoli e complicanze vere. L'analisi dell'osteogenesi ottenuta mediante distrazione è stata valutata mediante *Distraction Index* (DI), *Maturation Index* (MI) ed *External Fixator Index* (EFI).

Risultati. Abbiamo ottenuto 7 risultati ottimi, 7 buoni, 1 discreto, 1 scarso (per frattura rigenerata) secondo l'ASAMI bone score. Riguardo la funzionalità abbiamo raggiunto: 13 risultati ottimi, 2 buoni, 0 discreti, 1 scarso (per paralisi sciatico popliteo esterno) secondo l'ASAMI function score. L'allungamento medio degli arti è stato pari a 4,3 cm (2-7 cm). La rilevazione degli indici di valutazione della callotassi ha evidenziato: *Distraction Index* medio di 14,3 gg/cm (min. 10,5-max 20,5 gg/cm); *Maturation Index* medio di 57,9 gg/cm (min 37-max 88 gg/cm); *External Fixation Index* medio di 65,1 gg/cm (min 49,1-max 100 gg/cm). Come eventi avversi abbiamo avuto: 15 problemi, 6 ostacoli e 1 complicanza vera.

Conclusioni. La nostra esperienza e i risultati derivanti dalla clinica e dai calcoli degli indici di guarigione ci ha portato ad affermare che effettuando una distrazione pari ad 1 millimetro al giorno

esiste una correlazione diretta tra allungamento e periodo di distrazione. I valori del *Distraction Index* mostrano come tale correlazione diretta si mantenga costante per valori di DI compresi tra 10 e 14 giorni/cm, con un rapporto medio tra allungamento e DI pari a 0,35. I fissatori esapodalici software-assistiti sono di grande aiuto per il trattamento di deformità complesse, avendo come vantaggio una versatilità del sistema, la possibilità di effettuare un planning pre-operatorio software assistito, effettuare correzioni "in itinere" con estrema precisione. Una maggiore esperienza potrà sicuramente fornirci ulteriori dati per sfruttare al meglio le potenzialità di tali fissatori esterni.

Parole chiave: deformità arti, fissatore esterno esapodalico, *healing index*

Summary

Background. *We mean complex a deformity that presents simultaneously important alterations on multiple anatomical axes with association or less of leg length discrepancy. There are many causes for these deformities, either congenital or acquired disease, may be unilateral or bilateral and occur in the context of many syndromes. Their treatment is often very difficult and depends on the extent of the deformity, on biological and skeletal age of patient and, in general, involves several surgeries, like hemi-epiphysiodesis with staples or eight-plate, osteotomies and correction with intramedullary wires or external fixators. The problem of the correction of serious multiplanar deformities allowed to develop more and more efficient external fixators. Computer assisted hexapod circular external fixators represent the system most innovative and accurate for treatment of these deformities.*

Objectives. *The aim of this study is to evaluate the real possibility of using these fixators in complex deformities of the limbs, comparing our extensive experience with the use of traditional Ilizarov circular external fixator.*

Methods. *From November 2012 to July 2014 at Orthopaedics and Traumatology department of Giannina Gaslini Institute of Genoa, 15 patients were treated with TL-HEX software assisted fixator (8 males, 10 females), for a total of 28 CORA, with an age between 8 and 12 years (av. 13.6). We treated 8 congenital deformities, 1 multiple exostoses disease, 1 Ollier disease, 1 Blount disease, 1 rickets and 1 hypochondroplasia. We followed all patients with periodic clinical and x-ray checks, fortnightly and monthly until the end of correction, then bimonthly. The lengthening and/or the rotation was performed through osteotomy which was distracted at 1 millimeter/1 degree four times a day after a latent period of about 5 days. The distraction was generally done at a rate of 1mm/day, divided into 2 steps/day. An early weight-bearing was given when possible. The ASAMI criteria were used to evaluate patients both for bone healing and functional results. Adverse events were noted and classified as problems, obstacles and true complications in the method described by Paley. Outcome with distraction osteogenesis have been evaluated by Distraction Index (DI), Maturation Index (MI) and External Fixator Index (EFI).*

Results. *According to ASAMI bone score we got 7 excellent, 7 good, 1 fair, 1 poor results (fracture regenerate). Regarding the functionality we have achieved: 13 excellent results, 2 good, no fair, 1 poor (for paralysis SPE) according to the ASAMI score function. The mean lengthening limbs was equal to 4.3 cm (2-7 cm). The healing indices showed: Distraction Index average of 14.3 days/cm (min. 10.5-max 20.5 days/cm); Maturation Index average of 57.9 days/cm (min 37-max 88 days/cm); External Fixation Index average of 65.1 days/cm (49.1 min-max 100 days/cm). As adverse events we had: 15 problems, 6 obstacles and 1 true complication. Conclusions. Our experience and the results obtained from clinic and healing indices led us to say that making a distraction of 1 millimeter a day there is a direct correlation between stretching and distraction period. The values of the Distraction Index show that such direct correlation remains constant for values of DI between 10 and 14 days / cm, with an average ratio between elongation and DI equal to 0.35.*

Computer assisted hexapod circular external fixators help the treatment of complex deformities of limbs, having versatility of the system, with the possibility of pre-operative planning software assisted, and, above all, allow corrections "in process" with extreme precision. Much experience will certainly give us additional data to exploit the potential of these external fixators.

Key words: limbs deformities, hexapod external fixator, *healing index*

Introduzione

Per deformità di un arto si intende una sua alterazione nei principali assi anatomici. Si parla di varismo o valgismo quando l'alterazione è a carico dell'asse frontale, procurvazione o recurvazione quando essa interessa l'asse sagittale e di intra o extrarotazione quando, invece, l'alterazione riguarda l'asse longitudinale. Ad esse può associarsi o meno un difetto di lunghezza, potendo presentare, quindi, una iper o, più frequentemente, ipometria rispetto all'arto controlaterale.

Si definisce complessa una deformità che presenta contemporaneamente alterazioni su più assi anatomici¹.

L'entità di queste deformità è variabile e riconosce cause sia congenite che acquisite. Minime deviazioni sono in genere ben tollerate, sia a livello degli arti superiori che inferiori.

Le emi-epifisiodesi, con cambre o, più recentemente con placchette per la crescita guidata, e le osteotomie sono le principali scelte di trattamento.

Esso varia in base a diversi fattori quali l'età del paziente, biologica e scheletrica, il grado di deformità, la sede, la multiplanarietà e la presenza di sindromi.

La correzione delle deformità su diversi piani dello spazio è difficile anche utilizzando il fissatore di Ilizarov, che rimane, comunque, uno strumento molto efficace sin dal 1950, anno in cui venne progettato dal medico russo ^{2,3}. Da questo fissatore si sono sviluppati, nel tempo, altri che correggono contemporaneamente tutte le deformità ³.

I fissatori esterni esapodali computer assistiti rappresentano il sistema ad oggi più innovativo e accurato per il trattamento di tali deformità ³⁻⁵.

Quello da noi scelto per il nostro studio è il *Truelok Hexapod* (TL-HEX Orthofix).

Il TL-HEX è un sistema esapodale progettato presso il TSRHC (*Texas Scottish Rite Hospital for Children* di Dallas, Texas) come modulo per il riposizionamento tridimensionale dei segmenti ossei; esso costituisce un'evoluzione rispetto al sistema *TrueLok* sviluppato in precedenza. Il sistema consta di una serie di supporti esterni circolari e semicircolari (anelli da 5/8) fissati ai segmenti ossei mediante fili e viti e interconnessi tramite sei aste telescopiche micrometriche (struts). Questo consente una regolazione multiplanare dei supporti esterni. La posizione degli anelli può essere regolata in acuto o gradualmente con incrementi micrometrici, consentendo, quindi, regolazioni molto precise.

In letteratura non ci sono ancora molti studi che riportano l'esperienza nell'uso di tali fissatori nel trattamento di deformità complesse degli arti e, tra quelli presenti, la casistica è ancora molto limitata. Nessun ospedale italiano ha, finora, riportato la propria esperienza a livello scientifico.

Scopo di questo studio è analizzare i risultati ottenuti e gli indici di valutazione dell'osteogenesi mediante distrazione nel trattamento delle deformità complesse degli arti con fissatore esterno esapodale TL-HEX.

Materiali e metodi

Da novembre 2012 a luglio 2014 sono stati trattati presso l'U.O. di Ortopedia e Traumatologia dell'Istituto Giannina Gaslini di Genova 18 pazienti con TL-HEX (8 maschi, 10 femmine), per un totale di 36 CORA (Center of rotation and angulation), 5 femori, 20 tibie, con un'età compresa tra 11 e 19 anni (av. 14,2). Abbiamo trattato 11 deformità congenite, 1 m. Esostotica, 2 s. di Ollier, 1 m. di Blount, 1 rachitismo, 1 ipocondroplasia, 1 S. di Ellis Van Creveld. Tutte le osteotomie sono state effettuate, come da nostra abitudine, mediante punta da trapano e scalpello ^{6,7}.

Non è possibile stimare una media dell'entità delle deviazioni assiali e/o delle eterometrie in quanto i pazienti presentano caratteristiche eterogenee e non comparabili.

Le principali singole alterazioni sono riportate in Tabella I. Come valutazione pre-operatoria abbiamo eseguito un esame clinico e tele radiografico degli arti inferiori sotto carico nelle due proiezioni ortogonali.

Abbiamo analizzato l'entità delle deformità sulle lastre effettuate mediante test MAT (*Mal-Alignment Test*) e MOT (*Mal-Orientation Test*), che prevedono il calcolo di parametri quali: MAD (*Mechanical Axis Deviation*), LDFA (*Anatomic Lateral Distal Femoral Angle*), MPTA (*Medial Proximal Tibial Angle*) e JLCA (*Joint Line Convergence Angle*) ¹. Abbiamo, quindi, calcolato lunghezza degli arti, posizione e numero di CORA. Ogni misurazione è stata sempre effettuata anche nell'arto controlaterale.

Tali dati sono stati quindi inseriti in un software dedicato per programmare una correzione con estrema accuratezza.

Il software

Il software prevede l'inserimento di tre dati fondamentali: *Deformity Parameters* e *Frame Parameters* nel pre-operatorio e *Mounting Parameters* nel post-operatorio.

I *Deformity Parameters* descrivono la frattura/deformità angolare, i *Frame Parameters* la forma e dimensione del fissatore.

Con questi parametri, da noi calcolati ed inseriti, il software elabora la lunghezza degli struts in modo da poter costruire un pre-montaggio del fissatore esterno.

Intraoperatoriamente, una volta installato il fissatore esterno, vengono posizionate delle astine da utilizzare come repere per l'esame radiografico post-operatorio per impostare quindi i *Mounting parameters*, ovvero la lunghezza delle astine di riferimento, la distanza anello-osteotomia e la distanza centro dell'osso-astina di riferimento. Tanto più ortogonali sono le radiografie post-operatorie, quanto più precisi saranno i calcoli da noi eseguiti e, quindi, i dati inseriti nel software con conseguenti meno errori.

Valutazione radiografica

L'obiettivo principale dell'esame Rx-grafico è quello di ottenere precisi risultati iconografici che documentino la posizione del fissatore esterno sull'arto interessato, quindi di eseguire due proiezioni esattamente ortogonali al *Reference ring* (anello di riferimento). È di fondamentale importanza ottenere delle proiezioni quanto più ortogonali possibili per semplificare il calcolo dei parametri da inserire nel software per ottenere il programma di correzione desiderato. I tecnici di radiologia dell'Istituto Giannina Gaslini (M. Razzetti, M. Vassallo, L. Zendriani) hanno ideato e brevettato un dispositivo, semplice e radiotrasparente, che consente di posizionare l'arto interessato in modo tale che il fascio radiogeno risulti esattamente parallelo all'anello di riferimento (*Reference ring*) e perpendicolare alla cassetta

radiografica. Tale dispositivo permette quindi di eseguire esami radiografici standardizzati senza che sia necessario eseguire diverse esposizioni radiografiche per ottenere l'esame con i parametri desiderati. A tal proposito test dosimetrici effettuati dopo applicazione di fissatori esterni complessi (richiedenti almeno 8 esposizioni radiografiche) hanno rilevato valori inferiori a 1,5 mGy (relativamente bassi) utilizzando questo dispositivo.

Il programma post-operatorio e la gestione

Il software, attraverso i dati da noi calcolati, ha elaborato, quindi, un programma suddiviso per giorni, con le relative correzioni da effettuare quotidianamente agli orari prefissati. Tutti i pazienti sono stati seguiti nel tempo con controlli periodici, quindicinali e mensili fino al termine della correzione, poi bimestrali, sia clinici che Rx grafici. L'allungamento o la rotazione sono stati ottenuti mediante distrazione generalmente effettuata in ragione di 1 mm/1 grado al giorno, suddiviso in 4 incrementi giornalieri e iniziata circa 5 giorni dopo l'intervento chirurgico.

Il carico è stato concesso, ove possibile, precocemente, a tolleranza.

Medicazioni e terapia antibiotica sono state effettuate come di regola per qualsiasi trattamento con fissatore esterno.

I pazienti, ed i loro genitori sono stati adeguatamente edotti per poter eseguire le correzioni a domicilio senza problemi, grazie allo schema elaborato dal software in maniera chiara con appositi codici colore.

Parametri di valutazione

I risultati del trattamento sono stati valutati e classificati mediante ASAMI score (*Association for the Study and Application of the Method of Ilizarov*) riguardante la guarigione dell'osso e dei tessuti molli⁸⁻¹⁰. Questo score suddivide i risultati in ottimi, buoni, discreti e scarsi valutando quattro parametri: consolidazione, infezione, deformità ed eterometria residua (Tab. II).

Abbiamo giudicato completa la consolidazione quando era evidente callo osseo a ponte in tre delle quattro corticali visibili agli esami radiografici in proiezione antero-posteriore e in medio-laterale, più l'assenza di dolore al carico completo sull'arto interessato⁸.

I risultati funzionali sono stati valutati mediante ASAMI function score basato su cinque criteri: deambulazione (con o senza zoppia), rigidità del ginocchio o della caviglia, dolore, presenza di distrofia simpatica riflessa (RSD) e la capacità di eseguire le ADL (*activities of daily living*)⁸⁻¹⁰.

Sono stati definiti ottimi dal punto di vista funzionale se il paziente riusciva ad eseguire qualsiasi attività di vita quotidiana, se presentava minima rigidità (ginocchio flesso di 15° e perdita di 15° di dorsiflessione della caviglia), nes-

suna RSD né dolore. Sono stati valutati, invece, buoni, discreti e scarsi se progressivamente diminuiva la motilità e la qualità di vita.

Abbiamo inoltre eseguito delle valutazioni per monitorare l'osteogenesi ottenuta mediante distrazione. Un semplice rilevamento del cosiddetto *healing index*, ottenuto dividendo il tempo di mantenimento del fissatore esterno con la lunghezza ottenuta, è ormai considerato da molti autori come insufficiente, in quanto il termine "*healing*" non riflette adeguatamente i diversi processi che avvengono durante l'intera correzione con fissatore esterno¹¹.

Abbiamo, pertanto, eseguito una rilevazione di tre indici che sono più accurati nell'analisi di tali processi: *Distraction Index* (DI), *Maturation Index* (MI) ed *External Fixation Index* (EFI) (Fig. 1).

Il DI è stato ottenuto dividendo la durata dell'allungamento con la lunghezza ottenuta; il MI è stato calcolato dividendo la durata del mantenimento del fissatore esterno, dal completamento della distrazione alla rimozione del fissatore, con l'allungamento ottenuto; l'EFI, invece, è stato calcolato dividendo l'intera durata del mantenimento del fissatore esterno con l'allungamento ottenuto. L'unità di misura di tali indici è giorni/cm^{5 8 11}.

Poiché tali indici valutano la formazione ossea, è necessario tener conto delle diverse variabili, quali l'età del paziente, la sede della correzione (tibia o femore) e dell'osteotomia (metafisaria o diafisaria).

Tali indici sono stati calcolati soltanto nei pazienti in cui era presente sia una deformità che un'eterometria, poiché prevedono come parametro al denominatore l'allungamento effettuato. Per tutti i restanti pazienti abbiamo semplicemente riportato i relativi tempi di distrazione, maturazione e mantenimento del fissatore esterno (*Distraction Time, Maturation Time, External Fixation Time*).

Abbiamo suddiviso gli eventi avversi secondo il metodo descritto da Paley in: problemi, ostacoli e complicanze vere⁸⁻¹².

I problemi sono quelli che si manifestano nel post-operatorio e che non richiedono un intervento chirurgico per essere risolti (es. infezione superficiale dei trami di fiche). Gli ostacoli sono quelli per i quali è necessario un intervento chirurgico, ma che si risolvono dopo tale intervento (es. release per retrazioni).

Le complicanze vere sono invece quelle che si sono manifestate intra-operatoriamente o che permangono anche dopo un intervento chirurgico atto per risolverle.

Risultati

Dei 18 pazienti trattati, 16 hanno già finito il programma di correzione; 2 sono in fase di consolidazione; 14 hanno già rimosso il fissatore esterno.

Tabella I. Caratteristiche delle deformità, trattamento e risultati.

Paziente	Età	Diagnosi	Deformità	N. cora / trattamento
C.F	16	Extratorsione tibiale bilaterale	Tibia dx e sn: 30° rotaz.ext, varo 10°	1 cora tibia dx, 1 cora tibia sn. Osteotomia metafisaria prox
P.R	19,1	Extratorsione tibiale bilaterale	Tibia dx: 30° rotaz.ext; 8°varo Tibiaa sn:45° rotaz ext; 10°varo	1 cora tibia dx, 1 cora tibia sn. Osteotomia metafisaria prox
F.F	17,2	Malattia esostosi multiple	Tibia sn prox: 10° valgo; Tibia sn dist: 15° valgo; (non trattata)	2 cora tibia sn: tibia prox e dist.
L.M.	14,6	Malformazione congenita	Femore sn dist: 15°varo,15°rotaz est, -4cm Tibia sn prox: 20°varo, rotaz ext 40°,-1cm	1 cora femore sn e 1 cora tibia sn prox, intervento di TTA con plastica rotulea
A.M	12,4	Malformazione congenita	Femore dx dist: 20° procurvato;20°rotaz ext;-6cm Tibia prox:15° valgo,10°procurvato;-3cm	2 cora: femore dist e tibia prox.
G.R	11,5	Ipocondroplasia	Tibia dx: 30° rotaz int,-7cm Tibia sn: 15° varo;40°rotaz int;-7cm	2 cora: tibia prox dx e sn
D.G.D	14.2	S. Ellis Van Creveld	Tibia dx prox: -4cm Tibia dx dist: 10° valgo Tibia sn prox: 7° valgo, 10°procurv. Tibia sn dist: 25° valgo,10°rotaz ext	4 cora: 2 tibia dx, 2 tibia sn
P.V	12,3	Malformazione congenita	Tibia prox: 30° valgo, 35° rotaz int.	1 cora tibia prox + osteotomia valgizzante femore dist con placca
C.A	11,3	M. Blount dx	Femore dist:10° valgo Tibia prox: 40° varo, 20° procurvato, 20° rotaz.int, -3cm	Correzione estemporanea valgo femore dist con FEA e 1cora tibia prox
P.G	13,3	Extratorsione tibiale bilaterale	Tibia destra:45° rotaz.ext.	Osteotomia varizzante femore; 1 cora tibia prox. + TTA post F.E
S.M	17,8	Rachitismo vit.D resistente	Femore dist sn: 17°valgo	1cora femore dist

Distraction time (DT) / Index (DI) (giorni - giorni/cm)	Maturation Time (MT) / Index (MI) (giorni - giorni/cm)	External Fix. Time (EFT) / Index (EFI) (giorni - giorni/cm)	Risultati	Score ASAMI B/F
DT = 31 gg	MT = 89 gg	EFT = 120 gg	Non deformità Non eterometria	B = Ottimo F = Ottimo
DT a dx = 30 gg DT a sn = 35 gg	MT = 177 gg MT = 172 gg	EFT = 207 gg dx e sn	Non deformità Non eterometria	B = Ottimo F = Ottimo
DT prox = 14 gg DT dist = 15 gg	MT = 138 gg MT = 137 gg	EFT = 152 gg	Stupor spe	B = Buono F = Scarso
DT = 48 gg DI = 12 gg/cm	MT = 352 gg MI = 88 gg/cm	EFT = 400 gg EFI = 100 gg/cm	Residuo equinismo e pronazione piede (allungamento achille e artodesi sottoastraglica e mediotarsica)	B = Buono F = Buono
DT = 41 gg DI = 10,25 gg/cm	MT = 227 gg MI = 56,75 gg/cm	EFT = 268 gg EFI = 67 gg/cm		
DT = 73 gg DI = 12,1 gg/cm	MT = 222 gg MI = 37 gg/cm	EFT = 295 gg EFI = 49,16 gg/cm	Dismetria 2cm	B = Scarso F = Buono
DT = 36 gg DI = 12 gg/cm	MT = 259 gg MI = 86,3 gg/cm	EFT = 295 EFI = 98,3 gg/cm		
DT = 98 gg DI = 14 gg/cm	MT = 244 gg MI = 34,85 gg/cm	EFT dx e sn = 342 gg EFI dx e sn = 48,85 gg/cm	Non deformità Non eterometria	B = Buono F = Ottimo
DT = 94 gg DI = 13,42 gg/cm	MT = 248 gg MI = 35,42 gg/cm			
DT = 56 gg DI = 14 gg/cm DT = 10 gg	MI = 63 gg/cm	EFT = 240 gg EFI = 60 gg/cm	Non deformità Non eterometria	B = Ottimo F = Ottimo
DT = 12 gg DT = 25 gg	MT = 313 gg MT = 300 gg	EFT = 325 gg		
DT = 49 gg	MT = 121 gg	EFT = 170 gg	Non deformità Non eterometria	B = Ottimo F = Ottimo
DT = 41 gg DI = 20,5 gg/cm	MT = 139 gg MI = 46,3 gg/cm	EFT = 180 gg EFI = 60 gg/cm	Non deformità Non eterometria	B = Discreto F = Ottimo
DT = 19 gg	MT = 163 gg	EFT = 182 gg	Non deformità Non eterometria	B = Ottimo F = Ottimo
DT = 17 gg	MT = 142 gg	EFT = 159 gg	Non deformità Non eterometria	B = Buono F = Ottimo

continua

Segue Tab. I

Paziente	Età	Diagnosi	Deformità	N. cora / trattamento
S.C	11,11	Malformazione congenita	Ginocchio sn: 15° valgismo Tibia prox sn: 15° rotaz.int, -4cm	Emiepifisiodesi mediale femore distale + 1 cora tibia prox
B.Y	12,11	Malformazione congenita bilat.	Tibia sn: 20° varo Tibia dx: 20° varo	1 cora tibia sn 1 cora tibia dx
B.G	14,11	Malformazione congenita	Tibia dx prox: 10° varo; 20° rotaz ext.	1 cora tibia prox dx
CAGLIARI	13,2	M. Ollier	Femore dist: 28°varo, 30° recurvato,-2.5cm Tibia prox: 14°valgo, 10° recurvato,-4cm. Tibia dist: 20° valgo,10°recurvato,-1cm	1 cora femore distale, 1 cora tibia prossimale 1 cora tibia distale
M.C	17	M. Ollier	Femore dist sn: 10° varo; -4cm Tibia prox: 10° varo, 20° rotaz int Tibia dist:10° varo, 5° recurvato	1 cora femore dist 1 cora tibia prox 1 cora tibia dist sn

Secondo l'ASAMI bone score abbiamo ottenuto 7 risultati ottimi, 7 buoni, 1 discreto, 1 scarso (per frattura rigenerata).

L'analisi dell'ASAMI function score ha rilevato: 13 risultati ottimi, 2 buoni, 0 discreti, 1 scarso (per paralisi sciatico popliteo esterno).

L'allungamento medio degli arti è stato pari a 4,3 cm (2-7 cm).

Il periodo medio di distrazione è stato di 42,3 giorni (15-98 gg); il periodo medio di maturazione è stato 178,6 giorni (89-352 gg); il periodo medio di mantenimento del fissatore è stato 243,2 giorni (120-400 gg).

Il calcolo degli indici di valutazione dell'osteogenesi mediante distrazione ha evidenziato: *Distraction Index* medio di 14,3 gg/cm (min. 10,5-max 20,5 gg/cm); *Maturation Index* medio di 57,9 gg/cm (min 37-max 88 gg/cm); *External Fixation Index* medio di 65,1 gg/cm (min 49,1-max 100 gg/cm).

Tra gli eventi avversi abbiamo riscontrato: 15 problemi (7 ipercorrezioni modificate in itinere, 2 sublussazioni del gi-

nocchio corrette con astine di supporto laterali, 1 rottura di un filo di Kirschner, 5 infezioni superficiali in corrispondenza dei trami di flesse risoltesi con antibiotico terapia per via orale); 6 ostacoli (1 pseudoartrosi a livello dell'osteotomia peroneale trattata con courettage, impianto di cellule staminali e apparecchio gessato, 2 lisi a livello di una flesse trattate con riposizionamento di una nuova vite, 1 frattura in corrispondenza della lisi trattata con riposizionamento di un nuovo montaggio prossimale, 1 frattura su rigenerato sintetizzata con placca e viti, 1 deviazione in equino del piede trattata con tenotomia percutanea del tendine d'Achille e montaggio di supporto al piede) e 1 complicanza vera (sindrome compartimentale trattata con fasciotomia e stupor del nervo sciatico popliteo esterno con ripresa solo parziale della funzionalità del piede).

Discussione

I pazienti da noi trattati con fissatore circolare esapodale presentavano delle caratteristiche molto eterogenee, in cui

Distraction time (DT)/ Index (DI) (giorni - giorni/cm)	Maturation Time (MT) / Index (MI) (giorni - giorni/cm)	External Fix. Time (EFT) / Index (EFI) (giorni - giorni/cm)	Risultati	Score ASAMI B/F
DT = 50 gg DI = 12,5 gg/cm	MT = 186 gg MI = 46,5 gg/cm	EFT = 236 gg EFI = 59,2 gg/cm	Non deformità Non eterometria	B = Buono F = Ottimo
DT = 14 gg	MT = 136 gg	EFT = 150 gg	Non deformità Non eterometria	B = Ottimo F = Ottimo
DT = 14 gg	MT = 136 gg			
DT = 21 gg	In consolidazione	In consolidazione	Non deformità Non eterometria	B = Buono F = Ottimo
DT = 60 gg DI = 24 gg/cm	MT = 120 MI = 48 gg/cm	EFT = 180 gg EFI = 72 gg/cm	Minima deformità residua Non eterometria	B = Buono F = Ottimo
DT = 60 gg DI = 15 gg/cm	MT = 150 gg MI = 37,5 gg/cm	EFT = 210 gg EFI = 52,5 gg/cm		
DT = 60 gg	MT = 150 gg	EFT = 210 gg		
DT = 51 gg DI = 12,75 gg/cm	In consolidazione	In consolidazione	Non deformità Non eterometria	B = Ottimo F = Ottimo
DT = 31 gg				
DT = 31 gg				

la deformità lungo i sei assi era la componente predominante, mentre la dismetria è sempre stata di entità modesta rispetto alla deformità stessa.

I dati da noi ottenuti calcolando gli indici per l'analisi dell'osteogenesi mediante distrazione sono, per lo più, in linea con ciò che finora la letteratura riporta.

Effettuando una distrazione pari ad 1 millimetro al giorno esiste una correlazione diretta tra allungamento e periodo di distrazione¹¹. I valori del *Distraction Index* da noi analizzati mostrano come tale correlazione diretta si mantenga costante per valori di DI compresi tra 10 e 14 giorni/cm, con un rapporto medio tra allungamento e DI pari a 0,35. Come anche in letteratura è riportato, abbiamo riscontrato una correlazione diretta tra il periodo di maturazione e l'allungamento ottenuto e un rapporto inversamente proporzionale tra allungamento e *Maturation Index*. Tale correlazione porta ad avere alti valori di MI per allungamenti di lieve entità.

Non abbiamo riscontrato differenze significative tra la maturazione del callo osseo femorale e tibiale. A tal propo-

sito, in letteratura i dati sono contrastanti. Alcuni autori riportano una più precoce maturazione femorale, altri tibiale^{11 13-15}.

Bisogna, ovviamente, considerare che tali indici vengono influenzati dal tipo di fissatore esterno utilizzato, dall'età del paziente e dalla patologia di base dello stesso.

Le correzioni effettuate in itinere, in alcuni pazienti, hanno portato delle modifiche sostanziali agli indici di callotassi. Abbiamo pertanto tenuto in considerazione tale fattore nel calcolo dei nostri dati.

Analizzando i risultati clinici ottenuti finora e riportati possiamo affermare che i fissatori esapodalici software-assistiti sono di grande ausilio per il trattamento delle deformità più complesse. I vantaggi principali sono la versatilità del sistema, la possibilità di effettuare un planning preoperatorio software assistito, prevedere ipo o ipercorrezioni, correggere in base all'apice della deformità o alla sede dell'osteotomia, effettuare correzioni "in itinere" estremamente precise.

Gli unici limiti, per l'utilizzo di questi fissatori, sono: la ne-

- tion: preliminary results for 36 cases. *Orthop Traumatol Surg Res* 2009;95:425-30.
- 3 Naqui SZ, H, Thiryayi W, Foster A, et al. *Correction of simple and complex pediatric deformities using the Taylor-Spatial Frame*. *J Pediatr Orthop* 2008;28:640-7.
 - 4 Lobst C. *Taylor spatial frame for deformity correction in children*. *Oper Tech Orthop* 2011;21:144-55.
 - 5 Matsubara H, Tsuchiya H, Sakurakichi K, et al. *Deformity correction and lengthening of lower legs with an external fixator*. *Int Orthop* 2006;30:550-4.
 - 6 Solomin L. *The Basic Principles of External Fixation Using the Ilizarov Device*. Milan: Springer 2005.
 - 7 Rozbruch SR, Ilizarov S. *Limb Lengthening and Reconstruction Surgery*. New York: Informa 2007.
 - 8 McCoy TH Jr, Kim HJ, Cross MB, et al. *Bone tumor reconstruction with the Ilizarov method*. *J Surg Oncol* 2013;107:343-52.
 - 9 Pasha IF, Shah QA, Qureshi MA, et al. *Complications of Ilizarov fixator in 105 cases*. *Annals of King Edwards Medical University* 2011;4:383-9.
 - 10 Kiran M, Jee R. *Bone transport in tibial gap non-union, a series of 25 cases*. *Open Journal of Orthopedics* 2012;2:144-9.
 - 11 Sakurakichi K, Tsuchiya H, Uehara K, et al. *The relationship between distraction length and treatment indices during distraction osteogenesis*. *J Orthop Sci* 2002;7:298-303.
 - 12 Paley D. *Problems, obstacles, and complications of limb lengthening by the Ilizarov technique*. *Clin Orthop Relat Res* 1990;250:81-104.
 - 13 De Bastiani G, Aldegheri R, Renzi-Brivio L, et al. *Limb lengthening by callus distraction (callo tassi)*. *J Pediatric Orthop* 1987;7:129-34.
 - 14 Fischgrund J, Paley D, Suter C. *Variables affecting time to bone healing during limb lengthening*. *Clin Orthop* 1994;301:31-7.
 - 15 Noonan KJ, Leyes M, Forriol F, et al. *Distraction osteogenesis of the lower extremity with use of monolateral external fixation*. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:793-806.
 - 16 Makhdom AM, Nayef L, Tabrizian M, et al. *The potential roles of nanobiomaterials in distraction osteogenesis*. *Nanomedicine* 2015;11:1-18.



Umberto Tarantino (foto)
Lorenzo Romano
Eleonora Piccirilli

Dipartimento di Ortopedia
e Traumatologia, Università Tor Vergata,
Fondazione Policlinico Tor Vergata

Il dolore osteoarticolare: appropriatezza prescrittiva durante la degenza e alla dimissione

*Osteoarticular pain: proper prescription at discharge
and hospital stay*

Riassunto

Il diritto alla terapia del dolore affronta continuamente uno scenario culturale acerbo ma in crescita. Un'appropriatezza terapia antalgica è guidata dalla conoscenza del dolore, dallo status generale del paziente e dalle proprietà dei farmaci analgesici. Il medico deve personalizzare la terapia per ciascun paziente secondo il grado del dolore e le comorbidità, attraverso la conoscenza delle singole molecole e delle caratteristiche della popolazione.

Parole chiave: dolore osteoarticolare, analgesici, management terapeutico, sicurezza dei farmaci

Summary

The right to pain relief faces a cultural background still immature but in continuous growth. Proper therapy is managed by the knowledge of the pain, the patient's general status and properties of the analgesics. The physician should customize therapy for each patient according to the degree of pain and comorbidities, through the knowledge of the individual molecules and the characteristics of the population.

Key words: osteoarticular pain, analgesics, therapeutic management, drug safety

Premessa

L'innovazione culturale introdotta dalla Legge 15 marzo 2010 n. 38, "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative ed alla terapia del dolore", ha portato numerose novità, come ad esempio la prescrizione degli oppiacei con una semplice ricetta, l'obbligo di misurare il dolore e nuove linee guida, le quali però necessitano di una corretta interpretazione nelle diverse specialistiche e di una eventuale revisione alla luce dei nuovi dati. In campo ortopedico, la prescrizione di una terapia antalgica deve esaminare numerosi fattori che, di seguito, saranno analizzati in dettaglio per comprendere le novità scoperte e le difficoltà incontrate con la diffusione degli oppiacei.

Contesto

Per un'appropriatezza prescrizione della terapia è necessario caratterizzare il dolore nei suoi numerosi aspetti e, a tale proposito, è stato elaborato e perfezionato un metodo diagnostico. Questo consente di "tipizzare il dolore non oncologico" ¹.

Indirizzo per la corrispondenza:

Umberto Tarantino

Dipartimento di Ortopedia
e Traumatologia, Università Tor Vergata
Fondazione Policlinico Tor Vergata
viale Oxford 81, 00133 Roma

Tel. +39 06 20903465

Fax +39 06 20903465

E-mail: umberto.tarantino@uniroma2.it

Il medico attraverso la visita ambulatoriale può definire il "pain generator", secondo il metodo per tipizzare il dolore non oncologico ¹, valutando l'integrità della sensibilità periferica, la soglia algica, la regione colpita e le zone di allodinia. La non integrità delle fibre periferiche depone per un dolore neuropatico; contrariamente il dolore nocicettivo, definito da integrità delle fibre periferiche, deve essere esaminato in base alla soglia algica: il tipo infiammatorio è caratterizzato da un abbassamento della soglia algica, mentre una soglia normale può indicare l'assenza di processi flogistici.

Nel dolore nocicettivo di tipo infiammatorio è indicata e motivata la scelta dell'utilizzo di FANS e Coxib; contrariamente, per il dolore nocicettivo di tipo meccanico-strutturale è necessario orientarsi verso farmaci antalgici agenti a livello sinaptico, in qualità di "modulatori della trasmissione dolorifica": paracetamolo e oppiacei, singolarmente o associati (Fig. 1) ¹.

In un recente passato si consigliava una scelta farmacologica empirica, ovvero "per tentativi", mentre oggi, grazie agli strumenti di lavoro forniti, è necessario adoperare scelte ragionate, che devono tenere conto del tipo di dolore, dell'intensità misurabile attraverso la scala proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (o altre

scale) e infine delle caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche degli antidolorifici. Non si può prescindere, inoltre, dalla disamina delle condizioni generali del paziente, in particolare dalla politerapia cui l'individuo è spesso sottoposto, le comorbidità e la fragilità dell'anziano, dei quali si deve tener conto nel prescrivere un'appropriata ed efficace terapia antalgica.

Trattamenti farmacologici

I farmaci a disposizione sono divisi in tre categorie (Fig. 2):

- analgesici di prima scelta, dei quali fa parte il paracetamolo;
- oppioidi deboli come la codeina, il tramadolo e loro formulazioni in associazione al paracetamolo;
- oppioidi forti come la morfina e l'oxicodone.

Infine, possiamo annoverare la categoria degli analgesici adiuvanti nella quale rientrano i farmaci antidepressivi e antiepilettici.

Regole indispensabili da seguire per una corretta terapia farmacologica nel dolore, cronico o protratto, sono rappresentate dalla ricerca di un dosaggio adeguato, una corretta titolazione e una somministrazione periodica con un rafforzamento mirato, al bisogno, a prevenire l'ansia anticipatoria, causata dalla paura del dolore.

Il medico non deve far soffrire il paziente e questo obiettivo si può ottenere solo prevenendo il dolore. Una somministrazione al solo bisogno richiede dosi maggiori con efficacia ridotta, mentre somministrazioni preventive e continue hanno numerosi vantaggi come un dosaggio minore, eliminazione dell'ansia e maggiore efficacia terapeutica con benessere del paziente.

L'OMS nel 1996 aveva proposto una scala di valutazione del dolore in prima istanza di tipo oncologico e successivamente adottata anche come linea guida per il trattamento del dolore muscoloscheletrico, secondo una scala analogica visiva VAS, su tre livelli, dove ad ognuno è assegnata una specifica categoria di antidolorifici (Fig. 3):

- dolore lieve (VAS da 1-4): è suggerito trattamento con FANS o paracetamolo ± adiuvanti;
- dolore di grado lieve-moderato (VAS da 5-6): è suggerito trattamento con oppioidi deboli ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti;
- dolore grave o da moderato a grave (VAS da 7-10): è suggerito trattamento con oppioidi forti ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti ².

La scala fornisce una strategia per alleviare il dolore mediante l'utilizzo di farmaci con crescente potenza analgesica in base all'intensità del dolore riferita dal paziente; a essi si possono aggiungere i farmaci adiuvanti che comprendono sostanze in grado di migliorare l'analgesia o con-



Figura 1. Flow-chart diagnostica per la discriminazione del dolore flogistico ed indicazione al trattamento.

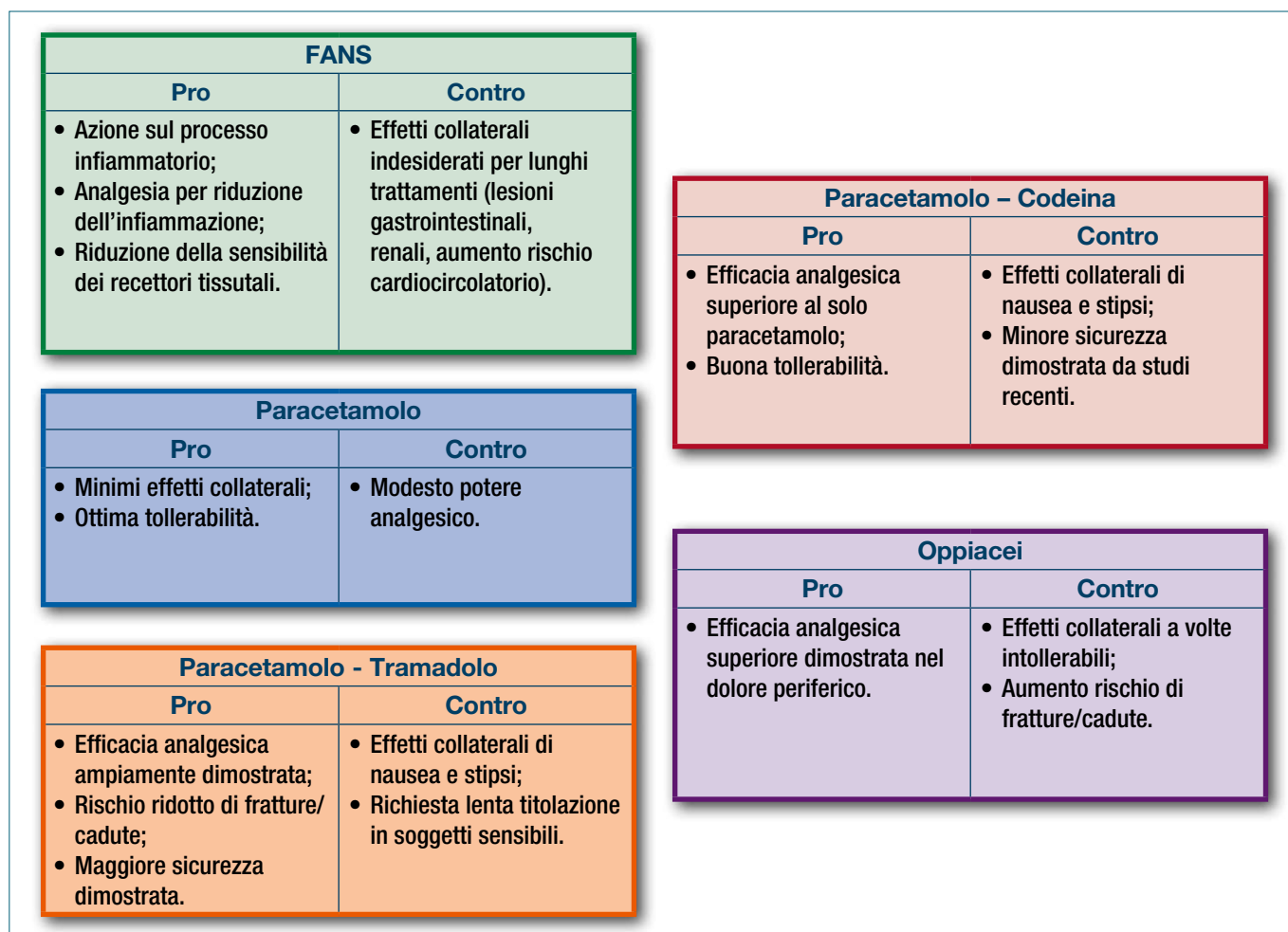


Figura 2. Tabelle riassuntive delle principali caratteristiche dei farmaci analgesici.

trollare gli effetti collaterali; questi possono essere utilizzati a ogni step per migliorare la sintomatologia complessiva. I FANS non selettivi, identificati con la categoria dei farmaci antinfiammatori non steroidei, esprimono la loro azione attraverso il blocco dell'enzima ciclossigenasi (COX-1 e COX-2), che catalizza la produzione di prostaglandine, noti mediatori dell'eccitabilità dei nocicettori periferici. Da ciò deriva la loro utilità soprattutto negli stati che si accompagnano a forte produzione di prostaglandine come le affezioni del tessuto osseo e il dolore su base infiammatoria. L'efficacia dei FANS è limitata da un effetto "tetto" (*ceiling*) per cui raggiunta una dose massima, al di là della quale possono aumentare solo gli effetti collaterali ma non quelli analgesici, bisogna evitare la somministrazione contemporanea di più tipi di FANS. Questi infatti, possedendo il medesimo meccanismo d'azione, sommerebbero i loro effetti collaterali. Il tutto giustifica l'utilizzo dei FANS da soli, che si dimostrano utili nel controllare solo il dolore di inten-

sità da lieve a moderata o per dolore infiammatorio severo in associazione a oppioidi.

Gli effetti collaterali dei FANS non sono trascurabili dato che, a causa della loro bassa tollerabilità gastrica, sono controindicati alla presenza di ulcera gastroduodenale; sono inoltre da evitare in caso di insufficienza renale, a causa di una riduzione della perfusione dose-dipendente (specie indometacina), di scompenso cardiaco, dato il possibile aggravamento, di rischi cardiovascolari e di trattamento con terapia anticoagulante o antiaggregante. Inoltre possono spiazzare anticoagulanti orali, antidiabetici orali e antiepilettici dall'albumina. A fronte di tutto ciò, sono numerose le controindicazioni e i fattori da tenere in considerazione prima della prescrizione di questa categoria farmacologica¹⁻³.

Il paracetamolo possiede spiccate proprietà antipiretiche e antalgiche ed è prescritto, con ottimi risultati, per il controllo del dolore acuto e cronico di grado lieve (con una

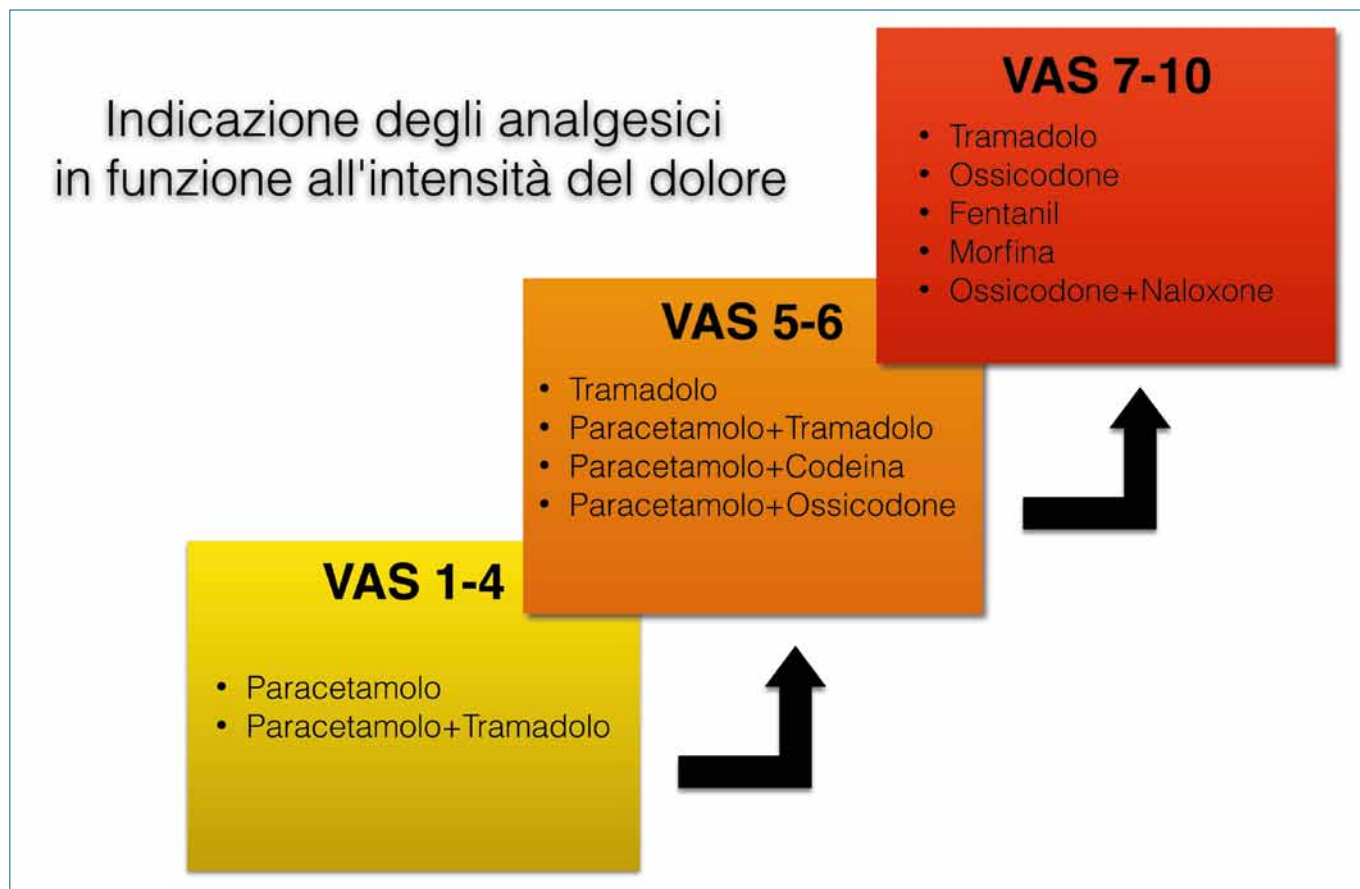


Figura 3. Rappresentazione schematica della VAS (scala visiva analogica del dolore) con le principali classi di analgesici indicati in funzione all'intensità del dolore.

finestra terapeutica di 4 grammi giornalieri) e non presenta le controindicazioni e le interazioni dei farmaci della sua stessa categoria. Inoltre può essere utilizzato singolarmente o associato a oppioidi deboli e forti secondo le linee guida. Il suo profilo di efficacia e tollerabilità è tale da averlo reso una delle molecole più utilizzate tra quelle della sua classe. L'unica precauzione che il medico deve adottare è legata alla sua tossicità epatica dose dipendente, solo però in soggetti predisposti o affetti da epatopatia ¹⁻³.

I Coxib o FANS COX-2 selettivi sono indicati per l'artrosi e nei reumatismi e rispetto ai non selettivi hanno una minore gastrolesività nonostante abbiano dimostrato un incremento di eventi avversi cardiocircolatori, specie a carico del miocardio, motivo che ha condotto al ritiro del Rofecoxib® nel 2004. Tra il 1999-2000 l'uscita di questa nuova categoria di farmaci sul mercato era stata molto apprezzata, fino al ritiro nel 2004 a causa dei gravi effetti avversi cardiovascolari che hanno segnato l'incremento prescrittivo di oppiacei deboli e paracetamolo, ritenuti più sicuri ^{1 3 4}.

Gli oppioidi differiscono fondamentalmente dai FANS in quanto non presentano un "effetto tetto", così che è possibile aumentare l'effetto analgesico con l'aumento del dosaggio. L'unico limite è rappresentato dall'insorgenza di effetti collaterali non dominabili. Dato che l'efficacia analgesica è variabile tra gli individui e non è correlata alla concentrazione del farmaco nel sangue, non esistono dosaggi standardizzati ma la dose deve essere studiata per ogni singolo paziente, specie quando la prescrizione deve avvenire per il trattamento di malattie croniche o di dolori prolungati e non in post operatorio. In particolare negli oppioidi forti la ricerca della dose efficace deve essere effettuata con aumenti graduali del 30-50% fino a ottenere un'analgesia soddisfacente ^{1 3}.

Gli oppioidi deboli sostituiscono i FANS in caso di controindicazione all'uso di questi ultimi o si associano a essi in caso di inefficacia (passaggio al secondo scalino). Tra i deboli, oltre la codeina, è disponibile il tramadolo; questo farmaco in varie formulazioni, derubricato quale oppioide, è una valida alternativa. Gli effetti indesiderati osservati in

più del 10% dei pazienti durante gli studi clinici effettuati con tramadolo/paracetamolo sono stati nausea, vertigini e sonnolenza². Altri eventi avversi comuni, con un'incidenza compresa tra l'1% e il 10%, sono stati cefalea e tremori, confusione, alterazioni dell'umore, disturbi del sonno, disturbi gastrointestinali, sudorazione e prurito. Negli studi comparativi effettuati nel trattamento del dolore acuto post-operatorio, l'associazione tramadolo/paracetamolo è stata meglio tollerata dell'associazione codeina/paracetamolo per quanto riguarda la stitichezza e il vomito^{5,6}. In uno studio realizzato su volontari sani (n = 24) trattati con una singola dose di tramadolo/paracetamolo (37,5 mg/325 mg) e codeina/paracetamolo (30 mg/500 mg), è emersa una differenza a favore dell'associazione tramadolo/paracetamolo per quanto concerne il tempo di reazione a stimoli visivi e la comparsa di sonnolenza⁷.

Gli oppioidi forti sostituiscono quelli deboli in caso di inefficacia. A differenza dei farmaci precedenti il loro dosaggio può essere aumentato notevolmente, in quanto non presentano "effetto tetto" e dosi massime; risultano quindi efficaci anche per dolori molto intensi.

Gli effetti collaterali frequenti (stipsi, nausea, sonnolenza, vomito) non sono particolarmente preoccupanti e spesso diminuiscono dopo i primi giorni, mentre la depressione respiratoria, di per sé temibile, non si verifica se gli aumenti di dosaggio vengono condotti gradualmente, in base alla risposta individuale, e se vengono esclusi pazienti con patologie cardiorespiratorie^{1,3}.

Il fenomeno della tossicodipendenza rappresenta un evento temuto, che, per lungo tempo, ha posto sotto una cattiva luce questi farmaci, ma l'evidenza della rara insorgenza della dipendenza in alcuni individui ne ha permesso una rivalutazione. Lo sviluppo di tossicodipendenza è stato dimostrato in relazione allo stato psicologico di chi ne abusa ed è noto che la titolazione associata all'assunzione di farmaci adiuvanti ne riduce ulteriormente l'incidenza. La possibile insorgenza di sindrome da astinenza impone che la sospensione del farmaco, quando se ne voglia interrompere l'assunzione, avvenga gradualmente¹.

Tra gli oppioidi forti disponibili in Italia troviamo la morfina, che viene considerata il farmaco di prima scelta in questa categoria, il fentanyl, che per la sua elevata liposolubilità viene impiegato sotto forma di cerotto a cessione transdermica o in spray nasali ad azione rapidissima, la buprenorfina, l'ossicodone, l'idromorfone e il tapentadolo.

Considerazioni nel dolore osteoarticolare

l'OMS ha replicato le linee guida terapeutiche per il dolore oncologico anche per il dolore osteoarticolare¹. In realtà in

campo ortopedico e di medicina generale, data la prevalenza e l'incidenza elevata di patologie come l'artrosi, l'osteoporosi e le fratture, si deve tenere conto di altri fattori specifici e non solo delle linee guida proposte.

L'utilizzo crescente degli oppioidi negli anziani per il trattamento dei dolori osteoarticolari rappresenta un punto di attenzione, specialmente dopo l'uscita nel 2007 delle raccomandazioni dell'*American Heart Association*, che hanno identificato "l'uso a breve termine degli analgesici narcotici come il primo passaggio nella gestione del dolore"⁸. Le linee guida revisionate dall'*American Geriatrics Society* per la gestione del dolore persistente nell'anziano raccomandano di "prendere raramente in considerazione i FANS non selettivi e gli inibitori selettivi della COX-2 con cautela, in persone altamente selezionate; viceversa raccomandano di prendere in considerazione la terapia con oppioidi in tutte le persone con dolore da moderato a grave"⁹.

Queste revisioni hanno affrontato solo i timori relativi alle complicanze cardiovascolari correlate ai farmaci antinfiammatori. Inoltre studi successivi sulla sicurezza e la comparazione tra i farmaci antidolorifici hanno evidenziato che i soggetti che assumono analgesici oppioidi presentano più complicanze cardiovascolari e fratture rispetto ai soggetti comparabili che assumono FANS o inibitori selettivi della COX-2¹⁰. I FANS si sono dimostrati più sicuri degli oppioidi in molti aspetti, dato che gli utilizzatori di analgesici narcotici hanno presentato un rischio moderato già dall'inizio del trattamento ed entro un anno i numeri necessari da trattare per ottenere un effetto avverso negli utilizzatori di oppioidi si sono dimostrati bassi ovvero clinicamente rilevabili¹⁰.

La sicurezza degli oppioidi nel paziente anziano deve essere valutata sulla base del rischio cardiovascolare, del sanguinamento gastrointestinale e del rischio di frattura.

Le cadute sono infatti comuni negli anziani: il 30% dei soggetti di età pari o superiore ai 65 anni e il 50% di quelli di età pari o superiore a 80 anni cade almeno una volta all'anno¹¹ e le conseguenze di una caduta possono essere devastanti: si va dalla perdita di funzionalità, nel 50% dei casi, fino alla morte in seguito alla frattura di femore¹². Negli ultimi 10 anni, dopo l'introduzione della Legge n. 38, le abitudini prescrittive dei medici hanno subito un notevole cambiamento, specie per i pazienti affetti da osteoartrosi: l'aumento dell'utilizzo degli oppioidi è salito al 40%¹³. In seguito alle raccomandazioni sopra riportate, senza avere un quadro informativo completo, si è assistito a un incremento dell'incidenza di cadute/fratture nella popolazione trattata con analgesici narcotici. Uno studio ha evidenziato, infatti, che gli oppioidi, tra i pazienti affetti da osteoartrosi, presentavano un rischio relativo pari a OR 3,3 per cadute/ fratture, rispetto ai trattati con i COXIB e

un rischio relativo pari a OR di 4,1 rispetto al gruppo nel quale erano utilizzati i FANS non selettivi¹³.

L'analisi sulla sicurezza comparata degli oppioidi nel trattamento del dolore non neoplastico ha permesso di evidenziare che l'uso di questa categoria di farmaci è associato a un aumento del rischio relativo di molti eventi avversi, ma soprattutto che varia in base alla molecola, al tempo di somministrazione e al dosaggio¹⁴. Questo indica che la scelta non deve essere solo compiuta in base alla categoria ma anche in relazione allo specifico farmaco; ad esempio la codeina e l'ossicodone hanno dimostrato una maggior mortalità per eventi cardiovascolari rispetto agli altri analgesici narcotici, mentre il tramadolo e propossifene hanno dimostrato un rischio di frattura significativamente ridotto rispetto all'idrocodone: un dato nuovo¹⁴ rispetto agli studi precedenti nei quali era dimostrato solo un maggior rischio di fratture tra gli utilizzatori di oppioidi contro i non utilizzatori¹⁵. L'associazione tra prescrizioni di analgesici narcotici, cadute e fratture può rispecchiare i noti effetti sul sistema nervoso combinati all'età e all'osteoporosi. I giovani presentano un rischio minore di lesioni dovute a cadute e fratture rispetto agli anziani a causa della maggiore massa muscolare, del migliore equilibrio e della minore osteopenia.

L'aumentato rischio fratturativo nei soggetti nei quali è prescritta una terapia con oppioidi oltre i tre mesi si esplica attraverso due meccanismi: il primo si riconduce all'attività ipnotica e obnubilante di questi farmaci sul sistema nervoso centrale¹⁶. Il secondo è legato a una capacità degli oppioidi di aumentare il rilascio di prolattina, la quale agisce nell'uomo riducendo i livelli di LH e di conseguenza di testosterone prodotto a livello centrale e nei testicoli; nella donna, il rilascio di prolattina provoca un calo degli ormoni sessuali maschili ma soprattutto degli estrogeni. Si assiste, quindi, a uno stato generale di ipogonadismo¹⁷, un fattore collaterale importante nel trattamento cronico che predispone allo sviluppo di rischi cardiovascolari, calo della libido e infertilità. Inoltre, nello specifico dell'area ortopedica, l'ipogonadismo si riflette sul tessuto osseo e si assiste a un aumento del rischio di sviluppare l'osteoporosi. Uno studio condotto in vivo su ratti adulti, con lo scopo di valutare la capacità degli oppioidi di sviluppare osteoporosi, ha evidenziato che il tramadolo, rispetto alla morfina e il fentanyl, agisce in misura molto ridotta sullo sviluppo dell'osteoporosi¹⁸. Questo dato incoraggiante, da confermare attraverso studi clinici, permette di individuare il tramadolo, singolo o associato al paracetamolo, come farmaco di scelta nel trattamento del dolore nei pazienti affetti da osteoporosi o con controindicazione al trattamento con i FANS rispetto agli altri oppioidi.

Per i FANS, se non controindicati, le analisi di coorte supportano una sicurezza maggiore rispetto agli altri analgesi-

ci. Si assiste, ancora oggi, a un acceso dibattito sul ruolo svolto dai FANS sull'osteoriparazione. La letteratura degli ultimi 40 anni ha spesso riportato studi con dati contraddittori fra loro sull'effetto negativo dei FANS sull'osteoriparazione o sulla loro totale indifferenza. L'osteoblasto in seguito a una frattura o in fase di crescita ossea esprime numerosi geni tra i quali è presente la via metabolica COX-mediata con la secrezione di prostaglandine, un dato a favore sul ruolo negativo di questi farmaci. Tuttavia, i modelli animali, a volte non adattabili all'uomo, non permettono di ritenere nulla l'ipotesi contraria¹⁹. Uno degli autori che ha condotto una metanalisi sui lavori presenti fino a oggi in letteratura sostiene che l'utilizzo dei FANS deve essere evitato laddove sono presenti già altri fattori inibenti la rigenerazione ossea come il fumo, la menopausa, l'ipogonadismo e la terapia corticosteroidica; sostiene, in aggiunta, che la durata del trattamento deve essere il più breve possibile e al minimo dosaggio efficace per il controllo dei sintomi^{20 21}. Un effetto analgesico si ottiene in genere in una settimana, mentre per un effetto antinfiammatorio completo (anche dal punto di vista clinico) servono spesso anche tre settimane. Se trascorso questo tempo non vi sono risultati, è bene tentare con un altro farmaco. Il ruolo positivo dell'infiammazione a riguardo del *fracture healing* è noto in campo ortopedico, motivo per il quale quando possibile si preferisce adoperare delle riduzioni e sintesi chiuse per favorire il naturale processo derivante dall'ematoma e dall'infiammazione. Il beneficio analgesico nell'utilizzo dei FANS, oltre alla capacità antinfiammatoria in patologie acute a substrato flogistico, è indubbio nei pazienti traumatizzati, ma l'utilizzo come già sottolineato deve essere prescritto per il minor tempo possibile, compatibilmente con la sofferenza dei pazienti.

La prescrizione affrontata nella fase di dimissione del paziente, dopo aver compiuto una terapia post-operatoria per il controllo del dolore in relazione al tipo d'intervento, deve tenere conto dei numerosi fattori sopra elencati. Il paracetamolo si è dimostrato un valido alleato nel controllo del dolore senza flogosi in dimissione con una somministrazione di 1 grammo ogni 8 ore, capace di prevenire il dolore e di evitare l'ansia anticipatoria che spesso esacerba la sintomatologia dolorosa¹⁻³. Laddove la sintomatologia algica in dimissione superi il grado lieve, questa deve essere affrontata con la scelta degli oppioidi deboli associati al paracetamolo per evitare la sofferenza, inutile, del paziente, tenendo conto nella prescrizione di quanto trattato precedentemente.

Conclusioni

l'indicazione al trattamento del dolore rappresenta l'atto attraverso cui il medico, prendendo coscienza delle ne-

cessità del paziente e oggi della legislatura, pone rimedio alle sofferenze spesso causa di un ritiro sociale e di una disabilità. La paura nel somministrare terapie, per anni ritenute pericolose, è oggi ingiustificata alla luce dell'esperienza acquisita. Per un'appropriata prescrizione è necessario riconoscere il tipo di dolore, conoscere i farmaci, la storia e la condizione clinica generale del paziente, così da poter scegliere razionalmente un'adeguata terapia personalizzata sulla base delle necessità del singolo individuo. I FANS, laddove siano indicati senza rischi per l'individuo, rappresentano una scelta indispensabile, dato il grande potere farmacologico che manifestano nel trattamento sintomatico e risolutivo delle condizioni infiammatorie.

La ricollocazione in diversa tabella dei farmaci analgesici oppiacei per la terapia del dolore consente di utilizzare la ricetta ordinaria, anziché quella del ricettario "a ricalco", e rappresenta una semplificazione all'accesso di questa categoria di farmaci, dei quali i medici devono fare uso per il trattamento del dolore lieve-moderato (oppioidi deboli), severo (oppioidi forti) dato l'inconcepibile status di sofferenza dei pazienti. Infine, il tramadolo rappresenta una molecola più sicura in termini di rischio di fratture, elemento che deve essere tenuto in grande considerazione dato l'incremento della prescrizione di oppioidi deboli nella popolazione anziana.

Bibliografia

- 1 Fanelli G, Ventriglia G (eds). *Il dolore cronico in medicina generale*. Ministero della Salute 2013.
- 2 World Health Organization. *WHO Normative guidelines on pain management*. Ginevra, Svizzera: WHO 2007.
- 3 Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic & Clinical Pharmacology*. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies 2009.
- 4 Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. *Adenomatous polyp prevention on viox (APPROVe) trial investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial*. N Engl J Med 2005;352:1092-102.
- 5 Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, et al. *Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain*. Am J Surg 2004;187:521-7.
- 6 Bourne MH, Rosenthal NR, Xiang J, et al. *Tramadol/acetaminophen tablets in the treatment of postsurgical orthopaedic pain*. Am J Orthop 2005;34:592-7.
- 7 Pickering G, Estrade M, Dubray C. *Comparative trial of tramadol/paracetamol and codeine/paracetamol combination tablets on the vigilance of healthy volunteers*. Fundam Clin Pharmacol 2005;19:707-11.
- 8 Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. *Use of non-steroidal antiinflammatory drugs. An update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation 2007;115:1634-42.
- 9 American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. *Management of persistent pain in older persons*. J Am Geriatr Soc 2009;57:1-20.
- 10 Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, et al. *The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis*. Arch Intern Med 2010;170:1968-78.
- 11 Sterling DA, O'Connor JA, Bonadies J. *Geriatric falls: Injury severity is high and disproportionate to mechanism*. J Trauma 2001;50:116-19.
- 12 Tinetti ME, Williams CS. *Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home*. N Engl J Med 1997;337:1279-84.
- 13 Rolita L, Spegman A, Tang X, et al. *Greater number of narcotic analgesic prescriptions for osteoarthritis is associated with falls and fractures in elderly adults*. JASG 2013;61:335-40.
- 14 Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, et al. *The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults*. Arch Intern Med 2010;170:1979-86.
- 15 Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. *Fracture risk associated with the use of morphine and opiates*. J Intern Med 2006;260:76-87.
- 16 Ensrud KE, Blackwell TL, Mangione CM, et al; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Central nervous system-active medications and risk for falls in older women*. J Am Geriatr Soc 2002;50:1629-37.
- 17 Daniell HW. *Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids*. J Pain 2002;3:377-84.
- 18 Boshra V. *Evaluation of osteoporosis risk associated with chronic use of morphine, fentanyl and tramadol in adult female rats*. Current Drug Safety 2011;6:159-63.
- 19 Díaz-Rodríguez L, García-Martínez O, De Luna-Bertos E, et al. *Effect of ibuprofen on proliferation, differentiation, antigenic expression, and phagocytic capacity of osteoblasts*. J Bone Miner Metab 2012;30:554-60.
- 20 Pountos I, Georgouli T, Calori GM, et al. *Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect bone healing? A critical analysis*. Scientific-World Journal 2012;2012:606404.
- 21 Kurmis AP, Kurmis TP, O'Brien JX, et al. *The effect of non-steroidal anti-inflammatory drug administration on acute phase fracture-healing: a review*. J Bone Joint Surg Am 2012;94:815-23.



Giorgio Maria Calori * (foto)
Massimiliano Colombo
Miguel Buccì
Piero Fadigati
Simone Mazzola
Carlo Francesco Minoli
Tazio Talamonti
Emilio Mazza

* *Presidente European Society of Tissue Regeneration in Orthopaedics and Traumatology*
COR, Istituto Ortopedico G. Pini,
Università degli Studi di Milano

Indirizzo per la corrispondenza:

Giorgio Maria Calori
Reperto di Chirurgia Ortopedica
Riparativa, Istituto Ortopedico G. Pini,
Università degli Studi di Milano
p.za Cardinal Ferrari 1, 20122 Milano
Tel. + 39 02 58296904
Fax + 39 02 58296905
E-mail: gmc@studiodicalori.it

“What’s new” nelle biotecnologie per il trattamento della pseudoartrosi

*What's new about biotechnologies in the treatment
of non unions*

Parole chiave: pseudoartrosi, difetti ossei, fattori di crescita, cellule mesenchimali, scaffold, sostituti ossei, innesto osseo autologo, BMP, politerapia, camera biologica

Key words: non union, bone defects, growth factors, mesenchymal cells, scaffold, bone substitutes, autologous bone graft, BMP, polytherapy, biological chamber

Introduzione

Scopo di questo “update” è di presentare le ultime innovazioni biotecnologiche nel campo dell'Ortopedia e della Traumatologia finalizzate al trattamento delle pseudoartrosi. Le nostre conoscenze circa gli specifici eventi molecolari alla base della guarigione ossea sono rapidamente cresciute negli ultimi anni. Il concetto a “diamante”¹ ci ha chiarito che il processo di rigenerazione ossea ha bisogno di alcuni elementi indispensabili: un ambiente meccanico stabile (osteosintesi), le cellule (osteogenesi), i fattori di crescita (GF - osteoinduzione), gli scaffold (osteoconduzione) e ultimo ma non meno importante, la vascolarizzazione, che è stata inclusa con l'introduzione del concetto del “pentagono”². Abbiamo esaminato tutti gli agenti coadiuvanti che possono essere usati al giorno d'oggi a sostegno della rigenerazione ossea: proteine umane ricombinanti, diversi tipi di scaffold, la matrice ossea demineralizzata (DBM), il plasma arricchito di piastrine (PRP) e il trapianto autologo di cellule mesenchimali stromali (MSC). Essi possono essere usati da soli (monoterapia) o in associazione tra loro. Questa nuova strategia di trattamento, detta politerapia³⁻⁵, richiede un ambiente specifico che noi chiamiamo la “Camera Biologica”⁶. L'utilizzo della medicina rigenerativa nella riparazione dell'osso sembra dare i risultati migliori ma, nel tentativo di evitare sprechi economici, è importante avere un algoritmo di trattamento in base al tipo di pseudoartrosi o perdita di sostanza, in relazione alla sede anatomica interessata.

Secondo vari studi in letteratura si stima che dal 5 al 10% delle fratture siano associate a guarigione compromessa, da ritardo di saldatura o da pseudoartrosi^{7,8}. Oggi sono disponibili numerose soluzioni alternative all'utilizzo di un innesto osseo autologo (ABG), anche se questo rimane ancora un “gold standard” come opzione di trattamento. Ciò è dovuto al fatto che molti medici esperti abbiano spostato il loro approccio da un concetto di medicina riparativa ad un concetto di medicina rigenerativa. Anche se trattamenti standard come osteogenesi distrazionale, ABG, trapianto di fibula vascolarizzata e altri restano comunque buone opzioni, possono essere superati da una più ampia visione di trattamento del paziente e il concetto “Diamante/ Pentagono” è la massima espressione di questo cambiamento radicale^{1,2}.

Il primo passo per pianificare un corretto trattamento di pseudoartrosi e perdite di sostanza ossee è quello di impostarne una definizione ed una corretta classificazione che possano aiutare i chirurghi nella scelta della tecnica chirurgica e nello scegliere se e quali biotecnologie applicare.

Definizione e classificazione

Si può definire pseudoartrosi una frattura che non raggiunge la guarigione in 9 mesi dal primo trattamento o di una situazione patologica in cui non si può raggiungere l'unione ossea senza un corretto stimolo esterno. La perdita ossea può essere causata da un'ampia resezione a livello del sito chirurgico di una pseudoartrosi, dall'asportazione di una massa tumorale, dal debridement di tessuto settico o a causa del trauma stesso ⁹.

Numerose classificazioni di pseudoartrosi sono state proposte nel corso degli anni, ma quella maggiormente considerata attualmente nell'approccio scientifico è la classificazione di Weber-Cech che definisce le pseudoartrosi in rapporto alla reazione ossea in seguito al trattamento, che può essere suddivisa in: atrofica, oligotrofica e ipertrofica ¹⁰. Il suo limite è di valutare solo l'aspetto radiografico della lesione, senza considerare tutte le caratteristiche ambientali e biologiche dei diversi pazienti, informazioni fondamentali per il chirurgo al fine di decidere un corretto trattamento.

La strategia terapeutica non può non considerare i vari fattori di rischio presenti in ogni situazione e legati essenzialmente alle condizioni del paziente. Essi possono essere suddivisi in fattori generali, quali: sesso, età, dieta, diabete, osteoporosi, fumo, alcool e terapia con FANS o cortisonici; o fattori di rischio locali quali le caratteristiche della frattura, il tipo di frattura, l'esposizione, l'infezione e la presenza di fratture multiple ⁷.

Per tutti questi motivi abbiamo proposto un nuovo sistema di classificazione: il *Non Union Scoring System* (NUSS), che tiene in considerazione tutte queste variabili fornendo un punteggio finale da 0 a 100 punti.

Il vero vantaggio del NUSS è che ha permesso al chirurgo di omogeneizzare diversi tipi di pseudoartrosi utilizzando un sistema di valutazione che stabilisce un punteggio numerico al fine di guidare il chirurgo verso l'opzione di trattamento più corretta. Il punteggio consente inoltre di identificare 4 gruppi di trattamento a complessità crescente.

- 1° gruppo con punteggio 0/25, costituisce un problema di tipo prevalentemente meccanico; il trattamento indicato è necessariamente la stabilizzazione del focolaio, ottimizzando ovvero modificando il sistema di osteosintesi.
- 2° gruppo con punteggio 26/50, costituisce un problema di tipo sia biologico che meccanico; il trattamento richiede correzione della sintesi e stimolazione biologica del focolaio, ottenuta con l'ausilio di mezzi fisici (campi magnetici elettro-pulsati – CEMP, onde d'urto extracorporee – ESWT).
- 3° gruppo con punteggio 51/75. È un problema complesso caratterizzato da estrema gravità sia delle condizioni biologiche che meccaniche. È quasi sempre ri-

chiesta la resezione del focolaio e quindi presente una perdita di sostanza ossea che deve essere ripristinata. È questo l'ambito che trova maggiore indicazione per le biotecnologie.

- 4° gruppo con punteggio 76/100. Sono pseudoartrosi di tale gravità da essere assimilate ad un problema pressoché irrisolvibile e che pertanto possono richiedere una amputazione artuale primaria o il sacrificio (artrodesi o protesi) del segmento interessato ¹¹.

La medicina rigenerativa viene applicata nella maggior parte di casi nel terzo gruppo, in cui è spesso presente un difetto osseo critico e dove l'ingegneria tissutale e le biotecnologie possono trovare le più ampie applicazioni.

Ingegneria tissutale e politerapia

Il Concetto di Diamante rappresenta un quadro di quali parametri e quali co-fattori un medico deve contemplare per l'ottimizzazione del processo di riparazione ossea ¹. L'ingegneria tissutale ci fornisce numerosi agenti per rispettare tale concetto, quali scaffold (allogenici, xenogenici, matrice ossea demineralizzata, sostituti ossei sintetici), cellule mesenchimali stromali autologhe e fattori di crescita (rh-BMP e PRP).

Scaffold

Gli scaffold possono essere organici, come in caso degli autotrapianti e degli xenotrapianti, o sostituti ossei sintetici come idrossiapatite (HA), tricalciofosfato (TCP) ed il calcio solfato bifasico (HA + TCP) che hanno proprietà osteoconduttive, ma non capacità osteoinduttiva, con alcuni svantaggi nell'uso singolo: lungo tempo necessario per il riassorbimento e la sostituzione completa di nuovo tessuto osseo, inadeguatezza nel trattamento di grandi perdite di sostanza ossea e scarsa efficacia nel trattamento delle pseudoartrosi atrofiche ^{12 13}. Un altro scaffold organico, derivato dalle ossa lunghe umane, è la matrice ossea demineralizzata (DBM) che possiede un potenziale osteogenico dovuto alla presenza di BMP e di altri fattori, come il "transforming growth factor beta" (TGF- β), insulin-like growth factor (IGF) ¹⁴, ma una capacità osteoinduttiva inferiore rispetto all'ABG e presenta una discutibile variabilità di concentrazione di BMP-2 e BMP-7 in alcuni prodotti sul mercato ¹⁵.

Cellule mesenchimali stromali

Le cellule mesenchimali stromali (MSC) sono presenti nel midollo osseo dei pazienti. Esse sono considerati le cellule progenitrici osteogeniche, con dimostrata capacità di riparare i difetti ossei ^{16 17}. Possono essere utilizzate per arricchire uno scaffold o direttamente impiantate nel sito di pseudoartrosi. La loro efficacia è direttamente legata

alla loro concentrazione ed è stato dimostrato che si deve avere almeno una concentrazione 3X o 4X per ottenere una capacità di rigenerazione ossea. Per questo motivo gli scienziati hanno cercato di espandere la loro cultura in una linea indifferenziata, ma l'isolamento e la differenziazione delle cellule staminali mesenchimali in vitro richiede tempo, lavoro e costi significativi¹⁸.

Così, di recente, con le nuove tecniche che si sono rese disponibili, le MSC possono essere raccolte dal midollo osseo della cresta iliaca e concentrate mediante un processo di centrifugazione o con processi di filtrazione. Entrambe queste procedure possono essere eseguite direttamente in sala operatoria. Gli studi di P. Hernigou hanno sottolineato l'influenza del numero e della concentrazione delle cellule progenitrici come fattore chiave per determinare la guarigione^{19 20}.

PRP

Il PRP è il prodotto più avanzato del "Blood Management": è un concentrato biologicamente attivo di mediatori estratti dal plasma del paziente ed è una fonte di fattori di crescita autologhi aspecifici (fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF), TGFβ1-β2, fattore di crescita insulino-simile di tipo 1-2 (IGF1-2), fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) in grado di stimolare i processi riparativi ossei, cartilaginei e dei tessuti molli nella sede di impiego. È caratterizzato da un'elevata concentrazione di trombociti in grado di degranulare diversi fattori di crescita e citochine che inducono l'osteogenesi e l'angiogenesi con meccanismo chemiotattico e mitogenetico²¹.

I fattori di crescita contenuti nel PRP sono: promotori della divisione cellulare (mitogenesi) ma non specifici per le cellule ossee e non sono in grado di promuovere la differenziazione delle cellule mesenchimali unicamente verso la linea osteogenetica e di indurre la formazione di nuovo tessuto osseo²². Non sembrano essere molto utili quando usati singolarmente o con scaffold nel trattamento di pseudoartrosi delle ossa lunghe e meno utili se confrontate con rhBMP-7²³.

Rh-BMPs

È stato dimostrato ormai, già dalla metà degli anni '90, che alcuni fattori di crescita agiscono come potenti stimolatori della proliferazione osteoblastica in vitro e della guarigione ossea in vivo, tali da rivelarsi assai utili nel favorire i processi di guarigione se correttamente applicati nella sede di lesione²⁴. Grazie all'evoluzione dell'ingegneria tissutale, infatti, è stato possibile produrre i singoli fattori di crescita con la tecnica del DNA-ricombinante, in particolare le BMP. Sebbene siano state individuate almeno 40 diverse rhBMP, una chiara dimostrazione clinica del potenziale osteoinduttivo è disponibile a oggi solo per la rhBMP-7,

detta anche osteogenic protein-1 (OP-1), e la rhBMP-2²¹ appartenenti alla famiglia dei *transforming growth factors* TGF-β i cui recettori sono espressi su condrociti e osteoblasti²⁵. Il fenomeno dell'osteoiduzione è caratterizzato dalla trasformazione delle cellule mesenchimali perivascolari in cellule osteoprogenitrici in grado di rigenerare tessuto osseo²⁴.

L'applicazione prima pre-clinica e poi su umano è ormai consolidata ed ha portato, in vari studi, percentuali di successo tra l'85% e l'89% con abbattimento altresì di tutte le complicazioni arrecate dall'uso nel passato consolidato di osso autologo. Dunque studi originali e trial internazionali (di livello 1) hanno dimostrato l'efficacia delle BMP-7 nella guarigione delle pseudoartrosi e la loro capacità osteoinduttiva pari e a volte superiore all'innesto di osso autoplastico^{23, 26-36}.

Nonostante la monoterapia sia un approccio scientifico corretto, l'impianto di un singolo agente ha mostrato un tasso di successo che non sempre hanno raggiunto livelli prossimi al 100%^{23 26-36}. La politerapia è la strategia di effettuare l'impianto contemporaneo di tutti i componenti fondamentali del Diamond/Pentagon Concept^{1 2}. L'adozione di questa strategia sembra essere un percorso logico per condurre ad un tasso di successo costantemente superiore³⁻⁵.

Camera biologica

Se le cellule, scaffold e fattori di crescita sono gli elementi da fornire al fine di ottenere la rigenerazione ossea, come possiamo creare le migliori condizioni in cui questi elementi possano lavorare insieme con l'apporto di sangue necessario? Dobbiamo creare una "Camera biologica": un "bio-reattore", dove il processo di rigenerazione ossea possa avvenire⁶.

Quali dovrebbero essere le proprietà della "Camera biologica"? Non ci sono dubbi circa il primo requisito: la vascolarizzazione. Un supporto vascolare corretto può portare al trasporto e scambio di ossigeno, nutrienti, molecole di segnale e alla migrazione delle cellule osteoprogenitrici³⁷. Dobbiamo poi ricordare che deve essere asettica per evitare infezioni e meccanicamente stabile. Un altro punto importante da considerare è che la camera biologica dovrebbe funzionare come un compartimento chiuso, parzialmente aperto o completamente aperto in relazione ai tessuti circostanti. Infatti dovrebbe essere chiuso per migliorare il contenimento degli elementi che il chirurgo ha impiantato, d'altra parte, dovrebbe essere aperto per ricevere tutti gli elementi nutritivi e i segnali dall'ambiente circostante. Quindi la camera biologica deve avere una permeabilità selettiva, per permettere l'ingresso solo degli elementi necessari ed evitare la dispersione di materiali utili.

Ma, prima di tutto, come possiamo creare la camera bio-

logica? Dobbiamo eseguire un'ampia cruentazione e debridement del tessuto patologico, una resezione in blocco, se necessario, per raggiungere osso sanguinante e vitale. Successivamente dobbiamo fornire una fissazione stabile del sito di pseudoartrosi ed un impianto simultaneo di tutti gli elementi (scaffold, cellule, GF) provenienti dal concetto del Pentagono per realizzare una politerapia al fine di migliorare il processo di rigenerazione ossea e portare alla guarigione della frattura. La "camera biologica", rappresenta quindi un vero e proprio bioreattore capace di massimizzare gli effetti conseguenti alle biotecnologie utilizzate.

Conclusioni

Le condizioni del paziente, il segmento scheletrico coinvolto, le dimensioni e la posizione del difetto osseo, sono in grado di determinare la scelta del trattamento che potrebbe essere utilizzato. Il NUSS è il sistema di punteggio che dovrebbe aiutare il chirurgo nel modo corretto durante il processo decisionale³⁸.

Studi futuri dovrebbero prendere in considerazione tutti i parametri che, oggi, sono sconosciuti. Per quanto riguarda l'applicazione di MSC deve essere studiato un ampio numero di variabili: i tempi di impianto cellulare, il tipo di cellule (differenziate o indifferenziate), il dosaggio ed il trasportatore, la combinazione dello scaffold con fattori di crescita, lo scaffold ottimale e il tipo di carrier per le molecole osteoinduttive³⁹⁻⁴¹. Per quanto riguarda l'applicazione dei fattori di crescita, sono stati condotti molti studi e il loro uso sembra essere sicuro e utile con un livello I di evidenza.

Per migliorare il processo decisionale su quale trattamento debba essere usato per ripristinare adeguatamente grandi difetti ossei, sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere meglio l'uso delle biotecnologie precedentemente citate. Ulteriori evidenze scientifiche di livello I sono necessarie al fine di affermare in modo adeguato l'efficacia clinica. Il trattamento delle pseudoartrosi delle ossa lunghe e dei difetti ossei critici continua ad essere una sfida per il traumatologo con frequenti risultati insoddisfacenti e lunga morbidità. Tecniche classiche mediante trapianto autologo, allungamenti con fissatori esterni, artrodesi, protesizzazione ed amputazione sono ancora validi ausili nel trattamento delle gravi perdite di sostanza ossea, la "camera biologica" può essere proposta come alternativa assai incoraggiante. I buoni risultati clinici e radiografici, l'ottima compliance del paziente e soprattutto gli strabilianti fenomeni rigenerativi che tale metodica sta dimostrando sono molto interessanti e saranno fonte di nuovi studi. Il concetto di "camera biologica" posizionato al centro del "concetto di diamante" consente al medico di valutare in modo più completo l'ambiente molecolare circostante. Esso fornisce lo stimolo per visualizzare e analizzare in

modo più completo quali dovrebbero essere le caratteristiche di questo bioreattore in situ.

Lo studio sempre più approfondito di quelle che sono le cause che portano alla pseudoartrosi sono oggi quanto mai importanti. La nuova frontiera sarà quella della terapia genica e cioè della possibilità di trasportare nel paziente quei geni atti a determinare la cascata di eventi che portano alla formazione di un callo e alla sua maturazione in osso valido.

Numerosi studi, su animale, evidenziano oggi come la terapia genica sia attuabile sia con l'utilizzo di virus *carrier*^{42 43} sia con l'utilizzo di altri *carrier* non virali come ad esempio particolari campi elettrici pulsati (*DNA electroporation*)⁴⁴. Tali terapie sono ancora però oggi realtà futuribili e prevedono un'ulteriore ampia valutazione pre-clinica e clinica. Tanta strada è stata però ad oggi percorsa sul terreno della conoscenza e del trattamento clinico delle pseudoartrosi e riteniamo che il futuro prossimo sia la comprensione di quanto la patologia pseudoartrosica possa essere di per sé una patologia in un paziente predisposto. Tale patologia prevede, in alcuni selezionati casi, un'eziologia "biologica" e benché trattata correttamente da un punto di vista chirurgico potrebbe non andare a guarigione.

Come patologia deve essere quindi compresa, analizzata, classificata e quindi trattata correttamente sia sotto il profilo chirurgico che biologico.

Bibliografia

- 1 Giannoudis PV, Einhorn TA, Marsh D. *Fracture healing: the diamond concept*. *Injury* 2007;38(Suppl. 4):S3-6.
- 2 Giannoudis PV, Einhorn TA, Schmidmaier G, et al. *The diamond concept: open questions*. *Injury* 2008;39(Suppl.2):S5-8.
- 3 Calori GM, Mazza E, Colombo M, et al. *Treatment of long bone non-unions with polytherapy: indications and clinical results*. *Injury* 2011;42:587-90.
- 4 Calori GM, Colombo M, Ripamonti C, et al. *Polytherapy in bone regeneration: clinical applications and preliminary considerations*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24(1 S2):85-9.
- 5 Calori GM, Colombo M, Mazza E, et al. *Monotherapy vs. polytherapy in the treatment of forearm non-unions and bone defects*. *Injury Int J Care Injured* 2013;44(S1):S63-9.
- 6 Calori GM, Giannoudis PV. *Enhancement of fracture healing with the diamond concept: the role of the biological chamber*. *Injury* 2011;42:1191-3.
- 7 Calori GM, Albisetti W, Agus A, et al. *Risk factors contributing to fracture nonunions*. *Injury* 2007;38(Suppl.2):S11-18.
- 8 Tzioupis C, Giannoudis PV. *Prevalence of long-bone non-unions*. *Injury* 2007;38(Suppl.2):S3-9.
- 9 Calori GM, Tagliabue L, Colombo M, et al. *Pseudoartrosi e perdite di sostanza*. *GIOT* 2010;36:183-9.

- ¹⁰ Weber BG, Cech O. *Pseudarthrosis*. New York: Grune and Stratton 1976.
- ¹¹ Calori GM, Phillips M, Jeetle S, et al. *Classification of non-union: need for a new scoring system?* Injury 2008;39(Suppl.2):S59-63.
- ¹² De Long WG, Einhorn TA, Koval K, et al. *Bone grafts and bone graft substitutes in orthopaedic trauma surgery. A critical analysis*. J Bone Joint Surg Am 2007;89:649-58.
- ¹³ Calori GM, Mazza E, Colombo M, et al. *The use of bone-graft substitutes in large bone defects: Any specific needs?* Injury 2011;42(Suppl.2):S56-S63.
- ¹⁴ Einhorn TA, Lane JM, Burstein AH, et al. *The healing of segmental bone defects induced by demineralized bone matrix. A radiographic and biomechanical study*. J Bone Joint Surg Am 1984;66:274-9.
- ¹⁵ Bae HW, Zhao L, Kanim LE, et al. *Intervariability and intravariability of bone morphogenetic proteins in commercially available demineralized bone matrix products*. Spine 2006;31:1299-306.
- ¹⁷ Papathanasopoulos A, Giannoudis PV. *Biological considerations of mesenchymal stem cells and endothelial progenitor cells*. Injury 2008;39(Suppl.2):S21-32.
- ¹⁸ Connolly JF. *Clinical use of marrow osteoprogenitor cells to stimulate osteogenesis*. Clinical Orthop Relat Res 1998;355S:257-66.
- ¹⁹ Hernigou P, Mathieu G, Poignard A, et al. *Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Surgical technique*. J Bone Joint Surg Am 2006;88(Suppl.1 - Pt2):322-7.
- ²⁰ Hernigou P, Poignard A, Beaujean F, et al. *Percutaneous autologous bone marrow grafting for non-unions. influence of the number and concentration of progenitor cells*. J Bone Joint Surg Am 2005;87:1430-7.
- ²¹ Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. *The role of growth factors in the repair of bone*. J Bone Joint Surg Am 2002;84-A:1032-44.
- ²² Weiner BK, Walker M. *Efficacy of autologous growth factors in lumbar intertransverse fusions*. Spine 2003;28:1968-70.
- ²³ Calori GM, Tagliabue L, Gala L, et al. *Application of rhBMP-7 and platelet-rich plasma in the treatment of long bone non-unions: a prospective randomized clinical study on 120 patients*. Injury 2008; 39:1391-402.
- ²⁴ Wozney JM. *The bone morphogenetic protein family and osteogenesis*. Mol Reprod Devel 1992;32:160-7.
- ²⁵ Celeste AJ, Iannazzi JA, Taylor RC, et al. *Identification of transforming growth factor family members present in bone inductive protein purified from bovine bone*. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:9843-7.
- ²⁶ Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, et al. *Osteogenic Protein-1 (BMP-7) in the treatment of tibial nonunions*. J Bone Joint Surg Am 2001;83(Suppl.1):S151-8.
- ²⁷ Govender S, Csimma C, Genant HK, et al. *Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients*. J Bone Joint Surg Am 2002;84A:2123-34.
- ²⁸ Burkus JK, Sandhu HS, Gornet MF, et al. *Use of rhBMP-2 in combination with structural cortical allografts: clinical and radiographic outcomes in anterior lumbar spinal surgery*. J Bone Joint Surg Am 2005;87:1205-12.
- ²⁹ Dinopoulos H, Giannoudis PV. (iv) *The use of bone morphogenetic proteins (BMPs) in long-bone non-unions*. Curr Orthopaed 2007;21:268-79.
- ³⁰ Kanakaris NK, Calori GM, Verdonk R, et al. *Application of BMP-7 to tibial nonunions: a 3-year multicenter experience*. Injury 2008;39(Suppl.2):S83-90.
- ³¹ Giannoudis PV, Tzioupis C. *Clinical applications of BMP-7. The UK perspective*. Injury 2005;36S:S47-50.
- ³² Ronga M, Baldo F, Zappalà G, et al. *Recombinant human bone morphogenetic protein-7 for treatment of long bone non-union: an observational, retrospective, non-randomized study of 105 patients*. Injury 2006;37(Suppl.3):51-56.
- ³³ Dimitriou R, Dahabreh Z, Katsoulis E, et al. *Application of recombinant BMP-7 on persistent upper and lower limb non-unions*. Injury 2005;36S:S51-9.
- ³⁴ Mc Kee MD. *Recombinant human bone morphogenetic protein-7: applications for clinical trauma*. J Orthop Trauma 2005;19(Suppl.10):S26-8.
- ³⁵ Zimmermann G, Wagner C, Schmeckenbecher K, et al. *Treatment of tibial shaft non-unions: bone morphogenetic proteins versus autologous bone graft*. Injury 2009;40(Suppl. 3):S50-3.
- ³⁶ Kanakaris NK, Lasanianos N, Calori GM, et al. *Application of bone morphogenetic proteins to femoral non-unions: a 4-year multicentre experience*. Injury 2009;S3:S54-60.
- ³⁷ Keramaris NC, Calori GM, Nikolaou VS, et al. *Fracture vascularity and bone healing: a systematic review of the role of VEGF*. Injury 2008;39(S2):S45-57.
- ³⁸ Calori GM, Tagliabue L, Colombo M, et al. *Pseudoartrosi e perdita di sostanza*. GIOT 2010;36:183-9.
- ³⁹ Calori GM, Donati D, Di Bella C, et al. *Bone morphogenetic proteins and tissue engineering: future directions*. Injury 2009;40(Suppl.3):S67-76.
- ⁴⁰ Giannoudis PV, Kanakaris NK, Einhorn TA. *Interaction of bone morphogenetic proteins with cells of the osteoclast lineage: review of the existing evidence*. Osteoporos Int 2007;18:1565-81.
- ⁴¹ Uludag H, Gao T, Porter TJ, et al. *Delivery systems for BMPs: factors contributing to protein retention at an application site*. J Bone Joint Surg Am 2001;83(Suppl.1 - Pt 2):S128-35.
- ⁴² Evans CH. *Gene delivery to bone*. Adv Drug Deliv Rev 2012;64:1331-40.
- ⁴³ Ashman O, Phillips AM. *Treatment of non-unions with bone defects: which option and why?* Injury, Int J Care Injured 2013;44(S1):S43-5.
- ⁴⁴ Kimelman-Bleich N, Pelled G, Zilberman Y, et al. *Targeted gene-and-host progenitor cell therapy for nonunion bone fracture repair*. Mol Ther 2011;19:53-9.



CASO CLINICO

Laura Ruzzini

Dipartimento delle Chirurgie, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù Palidoro (Roma)
U.O. Ortopedia, Responsabile Dott. Guido La Rosa
E-mail: laura.ruzzini@opbg.net

DESCRIZIONE CLINICA

Bambina di 2 anni e mezzo, con torcicollo da qualche giorno, riferita dai genitori pregressa influenza

- EO: difficile esecuzione per irritabilità della bambina. Contrattura dei mm paravertebrali cervicali, faringe roseo, non segni di otite.
- Dopo 7 gg i genitori riferiscono impotenza funzionale dell'arto superiore sin in seguito a caduta dal divano.
- EO: contratture dei mm paravertebrali cervicali, deficit della mobilità attiva dell'arto superiore sin
- RX calvicola: negativa per fratture
- Dopo altri 5 gg ingravescenza della sintomatologia con dolore notturno

Ecografia del collo: l'indagine evidenzia bilateralmente a livello latero cervicale la presenza di numerosi linfonodi aumentati di volume (superiori al centimetro) con aspetto di tipo reattivo. I muscoli sterno cleido mastoidei non presentano alterazioni morfostrutturali e di spessore.

DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

Esami ematici

EMOCROMO COMPLETO			
Globuli Bianchi	11.45	10 ³ /µL	5.50 - 15.00
Globuli rossi	5.50 >	10 ⁶ /µL	3.60 - 5.00
Emoglobina	13.2	g/dL	10.50 - 15.50
Ematocrito	41.6	%	28.00 - 42.00
Volume globulare medio	75.6	fL	75.00 - 95.00
M.C.H.	24.0 <	pg	25.00 - 35.00
M.C.H.C.	31.7	g/dL	31.00 - 36.00
R.D.W.	14.1		
H.D.W.	2.62		
Piastrine	280	10 ³ /µL	150 - 450
M.P.V.	9.4	fL	6.00 - 12.00
Neutrofili %	76.7 >	%	30.00 - 55.00
Linfociti %	16.0 <	%	40.00 - 57.00
Monociti %	5.7	%	3.40 - 11.00
Eosinofili %	0.4	%	0.00 - 7.00
Basofili %	0.2	%	0.00 - 1.50
LUC %	0.9	%	0.00 - 8.00
Neutrofili #	8.78 >	10 ³ /µL	1.65 - 8.25
Linfociti #	1.83 <	10 ³ /µL	2.20 - 8.55
Monociti #	0.65	10 ³ /µL	0.19 - 1.65
Eosinofili #	0.05	10 ³ /µL	0.00 - 1.05
Basofili #	0.02	10 ³ /µL	0.00 - 0.22
LUC	0.10	10 ³ /µL	0.00 - 1.20
NRBC-Eritroblasti	0	10 ³ /µL	0.00 - 0.00

EMATOCHIMICA

VES	18	mm/h	2 - 20
-----	----	------	--------

CHIMICA CLINICA

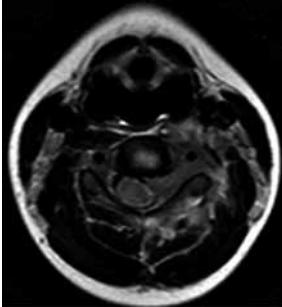
Azoto Ureico	9	me/dL	5 - 18
Creatinina	0.32	me/dL	0.20 - 0.90
Proteine totali	7.1	g/dL	6.0 - 8.0
Albumina	4.7	g/dL	3.5 - 5.5
Acido Urico	4.6	mg/dL	2.4 - 5.7
Calcio	10.5	me/dL	8.5 - 10.5
Fosforo	4.6	mg/dL	3.0 - 6.0
Magnesio	2.12	me/dL	1.71 - 2.29
Proteina C reattiva	2.12 >	mg/dL	0.00 - 0.50
ALT / GPT - Transaminasi	22	U/L	5 - 40
AST / GOT - Transaminasi	25	U/L	5 - 40
LDH - Lattato deidrogenasi	550 >	U/L	230 - 470

CAMPIONE LIEVEMENTE EMOLIZZATO

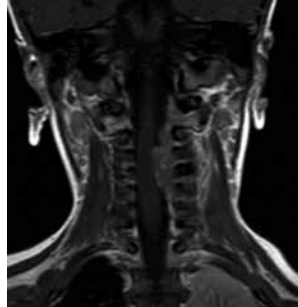
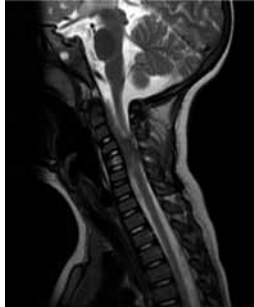
CPK - Creatin kinasi	81	U/L	32 - 211
CHE - Pseudo Colinesterasi	12 363	U/L	4 000 - 13 000
ALP - Fosfatasi Alcalina	459	U/L	Fino alla pubertà: 200 - 850
GGT - Gamma-Glutamil Transferasi	7	U/L	5 - 45
Sodio	139	mEq/L	136 - 145
Potassio	3.9	mEq/L	3.50 - 5.10
Cloro	101	mmol/L	98 - 107
IgA	48	me/dL	45 - 200
IgG	733	me/dL	500 - 1 400
IgM	152	me/dL	46 - 200
C3-C	141	me/dL	90 - 180
C4	31	me/dL	10 - 40

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

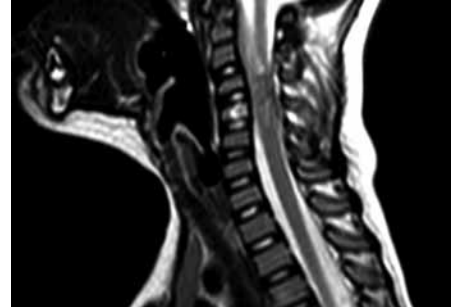
RMN rachide cervicale



T2 SPIR



T2 SPIR con mdc



DIAGNOSTICA PER IMMAGINI



RX rachide in 2 P

IPOTESI DIAGNOSTICHE

1. Ascesso retrofaringeo
2. Frattura cervicale
3. Sarcoma di Ewing cervicale
4. Osteomielite vertebrale

SOLUZIONE
 3. Sarcoma di Ewing cervicale
 La bambina è stata sottoposta ad intervento di decompressione midollare e biopsia e cicli di Chemio e radioterapia



Fabio Lazzaro¹ (foto)
Mario Loiero²

¹ Centro di Chirurgia Ortopedica Oncologica, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano; ² Servizio di Neurologia, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano

Confronto tra due schemi terapeutici con associazione di acido tioctico destrogiro e Boswellia serrata (Casperome[®]) nel trattamento delle radicolopatie compressive: efficacia di un trattamento prolungato con Destior[®] Bridge nella cervicobrachialgia e nella lombocrurosciatalgia

Comparison between two treatment schedules with Destior[®] Bridge, a fixed combination of R(+)⁺ thioctic acid and phospholipid formulation of Boswellia serrata (Casperome[®]), in the treatment of cervical and lumbar spine radiculopathy

Riassunto

L'acido R(+)⁺ tioctico e l'estratto di resina di Boswellia serrata sono di grande interesse per il trattamento delle cervicobrachialgie e delle lombocrurosciatalgie da compressione delle radici nervose, il primo per l'azione neuroprotettiva e antiossidante e il secondo per l'azione antinfiammatoria.

Obiettivo. Sono stati studiati gli effetti di due schemi di trattamento con acido R(+)⁺ tioctico ed estratto di Boswellia serrata in formulazione fosfolipidica (Casperome[®]) in pazienti con lombocrurosciatalgia, lombosciatalgia o cervicobrachialgia da compressione radicolare, confrontandoli con una monoterapia a base di acido R(+)⁺ tioctico.

Metodi. Lo studio è stato condotto secondo un disegno prospettico, randomizzato e in aperto. I pazienti sono stati randomizzati a tre gruppi di trattamento: il gruppo DB15+30 ha ricevuto Destior[®] Bridge [associazione di acido R(+)⁺ tioctico e un estratto di Boswellia serrata in formulazione fosfolipidica (Casperome[®])] per 15 giorni seguito da Destior[®] [acido R(+)⁺ tioctico] per 30 giorni; il gruppo DB10+20 ha ricevuto Destior[®] Bridge alla stessa dose giornaliera per 10 giorni seguito da Destior[®] alla stessa dose per 20 giorni; il gruppo D ha ricevuto Destior[®] alla stessa dose giornaliera per 30 giorni. Il paracetamolo era ammesso al bisogno.

Sono stati valutati il dolore (VAS), la funzione (ODI-NDI) e i sintomi neuropatici (NTSS-6) al basale, a 10 e a 30 giorni (gruppi D e DB10+20) oppure al basale, a 15 e a 45 giorni (gruppo DB15+30). Sono state inoltre valutate le variazioni nella qualità del sonno e nell'assunzione di analgesici.

Risultati. Novanta pazienti sono stati inclusi. Il gruppo DB15+30 ha ottenuto migliori risultati rispetto al gruppo DB10+20 e al gruppo D sia alla prima che alla seconda rilevazione per quanto riguarda il dolore e la funzione (VAS e ODI-NDI). Il gruppo DB10+20 ha ottenuto migliori risultati rispetto al gruppo D per quanto riguarda il dolore e la funzione (VAS e ODI-NDI) solo alla prima rilevazione.

Conclusioni. Nella radicolopatie compressive un trattamento con Destior[®] Bridge per 15 giorni seguito da Destior[®] per 30 giorni ottiene migliori risultati sulla riduzione del dolore e sul miglioramento della funzione rispetto a un ciclo terapeutico più breve con Destior[®] Bridge per 10 giorni seguito da Destior[®] per 20 giorni, e rispetto a una monoterapia con Destior[®] per 30 giorni.

Parole chiave: acido tioctico, enantiomero destrogiro, Boswellia serrata, cervicobrachialgia, lombocrurosciatalgia, neuropatia

Indirizzo per la corrispondenza:

Fabio Lazzaro

Centro di Chirurgia Ortopedica Oncologica
Istituto Ortopedico Gaetano Pini
via G. Pini 9, 20122 Milano

E-mail: fabio.lazzaro@gpini.it

Summary

R(+) thioctic acid and *Boswellia serrata* resin extract are of great interest in treating cervical and lumbar radiculopathy due to nerve root compression, the former acting as a neuroprotective and antioxidant agent, the latter acting mainly as antiinflammatory.

Objective. Two treatment schedules with *R(+)* thioctic acid and a phospholipid formulation of *Boswellia serrata* resin extract (Casperome®) were studied in comparison with a treatment based solely on *R(+)* thioctic acid, in patients with cervical and lumbar radiculopathy due to nerve root compression.

Methods. This was a prospective, randomized, open label design study. Patients were randomized to three treatment groups: group DB15+30 received Destior® Bridge [*R(+)* thioctic acid plus phospholipid formulation of *Boswellia serrata* resin extract (Casperome®)] for 15 days followed by Destior® [*R(+)* thioctic acid] for 30 days; group DB10+20 received Destior® Bridge at the same daily dose for 10 days followed by Destior® at the same daily dose for 20 days; group D received Destior® at the same daily dose for 30 days. Acetaminophen was allowed as needed.

Patients were assessed for pain (VAS), functional impairment (ODI-NDI) and neuropathic symptoms (NTSS-6) at baseline, 10 and 30 days (groups D e DB10+20) or at baseline, 15 and 45 days (group DB15+30). Results on sleep quality and pain killers rescue consumption were also assessed.

Results. Ninety (90) patients were included. Group DB15+30 achieved better results than group DB10+20 and D in pain control (VAS) and functional impairment reduction (ODI-NDI), at both assessments. Group DB10+20 achieved better results than group D in pain control (VAS) and functional impairment reduction (ODI-NDI) at first assessment only.

In radiculopathy due to nerve root compression, a treatment with Destior® Bridge for 15 days followed by Destior® for 30 days achieved better results in pain and functional than a shorter treatment with Destior® Bridge for 10 days followed by Destior® for 20 days). Treatment results were also better than a treatment with Destior® for 30 days.

Key words: thioctic acid, *R(+)* enantiomer, *Boswellia serrata*, radiculopathy, neuropathy

Introduzione

Le cervicobrachialgie e le lombocrurosciatalgie da compressione delle radici nervose sono condizioni ampiamente diffuse nella popolazione generale, ma il loro trattamento non risulta sempre soddisfacente.

L'approccio terapeutico, per quanto riguarda le risorse farmacologiche, implica un ampio uso di FANS e corticosteroidi, generalmente efficaci nel risolvere la fase acuta degli episodi ma non esenti da possibili effetti avversi anche di significativa gravità. Inoltre l'esito di queste terapie risulta spesso meno soddisfacente nelle situazioni che tendono a cronicizzare, in cui i sintomi si prolungano oltre le quattro settimane, delineando una situazione di subacuzie seguita da una vera cronicizzazione.

I sintomi da compressione delle radici nervose riconoscono notoriamente una doppia componente: una componente di dolore localizzato al sito della lesione attribuibile all'infiammazione, e una componente neuropatica altrettanto importante che si manifesta con iperalgesia e alterazioni sensoriali a distribuzione dermatomera, associata abitualmente a ipofunzione motoria.

Pertanto un interesse crescente è rivolto ai principi attivi in grado di proteggere il tessuto nervoso dallo stress da compressione meccanica e preservare l'integrità strutturale e funzionale delle fibre nervose. Si tratta prevalentemente di molecole che agiscono contrastando lo stress ossidativo: tra queste l'acido tioctico è stato impiegato con favorevoli risultati e un buon profilo di tollerabilità nel trattamento delle neuropatie compressive quali lombocrurosciatalgie, cervicobrachialgie¹⁻³ e sindrome del tunnel

carpale^{4,5}, migliorando il dolore la funzione nel medio periodo, con buona efficacia anche sui sintomi specifici della neuropatia.

In particolare alcune esperienze^{3,4} hanno impiegato l'enantiomero destrogiro dell'acido tioctico [acido *R(+)* tioctico] con risultati più favorevoli rispetto al racemo. Osservazioni dirette sul tessuto nervoso di modelli animali di neuropatia compressiva hanno inoltre mostrato che l'acido *R(+)* tioctico protegge i neuroni dalla degenerazione in presenza di compressione nervosa meglio della miscela racemica^{6,7}.

Alla letteratura sull'efficacia dell'acido tioctico nelle neuropatie compressive si aggiunge quella ampiamente consolidata sulla polineuropatia diabetica⁸⁻¹⁰.

Accanto all'impiego di molecole ad effetto neuroprotettivo, è di grande interesse anche la ricerca di principi attivi ad azione antiflogistica da impiegare come alternativa ai FANS, con l'obiettivo di superare il problema degli effetti avversi (soprattutto della gastrotossicità) di questa classe. Gli estratti di *Boswellia serrata* sono ampiamente usati nella medicina tradizionale per la loro spiccata attività antiflogistica e sono stati valutati negli ultimi anni in studi clinici sulle malattie infiammatorie croniche intestinali e sull'asma¹¹; per quanto riguarda gli stati flogistici e dolorosi a carico delle strutture articolari, sono riportati dati favorevoli per gli estratti di *B. serrata* nelle tendinopatie¹² e nell'osteoartrosi¹³, senza rilievi di tossicità gastrointestinale né altri effetti avversi di particolare interesse.

Per quanto riguarda i sintomi da compressione radicolare cervicale o lombare, in una precedente esperienza¹⁴ un trattamento sequenziale con un'associazione fissa di acido

R(+) tioctico ed estratto di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica (Casperome®) seguita da acido R(+) tioctico è stato impiegato con effetti positivi sui parametri algofunzionali e sui sintomi neuropatici, dimostrando anche una maggiore efficacia rispetto a una monoterapia con acido R(+) tioctico. Il trattamento sequenziale consisteva in una fase di attacco con l'associazione fissa per 10 giorni seguita da una fase di mantenimento con il solo acido R(+) tioctico per 20 giorni; la monoterapia consisteva nell'assumere acido R(+) tioctico per 30 giorni.

Sebbene il trattamento sequenziale determinasse una più precoce comparsa dei benefici su sintomi e funzione, al termine del ciclo terapeutico i risultati erano comparabili quantitativamente tra i due gruppi.

Considerata la rilevanza dell'infiammazione negli episodi di lombocrurosciatalgia e cervicobrachialgia, soprattutto nella fase iniziale, prolungare la fase di attacco con il trattamento combinato potrebbe meglio risolvere la fase infiammatoria dell'episodio e favorire il pieno recupero; parallelamente, anche prolungare complessivamente l'esposizione all'acido R(+) tioctico prolungando la fase di mantenimento potrebbe agire in modo più profondo sulle alterazioni metaboliche e anatomo-funzionali che si verificano a carico delle fibre nervose.

Pertanto in questo studio, a parità di dose giornaliera impiegata, è stato valutato un ulteriore schema terapeutico per il trattamento sequenziale, prolungando sia la fase di attacco con l'associazione fissa di acido R(+) tioctico e estratto di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica (Casperome®) a 15 giorni, che la fase di mantenimento con l'acido R(+) tioctico a 30 giorni; lo scopo era valutare se il trattamento sequenziale con 15 giorni di attacco seguiti da 30 giorni di mantenimento raggiungesse, al termine del ciclo terapeutico, risultati più favorevoli rispetto al trattamento sequenziale con 10 giorni di attacco e 20 di mantenimento, nonché rispetto alla monoterapia con acido R(+) tioctico.

Metodi

Lo studio, prospettico, è stato condotto secondo un disegno randomizzato in aperto.

I soggetti da arruolare dovevano essere affetti da cervicobrachialgia o lombo-crurosciatalgia di grado moderato (dolore massimo misurato con la VAS (*Visual Analogue Scale*) ≤ 6 e compromissione funzionale alla scala ODI (*Oswestry Low Back Pain Disability Index*) o NDI (*Neck Disability Index*) ≤ 40) attribuibile a radicolopatia da conflitto osteo-disco-articolare (ernie discali, spondilo-uncoartrosi, spondiloartrosi con osteofitosi), con presentazione monolaterale o bilaterale, già diagnosticata con esami strumentali (TC/RMN).

Costituiva inoltre criterio di inclusione un esordio non superiore ai 40 giorni, sia in caso di primo episodio che in caso di recidiva.

I pazienti non dovevano essere in trattamento con steroidi o analgesici/FANS ad esclusione del paracetamolo.

Erano inoltre esclusi i pazienti affetti da neuropatie di origine metabolica, tossica, post traumatica o correlata a mielopatie, i pazienti con specifica indicazione chirurgica per la radicolopatia, quelli affetti da deficit cognitivi severi, disturbi di natura psichiatrica, tumori, e quelli in trattamento con chemioterapici e antipsicotici.

Trattamenti

Dopo una valutazione preliminare per verificare l'esistenza dei requisiti richiesti, i pazienti sono stati inclusi nello studio. In seguito all'acquisizione del consenso informato, i pazienti sono stati randomizzati a uno dei seguenti bracci di trattamento:

- **gruppo Destior®(D):** trattamento per 30 giorni con 1 cp contenente acido R(+) tioctico 600 mg ogni 24 ore;
- **gruppo Destior® Bridge 10+20 (DB10+20):** trattamento di attacco (giorni 1-10) con 1 cp contenente acido R(+) tioctico 300 mg e Casperome® (formulazione fosfolipidica di acidi triterpenici da *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr.) 250 mg ogni 12 ore seguito da trattamento di mantenimento (giorni 11-30) con 1 cp contenente acido R(+) tioctico 600 mg ogni 24 ore;
- **gruppo Destior® Bridge 15+30 (DB15+30):** trattamento di attacco (giorni 1-15) con 1 cp contenente acido R(+) tioctico 300 mg e Casperome® (formulazione fosfolipidica di acidi triterpenici da *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr.) 250 mg ogni 12 ore seguito da trattamento di mantenimento (giorni 16-45) con 1 cp contenente acido R(+) tioctico 600 mg ogni 24 ore.

In tutti i gruppi era ammessa l'assunzione di paracetamolo al bisogno.

Outcome

I pazienti sono stati valutati all'inclusione, al giorno 10 e al giorno 30 (gruppi D e DB10+20) oppure all'inclusione, al giorno 15 e al giorno 45 (gruppo DB15+30) per i seguenti outcome primari:

- scala VAS per il dolore;
- scala NTSS-6 per l'intensità e la frequenza di 6 sintomi rilevanti della neuropatia: insensibilità, formicolio, allodinia, dolore sordo, dolore urente, dolore lancinante¹⁵;
- scala ODI¹⁶ o scala NDI¹⁷ per la valutazione della limitazione funzionale. Data la completa corrispondenza negli item che li compongono e nel calco-

Tabella I. Caratteristiche dei pazienti arruolati.

Caratteristiche	D	DB10+20	DB15+30
Numero	30 (19 maschi, 11 femmine)	30 (17 maschi, 13 femmine)	30 (16 maschi, 14 femmine)
Età media ± ds (min-max)	56 ± 12 (38-81)	54 ± 15 (30-80)	54 ± 14 (32-80)
Cervicobrachialgia	6	7	8
Lombocruralgia	4	5	5
Lombosciatalgia	20	18	17

lo del punteggio (espresso come percentuale del massimo possibile: 0% nessuna disabilità, 100% massima disabilità) i risultati dei questionari ODI e NDI sono stati trattati insieme ai fini dell'analisi statistica.

Inoltre i pazienti sono stati valutati al giorno 10 e al giorno 30 (gruppi D e DB10+20) oppure al giorno 15 e al giorno 45 (gruppo DB15+30) per i seguenti outcome secondari: variazione nella qualità del sonno (migliorata-invariata-peggiorata) e variazione dell'assunzione di paracetamolo al bisogno (diminuita-invariata-aumentata).

Analisi statistica

L'analisi statistica delle variazioni dei punteggi per ciascuno dei parametri considerati è stata condotta con l'analisi della varianza (ANOVA). La significatività statistica delle differenze intragruppo e tra i gruppi di studio è stata valutata con il t-test di Student per i dati appaiati.

Risultati

Sono stati inclusi nello studio 90 pazienti (52 uomini e 38 donne), 30 per ogni gruppo, le cui caratteristiche sono riassunte nella Tabella I.

VAS dolore

Il punteggio alla VAS per il dolore si è ridotto in modo significativo rispetto al basale sia alla prima (giorno 10 o 15) sia alla seconda valutazione (giorno 30 o 45) in ogni gruppo (Fig. 1, Tab. II).

Per quanto riguarda il confronto tra gruppi, il gruppo DB15+30 ha ottenuto un risultato più favorevole rispetto al gruppo DB10+20 e rispetto al gruppo D sia alla prima che alla seconda valutazione, in entrambi i casi con differenza statisticamente significativa.

Il gruppo DB10+20 ha raggiunto un risultato più favorevole rispetto al gruppo D con differenza statisticamente significativa solo alla prima valutazione, ma non alla seconda valutazione.

Tabella II. Valori dei punteggi VAS dolore, NTSS-6 e ODI o NDI al basale e alle successive rilevazioni.

	Basale	10 o 15 giorni	30 o 45 giorni
VAS (dolore)			
D	4,87 ± 0,17	3,33 ± 0,23 *	1,13 ± 0,20 *
DB10+20	5,03 ± 0,16	2,00 ± 0,27 *#	1,10 ± 0,20 *
DB15+30	5,37 ± 0,33	1,32 ± 0,21 *#§	0,47 ± 0,17 *#§
NTSS-6 (sintomi di neuropatia)			
D	5,44 ± 0,52	4,46 ± 0,35	2,22 ± 0,19 *
DB10+20	5,37 ± 0,40	3,68 ± 0,35 *	2,03 ± 0,25 *
DB15+30	5,93 ± 0,47	3,10 ± 0,27 *#	1,65 ± 0,21 *
ODI/NDI (funzione)			
D	26,13 ± 1,64	14,93 ± 1,62 *	4,67 ± 0,55 *
DB10+20	28,87 ± 1,35	7,07 ± 1,45 *#	4,07 ± 0,79 *
DB15+30	29,30 ± 1,50	4,10 ± 0,76 *#§	2,60 ± 0,39 *#§

I dati sono la media ± ES (errore standard). * p < 0,05 vs basale; # p < 0,05 vs. D; § p < 0,05 vs. DB10+20.

D = Destior® per 30 giorni; DB10+20 = attacco con Destior® Bridge per 10 giorni e mantenimento con Destior® per 20 giorni; DB15+30 = attacco con Destior® Bridge per 15 giorni e mantenimento con Destior® per 30 giorni.

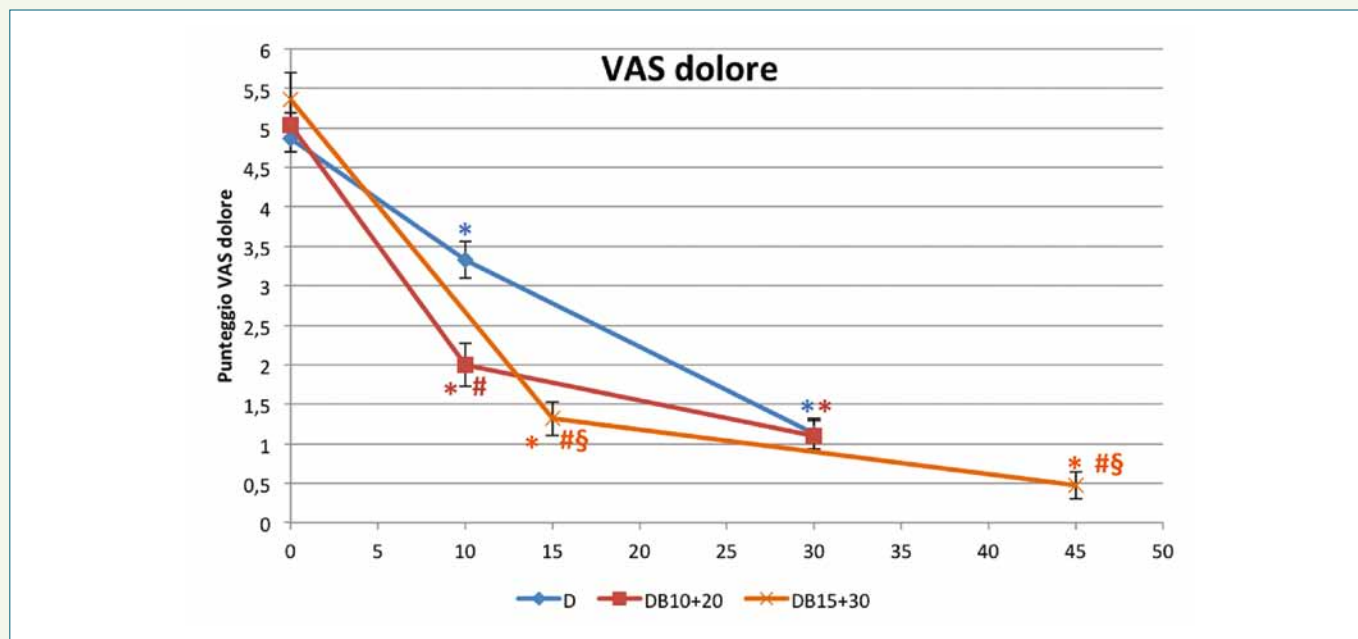


Figura 1. Dolore. Andamento dei punteggi della scala VAS per il dolore a 10 o 15 giorni e a 30 o 45 giorni. I punti rappresentano le medie e le barre rappresentano l'errore standard.

* p < 0,05 vs basale; # p < 0,05 vs D; § p < 0,05 vs DB10+20.

D = Destior® per 30 giorni; DB10+20 = attacco con Destior® Bridge per 10 giorni e mantenimento con Destior® per 20 giorni; DB15+30 = attacco con Destior® Bridge per 15 giorni e mantenimento con Destior® per 30 giorni.

NTSS-6

Per quanto riguarda i sintomi della neuropatia misurati con la scala NTSS-6, solo nei gruppi DB10+20 e DB15+30 il punteggio si è ridotto significativamente rispetto al basale sia alla prima che alla seconda valutazione. Nel gruppo D, una differenza statisticamente significativa rispetto al basale è stata raggiunta solo alla seconda valutazione (Fig. 2, Tab. II).

Nel confronto tra gruppi, il gruppo DB15+30 ha ottenuto risultati significativamente differenti solo rispetto al gruppo D e solo alla prima valutazione.

Per il gruppo DB10+20, infine, non sono state osservate differenze statisticamente significative rispetto al gruppo D.

ODI-NDI

Dal punto di vista funzionale (punteggio ODI-NDI) tutti i gruppi migliorano, con una riduzione del punteggio (riduzione della disabilità) che è statisticamente significativa rispetto al basale sin dalla prima valutazione, con un ulteriore miglioramento alla seconda (Fig. 3, Tab. II).

Nel confronto tra gruppi, il gruppo DB15+30 ha ottenuto un punteggio più basso (minore disabilità) rispetto al gruppo DB10+20 sia alla prima che alla seconda valutazione, in entrambi i casi con differenza statisticamente significativa. Anche rispetto al gruppo D, a entrambe le

valutazioni il gruppo DB15+30 ha ottenuto un punteggio più basso (minore disabilità) con differenza statisticamente significativa.

Il gruppo DB10+20 ha raggiunto un risultato più favorevole con differenza statisticamente significativa solo alla prima valutazione rispetto al gruppo D, ma non alla seconda valutazione.

Qualità della vita

Le Figure 4 e 5 mostrano i risultati sugli outcome secondari relativi alla qualità della vita, rispettivamente le variazioni nella qualità del sonno e nell'assunzione di paracetamolo. Differenze evidenti erano osservabili alla prima valutazione tra il gruppo D e gli altri gruppi per entrambi gli outcome, mentre nella seconda valutazione i gruppi apparivano piuttosto omogenei. Nessuna differenza di rilievo era invece osservabile tra il gruppo DB10+20 e il gruppo DB15+30 (Figg. 4, 5).

Discussione

Questa esperienza ha studiato gli effetti sulla radicolopatia compressiva di due schemi di trattamento che impiegano un principio attivo antiossidante e neuroprotettivo [acido R(+)-tioctico] e un principio attivo antinfiammatorio [estrat-

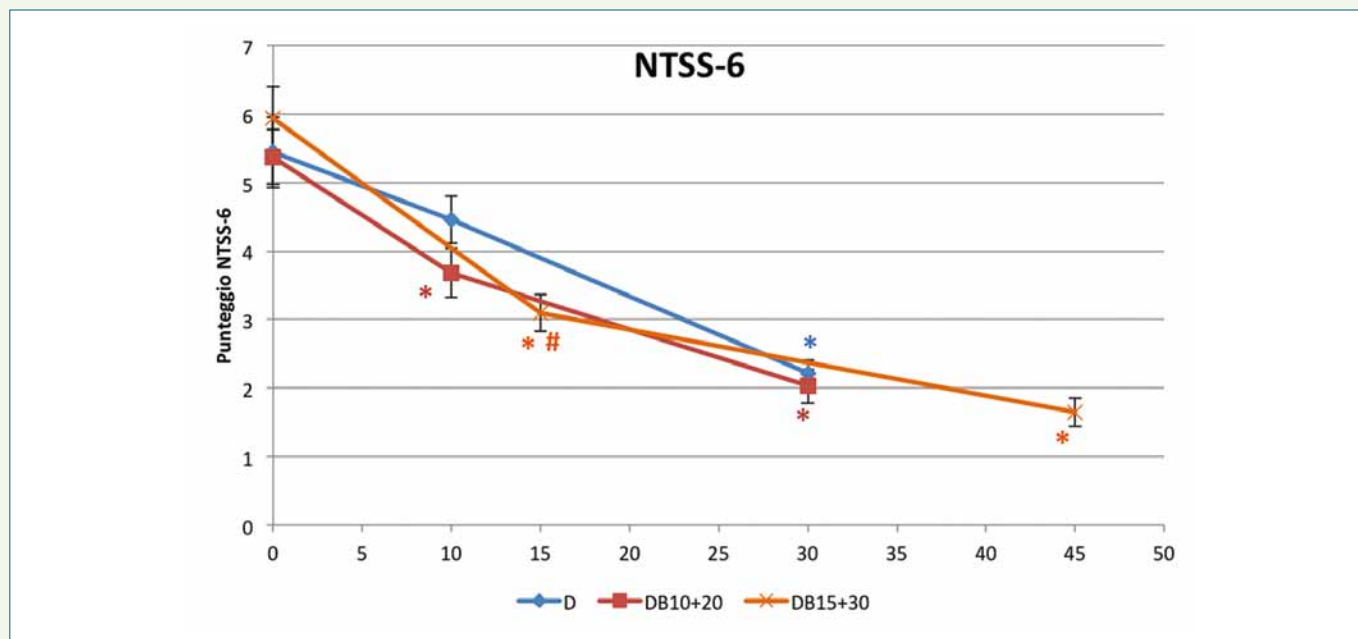


Figura 2. Sintomi specifici della neuropatia. Andamento dei punteggi della scala NTSS-6 a 10 o 15 giorni e a 30 o 45 giorni. I punti rappresentano le medie e le barre rappresentano l'errore standard.

* p < 0,05 vs basale; # p < 0,05 vs D; § p < 0,05 vs DB10+20.

D = Destior® per 30 giorni; DB10+20 = attacco con Destior® Bridge per 10 giorni e mantenimento con Destior® per 20 giorni; DB15+30 = attacco con Destior® Bridge per 15 giorni e mantenimento con Destior® per 30 giorni.

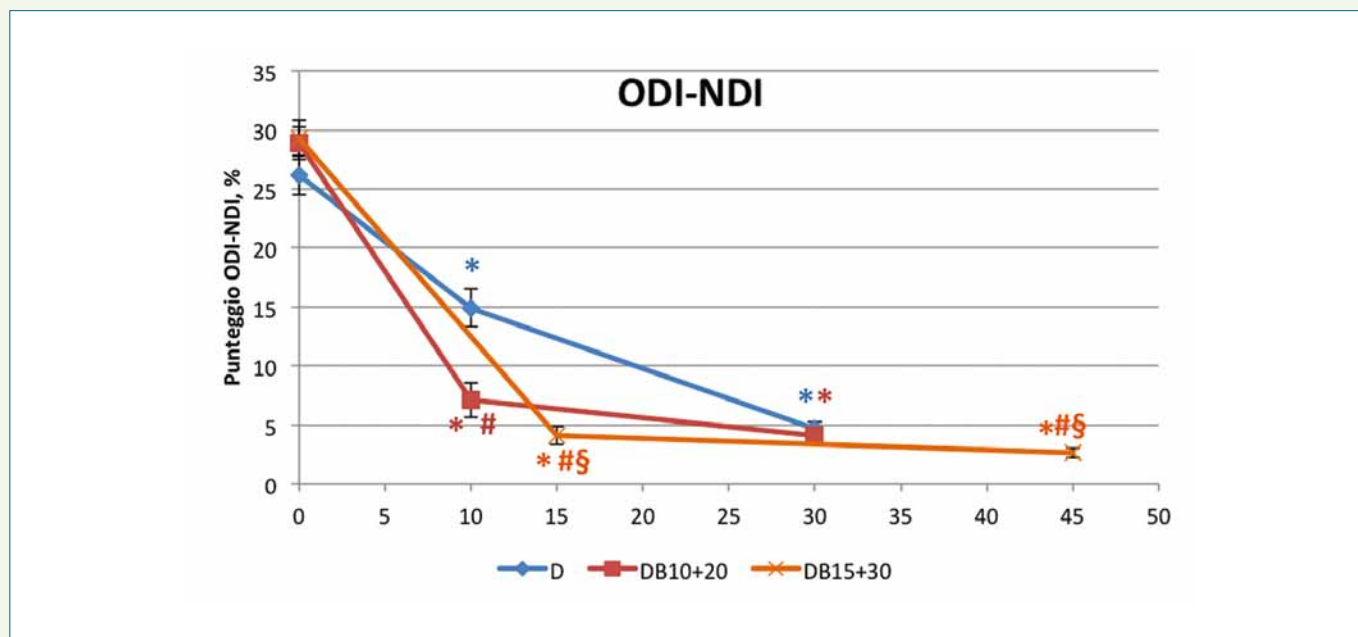


Figura 3. Andamento dei punteggi ODI-NDI a 10 o 15 giorni e a 30 o 45 giorni. I punti rappresentano le medie e le barre rappresentano l'errore standard.

* p < 0,05 vs basale; # p < 0,05 vs D; § p < 0,05 vs DB10+20.

D = Destior® per 30 giorni; DB10+20 = attacco con Destior® Bridge per 10 giorni e mantenimento con Destior® per 20 giorni; DB15+30 = attacco con Destior® Bridge per 15 giorni e mantenimento con Destior® per 30 giorni.

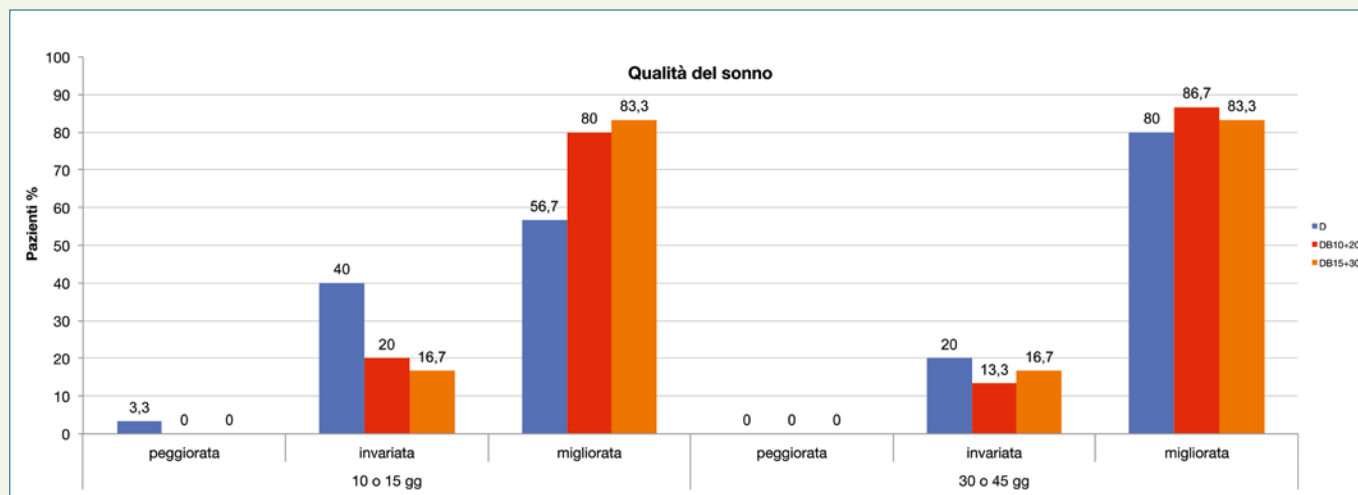


Figura 4. Qualità del sonno.

D = Destior® per 30 giorni; DB10+20 = attacco con Destior® Bridge per 10 giorni e mantenimento con Destior® per 20 giorni; DB15+30 = attacco con Destior® Bridge per 15 giorni e mantenimento con Destior® per 30 giorni.

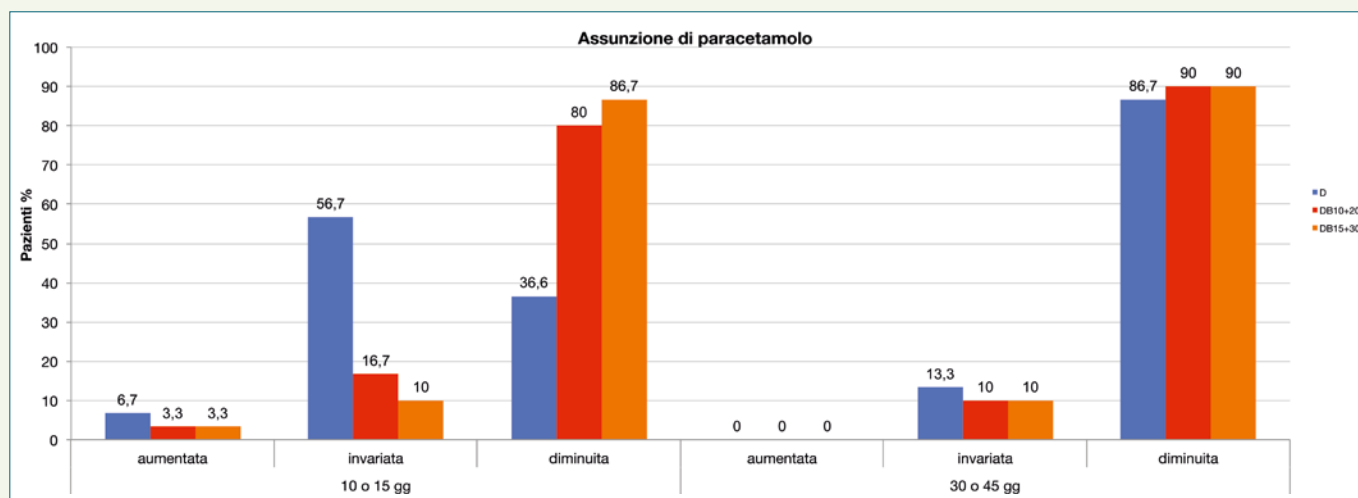


Figura 5. Assunzione di paracetamolo.

D = Destior® per 30 giorni; DB10+20 = attacco con Destior® Bridge per 10 giorni e mantenimento con Destior® per 20 giorni; DB15+30 = attacco con Destior® Bridge per 15 giorni e mantenimento con Destior® per 30 giorni.

to di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica (Casperome®)].

Essi sono stati somministrati in modo sequenziale prevedendo una fase di attacco con l'associazione fissa dei due principi attivi e, a seguire, una fase di mantenimento con il solo acido R(+) tioctico.

I due schemi impiegavano le stesse dosi giornaliere dei principi attivi, ma differivano per la durata della fase di attacco e di mantenimento, rispettivamente di 10 e 20 giorni nel gruppo DB10+20 e di 15 e 30 giorni nel gruppo DB 15+30.

Lo studio ha inoltre confrontato questi trattamenti con la monoterapia a base di acido R(+) tioctico.

Il vantaggio del 15+30

In sintesi i risultati mostrano che al termine del ciclo terapeutico lo schema di trattamento con 15 giorni di attacco e 30 giorni di mantenimento determina un effetto più pronunciato rispetto allo schema con 10 giorni di attacco e 20 giorni di mantenimento per quanto riguarda la riduzione del dolore (VAS) e il miglioramento della funzione (ODI/

NDI); anche per sintomi caratteristici della neuropatia lo schema 15+30 determina un beneficio, con tendenza alla significatività statistica della differenza rispetto allo schema 10 giorni+20 giorni.

Il confronto con la monoterapia a base di solo acido R(+) tioticico mostra un vantaggio dello schema 15+30 per quanto riguarda la riduzione del dolore (VAS) e il recupero funzionale (ODI/NDI), in accordo con un precedente studio¹⁴.

Questa esperienza indica che prolungare il trattamento combinato con acido R(+) tioticico ed estratto di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica portando la fase di attacco da 10 a 15 giorni, può offrire un ulteriore beneficio ai pazienti.

In particolare la significatività della differenza tra DB15+30 e DB10+20 alla prima valutazione (a 10 o 15 giorni, rispettivamente) suggerisce che agire per un periodo più lungo sulla prima fase dell'episodio doloroso da compressione radicolare, quando l'infiammazione ha parte rilevante nel determinare i sintomi, può contribuire a risolvere in modo più radicale le manifestazioni della radicolopatia: è nella prima fase del ciclo terapeutico, infatti, che i due principi attivi sono somministrati in associazione, agendo contemporaneamente sui meccanismi infiammatori [estratto di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica (Casperome®)] e sullo stress ossidativo [acido R(+) tioticico].

La significatività della differenza alla seconda valutazione per i punteggi VAS e ODI-NDI può essere almeno in parte interpretata come esito del fatto che i pazienti partivano già dai bassi punteggi raggiunti con il trattamento di attacco. La non significatività della differenza tra gruppi per il punteggio NTSS-6 (che comunque mostra buona tendenza verso la significatività) è coerente con l'osservazione che l'effetto dei neuroprotettori sui sintomi specifici della neuropatia richiede tempi medio-lunghi.

Circa l'importanza dei fenomeni patogenetici che avvengono nella prima fase dell'episodio doloroso da sofferenza radicolare, possono essere ricordati tre studi di particolare interesse.

Uno studio prospettico spagnolo su 366 pazienti con lombalgia ha osservato che una durata dei sintomi superiore ai 14 giorni prima dell'arruolamento rappresenta un elemento correlato alla cronicizzazione del dolore. Al contrario l'intensità del dolore, la limitazione funzionale e il livello di qualità di vita non mostrano questa correlazione¹⁸.

Uno studio su una coorte australiana mostra che la metà dei pazienti che sono costretti a ridurre o sospendere l'attività lavorativa a causa di una lombalgia acuta sono in grado di riprenderla al 14° giorno (mediana)¹⁹.

Questi dati suggeriscono che un arco di tempo intorno alle due settimane a partire dall'esordio dei sintomi potrebbe rappresentare un periodo critico per l'evoluzione dei sin-

tomi delle radicolopatie compressive, e sembrano sostenere una strategia che dovrebbe essere particolarmente intensiva con una terapia d'attacco mirata in questa fase. La rilevanza della reazione infiammatoria nella prima fase degli episodi di lombosciatalgia, lombocruralgia e cervicobrachialgia è indicata anche dal fatto che una radicolopatia può instaurarsi anche in assenza di una compressione meccanica della radice nervosa. A questa situazione si era già tentato di dare una spiegazione in passato con il concetto di radicolopatia chimica²⁰, sostenendo che i sintomi derivino da un'irritazione della radice determinata dalla presenza locale di una reazione infiammatoria. L'idea della radicolopatia chimica è stata a lungo controversa per la mancanza di evidenze dirette a sostegno: l'imaging con MRI può oggi mostrare che segni di sofferenza radicolare (edema e alterazioni del tessuto tipiche di uno stato infiammatorio) possono essere presenti anche in assenza di compressione meccanica da parte di altre strutture²¹. Come effettori principali della sofferenza chimica sono indicate citochine e altre molecole proinfiammatorie che vengono rilasciate dalla cartilagine discale nello spazio peridurale quando si verificano fenomeni degenerativi del disco²².

Le citochine, peraltro, sono ritenute responsabili non soltanto della generazione di stimoli algici, ma anche di profonde alterazioni biochimiche nei neuroni indicate come neuroinfiammazione²³, e infine contribuiscono a perpetrare i fenomeni degenerativi del disco^{22,24}.

Peraltro è ampiamente accettato il legame tra neuropatia e stress ossidativo che, soprattutto per la neuropatia diabetica, è stato caratterizzato in dettaglio negli aspetti del metabolismo cellulare²³. A sua volta lo stress ossidativo, ritenuto concausa importante della degenerazione nervosa nelle neuropatie, è favorito e aumentato da un processo infiammatorio come documentato nei modelli animali di compressione del nervo sciatico²⁵. Le interazioni tra stress ossidativo e infiammazione sono di fatto numerose, tanto che una condizione tende ad aggravare l'altra²³.

Il ruolo della *Boswellia serrata*

Gli estratti dalla resina di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica (Casperome®) hanno mostrato anche in questo studio la validità come principio attivo a spiccata azione antinfiammatoria con il vantaggio di un profilo di tollerabilità molto favorevole, proponendosi come alternativa concreta ai FANS. Le azioni biologiche antinfiammatorie dimostrate per gli acidi boswellici – i costituenti attivi dell'estratto di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica (Casperome®) – sono diverse. Sono dimostrate l'inibizione diretta della lipossigenasi, azione analoga a quella dei corticosteroidi²⁶, e l'inibizione della prostaglandina E₂

sintasi microsomiale, forma inducibile dell'enzima responsabile della sintesi di prostaglandina E_2 ²⁷; è stata osservata l'interferenza con il fattore nucleare kB (nf-kB) che promuove la trascrizione di diversi geni i cui prodotti hanno effetto proinfiammatorio^{24 27}; infine è stato osservato che gli acidi boswellici riducono l'espressione di citochine proinfiammatorie tra cui interleuchina 6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α)^{23 28}.

La scelta dell'acido R(+) tioctico come molecola dall'effetto neuroprotettivo è sostenuta da un solido bagaglio di evidenze: sebbene le esperienze storiche abbiano impiegato in larga misura le miscele racemiche del composto, studi più recenti hanno impiegato l'enantiomero destrogiro, come già puntualizzato²⁻⁴.

Oltre alle esperienze cliniche meritano di essere citati anche studi in vitro e in vivo che sostengono la preferenza per la forma R(+) rispetto al racemo. È stato mostrato ad esempio che l'affinità dell'enantiomero R(+) per la diidrolipoil-deidrogenasi – una delle componenti del complesso enzimatico della piruvato deidrogenasi della quale l'acido tioctico è un cofattore – è molto maggiore rispetto a quella dell'enantiomero S(-)²⁹. In un'esperienza in vitro su colture di neuroni di ratto, l'enantiomero R+ dell'acido lipoico e la miscela racemica R(+)/S(-) hanno mostrato attività antiossidante, ma non l'enantiomero S(-)²⁶. Uno studio recente, inoltre, indica che l'acido R(+) tioctico ha una biodisponibilità circa doppia rispetto all'acido S(-) tioctico³⁰. Infine in un modello animale di neuropatia compressiva (legatura del nervo sciatico) l'enantiomero R(+) mostra un effetto neuroprotettivo maggiore rispetto al racemo e all'enantiomero S(-)³¹.

Conclusioni

Nella radicolopatia compressiva un trattamento con Destior® Bridge [acido R(+) tioctico e estratto di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica, Casperome®] per 15 giorni seguito da Destior® [acido R(+) tioctico] per 30 giorni ottiene migliori risultati sulla riduzione del dolore e sulla funzione rispetto a un trattamento con Destior® Bridge per 10 giorni seguito da Destior® per 20 giorni, nonché rispetto a una monoterapia con Destior® per 30 giorni.

In particolare una fase di attacco prolungata a 15 giorni, con l'associazione dell'effetto antinfiammatorio degli estratti di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica (Casperome®) e dell'effetto neuroprotettivo e antiossidante dell'acido R(+) tioctico, sembrano spiegare il migliore risultato raggiunto, considerata la rilevanza dei fenomeni infiammatori nella fase iniziale degli episodi dolorosi.

Trova pertanto una logica applicazione clinica uno schema terapeutico secondo il criterio 15+30, ossia basato su un trattamento di attacco di 15 giorni con Destior® Bridge

[acido R(+) tioctico e estratto di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica, Casperome®], seguito da un mantenimento per 30 giorni con Destior® [acido R(+) tioctico].

Bibliografia

- 1 Memeo A, Loiero M. *Thioctic acid and acetyl-L-carnitine in the treatment of sciatic pain caused by a herniated disc: a randomized, double-blind, comparative study*. Clin Drug Investig 2008;28:495-500.
- 2 Buzzi G, Poma M, Francese F, et al. *Valutazione comparativa dell'efficacia dell'acido tioctico racemo e destrogiro nella lombosciatalgia. Analisi dei risultati dello studio clinico NE-STIORADE*. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2012;38:48-54.
- 3 Lazzaro F, Traini E, Amenta F. *Studio comparativo dell'efficacia di due antiossidanti contenenti acido tioctico nel trattamento della cervico-brachialgia e della lombo-crurosciatalgia*. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2012;38:199-207.
- 4 Lazzaro F, Loiero M. *Maggiore efficacia della terapia con acido lipoico enantiomero destrogiro rispetto alla forma racema alla dose di 600 mg/die per 8 settimane nella sindrome del tunnel carpale monolaterale*. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia. 2013;39:243-48.
- 5 Di Geronimo G, Caccese AF, Caruso L, et al. *Treatment of carpal tunnel syndrome with alpha-lipoic acid*. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2009;13:133-9.
- 6 Innocent NE, Amenta F, Di Cesare Mannelli L, et al. *Thioctic acid enantiomers prevent central nervous system changes occurring in a model of compressive neuropathy*. Italian Journal of Anatomy and Embryology 2011;116(Suppl):94.
- 7 Tomassoni D, Amenta F, Di Cesare Mannelli L, et al. *Neuroprotective activity of thioctic acid in central nervous system lesions consequent to peripheral nerve injury*. Biomed Res Int 2013;2013:985093.
- 8 Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al.; SYDNEY Trial Study Group. *The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial*. Diabetes Care 2003;26:770-6.
- 9 Reljanovic M, Reichel G, Rett K, et al. *Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II)*. Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res 1999;31:171-9.
- 10 Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. *Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study)*. ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care 1999;22:1296-301.
- 11 Ernst E. *Frankincense: systematic review*. BMJ 2008;337:a2813.
- 12 Lazzaro F. *Studio comparativo sull'efficacia di Tendhyal nella*

- tendinopatia achillea e nell'epicondilitis*. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2014;40:141-50.
- 13 Cameron M, Chrubasik S. *Oral herbal therapies for treating osteoarthritis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD002947.
 - 14 Lazzaro F, Loiero M. *L'associazione di acido tioctico destrogiro e Boswellia serrata (Casperome®) nel trattamento delle radicolopatie compressive: studio comparativo sull'efficacia di Destior® e Destior® Bridge nella cervicobrachialgia e nella lombocrurosciatalgia*. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2014;40:249-57.
 - 15 Bastyr EJ 3rd, Price KL, Brill V; MBBQ Study Group. *Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy*. *Clin Ther* 2005;27:1278-94.
 - 16 Monticone M, Baiardi P, Ferrari S, et al. *Development of the Italian version of the Oswestry Disability Index (ODI-I): a cross-cultural adaptation, reliability, and validity study*. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:2090-5.
 - 17 Monticone M, Ferrante S, Vernon H, et al. *Development of the Italian Version of the Neck Disability Index: cross-cultural adaptation, factor analysis, reliability, validity, and sensitivity to change*. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37:E1038-44.
 - 18 Kovacs FM, Abaira V, Zamora J, et al.; Spanish Back Pain Research Network. *The transition from acute to subacute and chronic low back pain: a study based on determinants of quality of life and prediction of chronic disability*. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30:1786-92.
 - 19 Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, et al. *Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study*. *BMJ* 2008;337:a171.
 - 20 Marshall LL, Trethewie ER, Curtain CC. *Chemical radiculitis. A clinical, physiological and immunological study*. *Clin Orthop Relat Res* 1977;(129):61-7.
 - 21 Byun WM, Ahn SH, Ahn MW. *Value of 3D MR lumbosacral radiculography in the diagnosis of symptomatic chemical radiculitis*. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:529-34.
 - 22 Risbud MV, Shapiro IM. *Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content*. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:44-56.
 - 23 Sandireddy R, Yerra VG, Areti A, et al. *Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: futuristic strategies based on these targets*. *Int J Endocrinol* 2014;2014:ID 674987.
 - 24 Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. *The role of interleukin-1 in the pathogenesis of human intervertebral disc degeneration*. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R732-45.
 - 25 Naik AK, Tandan SK, Dudhgaonkar SP, et al. *Role of oxidative stress in pathophysiology of peripheral neuropathy and modulation by N-acetyl-L-cysteine in rats*. *Eur J Pain* 2006;10:573-9.
 - 26 Abdel-Tawab M, Werz O, Schubert-Zsilavec M. *Boswellia serrata: an overall assessment of in vitro, preclinical, pharmacokinetic and clinical data*. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:349-69.
 - 27 Siemoneit U, Koeberle A, Rossi A, et al. *Inhibition of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as a molecular basis for the anti-inflammatory actions of boswellic acids from frankincense*. *Br J Pharmacol* 2011;162:147-62.
 - 28 Moussaieff A, Yu J, Zhu H, et al. *Protective effects of incensole acetate on cerebral ischemic injury*. *Brain Res* 2012;1443:89-97.
 - 29 Löffelhardt S, Bonaventura C, Locher M, et al. *Interaction of alpha-lipoic acid enantiomers and homologues with the enzyme components of the mammalian pyruvate dehydrogenase complex*. *Biochem Pharmacol* 1995;50:637-46.
 - 30 Hermann R, Mungo J, Cnota PJ, et al. *Enantiomer-selective pharmacokinetics, oral bioavailability, and sex effects of various alpha-lipoic acid dosage forms*. *Clin Pharmacol* 2014;6:195-204.
 - 31 Tomassoni D, Amenta F, Amantini C, et al. *Brain activity of thioctic acid enantiomers: in vitro and in vivo studies in an animal model of cerebrovascular injury*. *Int J Mol Sci* 2013;14:4580-95.

Dal 23 Marzo 2015
al 23 Marzo 2016



F.A.D. FOCUS ON SULLA CHIRURGIA DELLA SPALLA E DEL GOMITO

NOVITÀ SULLE VIE D'ACCESSO AL GOMITO
LA SPALLA INSTABILE NELL'UNDER 20



Provider ECM n. 802

S.I.O.T. Società Italiana Di Ortopedia E Traumatologia

Responsabili scientifici:

R. ROTINI; A. CASTAGNA

Docenti:

A. Castagna, E. Cesari, A. Colozza, G. Delle Rose, M. Fontana,
F. Grassi, E. Guerra, A. Marinelli, G. Rollo, R. Rotini, A. Sard

Le alterazioni scheletriche e funzionali presenti nell'instabilità di spalla del soggetto al di sotto dei 20 anni d'età e le vie d'accesso nella chirurgia del gomito sono argomenti che, seppur apparentemente distanti, necessitano di una particolare ed uguale attenzione per la loro attualità dovuta alla continua evoluzione delle conoscenze scientifiche che caratterizza entrambi i settori.

Il corso "FOCUS ON SULLA CHIRURGIA DELLA SPALLA E DEL GOMITO" si propone di approfondirne gli aspetti più significativi al fine di standardizzare al meglio la pratica dello specialista ortopedico.

IL CORSO FAD SI ARTICOLA IN LEZIONI MULTIMEDIALI, CASI CLINICI PROPOSTI CON IL METODO PBL (PROBLEM BASED LEARNING) VIDEO E LETTURE TRATTE DAI PRINCIPALI STUDI CLINICI.

PER MAGGIORI INFORMAZIONI VISITATE IL SITO:

www.siot.it

In collaborazione scientifica con



Con il contributo non condizionante di



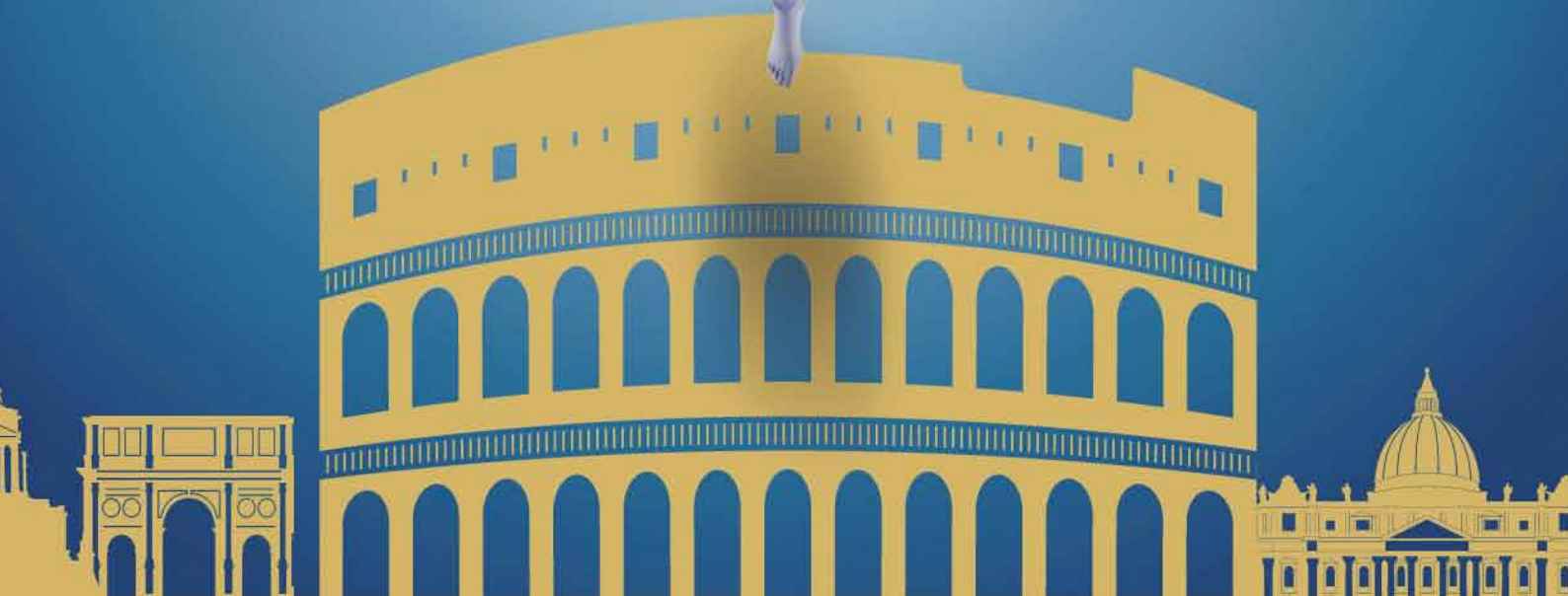


CONGRESSO NAZIONALE SIOT

SOCIETÀ ITALIANA DI ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

**LA PROTESIZZAZIONE NEL PAZIENTE AD ELEVATA RICHIESTA FUNZIONALE
LA FRAGILITÀ SCHELETRICA NELLE OSTEOPATIE METABOLICHE**

PRESIDENTI: V. AMORESE, U. TARANTINO VICE PRESIDENTI: G. CERCIELLO, G. COSTANZO



CONGRESSO NA



Cari soci,

il 2015 segna il 100° anniversario del congresso SIOT tenutosi per la prima volta a Roma nel 1892 ed organizzato dall'illustre Prof. Pietro Panzeri. L'obiettivo dei nostri Maestri era, allora, quello di utilizzare le proprie conoscenze, provenienti dalla chirurgia generale, per far crescere una specialità dedicata all'apparato locomotore. Oggi, questo significativo anniversario dovrà essere il motore per una necessaria spinta innovativa, che sarà rafforzata da una centenaria esperienza, originata dallo spirito illuminato dei nostri predecessori.

La lunga "militanza" ortopedica, nonché l'amicizia che lega tutti noi, presidenti e vicepresidenti, saranno il giusto viatico per un'ottima riuscita dell'evento che andiamo a vivere.

L'importante evoluzione scientifica di questi anni molto prolifici, ha nettamente migliorato la qualità della vita e determinato il suo contestuale allungamento. Da qui la sfida che il cambiamento della società ci pone e a cui non possiamo che rispondere con un impegno scientifico verso nuove tecniche e terapie per sostenere pienamente i nuovi standard di vita.

Oggi i cosiddetti "anziani" sembrano rivivere una seconda giovinezza e aspirano ad una performance a cui i nostri genitori, e ancora di più i nostri nonni, non pensavano lontanamente: le protesi devono essere sempre più adeguate e l'apparato muscolo-scheletrico deve avere una densità tale da accettarle e utilizzarle. Lo stesso e ancora di più vale per quei giovani affetti da alterazioni metaboliche dell'osso dove la chirurgia protesica, quando necessaria, deve rispondere ad una più elevata richiesta funzionale. La comprensione della fisiopatologia dei cambiamenti che avvengono nell'organismo umano, suffragata dalla nostra approfondita conoscenza dei meccanismi di base, ci guiderà nella individuazione dei supporti tecnici più moderni e delle tecniche chirurgiche più attuali.

Daremo molto spazio alla discussione cercando di formulare, per ogni argomento, raccomandazioni di trattamento basate sull'evidenza scientifica.

La realizzazione di corsi educazionali consentirà di rimarcare le conoscenze ormai assodate su tematiche come la traumatologia, la patologia vertebrale, la traumatologia pediatrica e le fratture da fragilità.

I poster saranno divisi per tema e saranno interattivi: il visitatore potrà mettersi in contatto direttamente con l'autore o discuterne via mail.

E quale sede migliore che la Città eterna per rappresentare questo slancio verso il futuro da vivere a pieno? Abbiamo fortemente voluto che nell'anno del centenario il congresso della nostra Società si svolgesse a Roma per accogliere qui le peculiarità e le proposte operative di tutti gli ortopedici della nostra nazione, stabilendo un virtuale passaggio di testimone determinato dall'evoluzione scientifica e sociale di un popolo.

I Presidenti

Vito Amorese

Umberto Tarantino

I Vice Presidenti

Giuliano Cerciello

Giuseppe Costanzo

ZIONALE SIOT 2015

SABATO 7 NOVEMBRE

MATTINA

RIUNIONI SUPERSPECIALISTICHE
COMUNICAZIONI
SOS MEDICO-LEGALE
EFORT FORUM

POMERIGGIO

RIUNIONI SUPERSPECIALISTICHE
COMUNICAZIONI
CERIMONIA INAUGURALE
COCKTAIL DI BENVENUTO

DOMENICA 8 NOVEMBRE

MATTINA

MAIN SESSION
"La protesizzazione nel paziente ad elevata richiesta funzionale"

POMERIGGIO

MAIN SESSION
"La fragilità scheletrica nelle osteopatie metaboliche"
APPROFONDIMENTI SUL TEMA
COMUNICAZIONI
CORSI DI ISTRUZIONE
SIMPOSI TECNICI

LUNEDÌ 9 NOVEMBRE

MATTINA

TAVOLA ROTONDA MEDICO LEGALE
SPAZIO SIOT
SEDUTA AMMINISTRATIVA SIOT

POMERIGGIO

MAIN SESSION
"La protesizzazione nel paziente ad elevata richiesta funzionale"
SIMPOSI TECNICI
APPROFONDIMENTI SUL TEMA
COMUNICAZIONI
SESSIONE SPECIALIZZANDI
CORSI DI ISTRUZIONE

MARTEDÌ 10 NOVEMBRE

MATTINA

MAIN SESSION
"La fragilità scheletrica nelle osteopatie metaboliche"
APPROFONDIMENTI SUL TEMA
COMUNICAZIONI
CORSI DI ISTRUZIONE
SIMPOSI TECNICI

PRESENTAZIONE ABSTRACT

TERMINE ULTIMO PRESENTAZIONE ABSTRACT: 15 MARZO 2015

Nella pagina appositamente dedicata del sito www.congressosiot.it saranno riportate le norme per redigere in italiano i riassunti dei lavori.

www.congressosiot.it



100° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

PRESIDENTI

Vito Amorese, Umberto Tarantino

VICE PRESIDENTI

Giuliano Cerciello, Giuseppe Costanzo

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Simone Cerciello

Clinica San Luca - Roma

Maurizio Feola

AO Policlinico Universitario
Tor Vergata - Roma

Elena Gasbarra

AO Policlinico Universitario
Tor Vergata - Roma

Guido Marinelli

Ospedale "S. Giuseppe"
Albano Laziale (RM)

Alessandro Ramieri

Università la Sapienza - Polo Pontino
ICOT Latina

Gabriele Tucci

Ospedale "S. Giuseppe"
Albano Laziale (RM)

COMMISSIONE ESECUTIVA DEL CONGRESSO

Garante

Marco d'Imporzano

Coordinatore Scientifico

Andrea Piccioli

Amministratore Unico GSO

Paola Donatelli

Coordinamento Esecutivo

Elena Cristofari

Coordinamento Operativo

Amalia Mastropasqua

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



OIC Srl

Viale Matteotti 7 - 50121 Firenze
Tel. 055 50351 - Fax 055 5001912
Info2015@congressosiot.it

SEDE CONGRESSUALE

Ergife Palace Hotel

Via Aurelia, 619 - Roma

www.ergifepalacehotel.com