



- ✘ **La gestione del difficile rapporto rischio-beneficio-costo nella terapia dell'osteoporosi**  
*F.M. Donelli, G. Landi, G. Gualtieri, M. Gabbrielli*
- ✘ **Il timing nelle fratture prossimali di femore nell'anziano: vero o falso?**  
*R. Giancola, C. Crippa, F. Ferrara, A. Maione, G. Antonini*
- ✘ **Il trattamento integrato delle metastasi ossee nei tumori solidi**  
*F. Nichetti, P. Indelicato, F. De Braud, P.A. Daolio, S. Bastoni, M. Platania*
- ✘ **L'osteomalacia oncogenica: inquadramento clinico-diagnostico**  
*A. Piccioli, M.S. Spinelli*
- ✘ **Le metatarsalgie meccaniche**  
*D. Vittore, D. Borsetti, B. Maiorana, A. Parisi, M. Dilonardo*
- ✘ **Gestione delle fratture di femore prossimale nel paziente geriatrico: la Hip Fracture Unit**  
*R. Civinini, T. Paoli, M. Innocenti*

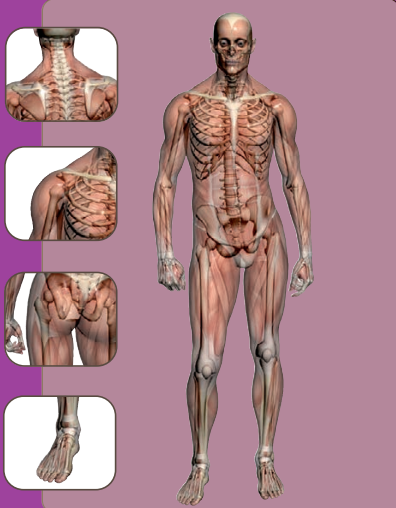
# Guna Collagen Medical Devices

FLACONCINI INIETTABILI

MEDICAL DEVICE



## Descrizione



La peculiare caratteristica dei **Guna Collagen Medical Devices**, a base di collagene e componenti ancillari, consente un approccio raffinato, innovativo ed efficace alle patologie dolorose dell'Apparato locomotore e di sostegno.

I componenti ancillari, di origine naturale, consentono un migliore e mirato posizionamento in situ del collagene.

Il collagene, di origine suina, somministrato mediante iniezione periarticolare, intraarticolare, intramuscolare e intradermica, fornisce un supporto meccanico, con un evidente effetto positivo sulla stabilizzazione della ipermobilità articolare, sul movimento, sul dolore e sulla qualità di vita.

Grazie alla loro caratteristica, i **Guna Collagen Medical Devices** hanno una funzione strutturale: rimpiazzare, rinforzare, strutturare e proteggere le cartilagini, i tendini, i legamenti, le capsule articolari, etc. migliorando l'assetto istologico delle fibre collagene di tutte le strutture anatomiche in cui esso è presente e fornire un supporto di tipo meccanico al distretto interessato.

## Key word:

**Guna Collagen Medical Devices, i 13 Medical Device per le diverse patologie osteo-artro-miofasciali**

## Composizione

- **MD-HIP:**  
Collagene, Fosfato di calcio
- **MD-ISCHIAL:**  
Collagene, Rhododendron
- **MD-KNEE:**  
Collagene, Arnica
- **MD-LUMBAR:**  
Collagene, Hamamelis
- **MD-NECK:**  
Collagene, Silicio
- **MD-SHOULDER:**  
Collagene, Iris
- **MD-SMALL JOINTS**  
Collagene, Viola
- **MD-THORACIC:**  
Collagene, Cimicifuga
- **MD-MATRIX:**  
Collagene, Ac. citrico, Nicotinamide
- **MD-MUSCLE:**  
Collagene, Hypericum
- **MD-POLY:**  
Collagene, Drosera
- **MD-NEURAL:**  
Collagene, Citrullus
- **MD-TISSUE:**  
Collagene, Ac. ascorbico, Gluconato di magnesio, Piridossina cloridrato, Riboflavina, Tiamina cloridrato

## Protocollo terapeutico

**MD-HIP**  
**MD-ISCHIAL**  
**MD-KNEE**  
**MD-SMALL JOINTS**  
1 trattamento alla settimana per 10 settimane consecutive

**MD-MUSCLE**  
**MD-NECK**  
**MD-NEURAL**  
**MD-POLY**  
**MD-SHOULDER**  
1-2 trattamenti alla settimana per 10 settimane consecutive.

**MD-LUMBAR**  
**MD-MATRIX**  
**MD-THORACIC**  
**MD-TISSUE**  
2 trattamenti per le prime 2 settimane; proseguire con 1 trattamento alla settimana fino a miglioramento della sintomatologia (in media 8-10 sedute).

## Confezione

- **Flaconcini:** 2 ml.
- Confezione da 10 flaconcini.

CE 0373

il nostro laboratorio è a **Impatto Zero®**  
GUNA S.p.a. aderisce al progetto Impatto Zero® di LifeGate. Compensando le emissioni di CO<sub>2</sub> con la creazione di nuove foreste.



**GUNA S.p.a. - Milano**  
[www.guna.it](http://www.guna.it)



AZIENDA CON SISTEMA DI GESTIONE QUALITÀ UNI CEI EN ISO 13485:2012 CERTIFICATO DA CERTIQUALITY

**AITOG OGGI**

Anno VI - ottobre/novembre 2016 - n. 5

**Comitato Scientifico**

**Presidente**

Fabio Maria Donelli

**Direttore Responsabile**

Giuseppe Rocucci

**Presidente Comitato di Redazione**

Luigi Fantasia

**Comitato di Redazione**

Guido Antonini

Pietro Maniscalco

Luca Pietrogrande

Mauro Roselli

Carlo Ruosi

**Presidente Comitato Referee**

Rinaldo Giancola

**Comitato Referee**

Aldo Bova

Alberto Corradi

Andrea Piccioli

Michele Saccomanno

Claudio Sarti

Donato Vittore

**Redazione e amministrazione presso:**

KEEP International

Via G. Vigoni, 11

20122 Milano

Tel. 02.5412.2513 • Fax 02.5412.4871

keep@keepinternational.net

**Editore:**



GRIFFIN s.r.l. Unipersonale

Piazza Castello 5/E

Griffin 22060 Carimate (Co)

Tel. 031.789.085 • Fax 031.685.3110

info@griffineditore.it

www.griffineditore.it



Divisione editoriale TIMEO

Via G. Rossini, 10

TIMEO 40067 Rastignano (Bo)

Tel. 051.6260473 • Fax 051.6268163

info@timeoeditore.it

www.timeoeditore.it - www.podonline.it

*Pubblicazione Iscritta presso il Tribunale di Bologna autorizzazione nr. 8282 del 17/12/2012.*

**Ufficio pubblicità e produzione**

Franco Bombonati - Tel. 051.6260473

*Editing e impaginazione:*

Fabio Pellizotti

*Stampa e confezione:*

LITOSEIBo s.r.l. - OFFICINE GRAFICHE

Rastignano - (Bo)

## Editoriale

**RINALDO GIANCOLA\***

**S**empre più ci rendiamo conto che la società sta invecchiando, mettendo a nudo problemi e criticità che richiedono una urgente risposta.

Sempre più dobbiamo confrontarci con pazienti anziani affetti da patologie degenerative e traumatiche dell'apparato muscolo scheletrico che ci chiedono di riportarli ad essere attivi ma soprattutto indipendenti.

Nostro compito è cercare di dare una risposta reale che possiamo mantenere senza illudere ma offrendo, nelle nostre possibilità, il meglio che ci mette a disposizione la scienza medica.

Da qui la necessaria di collaborazione tra colleghi nella informazione e nello scambio di idee ed esperienze.

Questa rivista ne è il frutto e ringrazio gli Autori per il loro lavoro, sicuro che sia la via giusta per raggiungere il traguardo che la nostra Società Scientifica si è proposta.



\*Presidente AITOG

# Presentazione

FABIO M. DONELLI\*

Dall'introduzione del termine **ortopedia** del 1742 da parte del francese Nicholas Andry, la progressiva affermazione della medicina specialistica in ortopedia ha portato indubbi progressi in campo clinico-terapeutico.

La patologia ortopedica dell'anziano, per l'incremento della vita media, è parte importante della pratica clinica quotidiana.

L'invecchiamento biologico comporta la perdita di strutture e funzioni nell'organismo. L'anziano ha, quindi, una minore riserva funzionale e una maggiore fragilità.

A fronte della necessità di contenere le spese, s'impone un razionale di condotta che riduca **nel limite del possibile** i costi, ottimizzando i risultati sulla base di osservazioni di precise **linee-guida**.

Per il crescente bisogno di rispondere alle esigenze di questa tipologia di soggetti, l'**AITOG** sta affrontando questioni centrali nel campo dell'assistenza geriatrica.

Contemporaneamente, stiamo assistendo a una modificazione delle aspettative della popolazione dovuta anche alla globalizzazione, che ha evidenziato l'esigenza di ottenere una più rapida ripresa funzionale, riducendo i tempi chirurgici e i periodi



dell'ospedalizzazione e del recupero della funzionalità articolare negli over 65 e, specialmente, negli over 85: pazienti di norma con pluri-patologie che richiedono un approccio multidimensionale meritevole di piani di assistenza e di cure personalizzate.

Di fatto, questo cambiamento demografico si trova anche riflesso nel crescente numero di sostituzioni protesiche, in particolar modo nell'anca e nel ginocchio.

Nel caso di pazienti anziani, è noto che l'utilizzo di materiali osteo-induttivi

favoriscono la modulazione biologica, alla base della osteo-integrazione.

L'obiettivo dell'**AITOG** è di assegnare all'anziano un ruolo centrale, affrontando con approccio scientifico le problematiche cliniche dovute alla fragilità scheletrica e alle concomitanti pluri-patologie, cercando di evitare l'insorgenza di complicanze prevedibili e prevenibili.

Un particolare messaggio è rivolto ai giovani colleghi ortopedici e di area clinica e fisiatrica, invitandoli a inviare le loro esperienze scientifiche alla nostra rivista e alla nostra attività congressuale.

\* *Presidente Comitato scientifico A.I.T.O.G.*



# Sommario

## Editoriale

*R. Giancola*, ..... 3

## Presentazione

*F.M. Donelli* ..... 4

## Terapia del dolore cronico con la radiofrequenza. Esperienza e valutazioni

*A. Bova, L. Cillo, S. Della Corte, A. Catapano, M.A. D'Agostino, M. Carlomagno, N. Avena, P. Milano*.... 7

## La gestione del difficile rapporto rischio-beneficio-coste nella terapia dell'osteoporosi: prescrizione e sostenibilità

*F.M. Donelli, G. Landi, G. Gualtieri, M. Gabbrielli* ..... 12

## Il trattamento chirurgico delle fratture mediali dell'epifisi prossimale del femore con viti cannulate: nostra esperienza

*G. Strigini, P. Maniscalco* ..... 16

## Fisiopatologia delle fratture atipiche di femore

*E. Raimondo, L. Pietrogrande* ..... 19

## Il timing nelle fratture prossimali di femore dell'anziano: vero o falso?

*R. Giancola, C. Crippa, F. Ferrara, A. Maione, G. Antonini* ..... 25

## Gestione delle fratture del femore prossimale nel paziente geriatrico: la Hip Fracture Unit

*R. Civinini, T. Paoli, M. Innocenti*, ..... 29

## Inchiodamento a cielo chiuso nelle fratture prossimali di omero: nuove strategie

*F. Lanza, G. Stennardo* ..... 33

## Il fissatore TGF nel trattamento delle fratture prossimali di omero quale alternativa alla metodica conservativa dell'anziano

*A. Corradi, M. Attanasio, S. Marchina, B. Arcuri* ..... 36

## Le metatarsalgie meccaniche

*D. Vittore, D. Borsetti, B. Maiorana, A. Parisi, M. Dilonardo*..... 42

## Vertebro e cifoplastica: quando nell'anziano

*C. Ruosi, F. granata, S. Liccardo, G. Colella* ..... 48

## Il registro delle fratture da fragilità per un migliore approccio diagnostico terapeutico

*U. Tarantino, M. Feola* ..... 52

## L'osteomalacia oncogenica: inquadramento clinico-diagnostico

*A. Piccioli, M.S. Spinelli* ..... 56

## Il trattamento integrato delle metastasi ossee nei tumori solidi

*F. Nichetti, P. Indelicato, F. De Brandi, P.A. Daolio, S. Bastni, M. Platania* ..... 60

## Ematoma spontaneo del retto addominale nell'anziano, complicanza di terapia anticoagulante e antiaggregante piastrinica

*R.M. Carlesi, M.C. Castoldi, A.G. Rampoldi, P. Centeleghe, G. Gatto* ..... 68

## Valutazione degli outcomes dopo protesi di primo impianto di anca e gineaocchio: quale ruolo ha la salute psicologica del paziente?

*G. Solarino, G. Vicenti, A. Abate, F. Rifino, B. Moretti* ..... 72



# Società Italiana di Traumatologia e Ortopedia Geriatrica

## Consiglio Direttivo:

**Presidente:** R. Giancola  
**Past Presidente:** L. Fantasia  
**Vice Presidente:** D. Vittore  
**Consiglieri:** A. Corradi  
 P. Maniscalco  
 L. Pietrogrande  
 M. Roselli  
 C. Ruosi  
 C. Sarti  
 G. Solarino

## Comitato Scientifico

**Presidente:** F. M. Donelli  
 A. Agosti  
 C. Crippa

## Revisori dei Conti:

A. Giubilato  
 G. Potalivo

**Tesoriere:** A. Aloisi

**Segretario:** G. Antonini

**Addetto Stampa:** A. Piccioli

**Proibiviri:** A. Bova  
 C. Lazzarone  
 M. Saccomanno  
 A. Tango

## Segreteria:

Keep International  
 Via G. Vigoni, 11  
 20122 Milano  
 Tel. 0254122513  
 Fax 0254124871

## SCHEDA DI ADESIONE ALLA SOCIETA'

*Nome e Cognome* .....

*Qualifica* .....

*Specializzazione* .....

*Campo d'attività* .....

*Ente di appartenenza* .....

*Via* ..... *Città* ..... *CAP* .....

*Tel.* ..... *Fax* ..... *E-mail* .....

*Abitazione...Via* ..... *Città* ..... *CAP* .....

*Tel.* ..... *Cell.* ..... *Fax* ..... *E-mail* .....

## Quota associativa biennale annualità 2016 e 2017

**Medici Specialisti € 20,00 (venti/00)**

**Specializzandi € 10,00 (dieci/00)**

## Per pagamento tramite bonifico bancario:

AITOG – Società Italiana Traumatologia e Ortopedia Geriatrica  
 Banca Nazionale del Lavoro Dip. Milano Ag.1 C/C 001303  
 IBAN: IT 36 J010 0501 6010 0000 0001303

Si prega di inviare copia della scheda compilata in stampatello con copia del bonifico via fax (n. 02 54124871) o via e-mail ([aitog@keepinternational.net](mailto:aitog@keepinternational.net)) alla Segreteria Keep International, Via Giuseppe Vigoni 11- 20122 Milano

Ai sensi dell'art. 10, legge 31/12/96 n. 675 dichiaro di acconsentire con la presente alla diffusione dei dati sensibili personali a fine di attività scientifiche.

Data ..... Firma .....

# Terapia del dolore cronico con la radiofrequenza

## Esperienza e valutazioni

A. BOVA\*, L. CILLO\*, S. DELLA CORTE\*\*, A. CATAPANO\*, M.A. D'AGOSTINO\*,  
M. CARLOMAGNO\*\*\*, N. AVENA\*, P. MILANO\*\*

\* Clinica Santa Lucia, struttura terapia del dolore osteoarticolare(San Giuseppe Vesuviano)

\*\* Presidio Ospedaliero San Gennaro (Napoli)

\*\*\*Anestesia e Rianimazioni Università degli studi di Napoli Federico II

### INTRODUZIONE

Il dolore che noi trattiamo è il dolore cronico persistente di origine articolare.

In Europa tale tipo di dolore colpisce 100 milioni di persone, con una prevalenza del 50% nelle persone anziane.

Dai dati EFIC si evince che l'Italia (26%), in particolare, è al terzo posto per quanto riguarda la prevalenza del dolore cronico, dopo la Polonia (27%) e la Norvegia (30%) e prima del Belgio (23%), su una media europea del 19 %

Le donne appaiono più colpite degli uomini.

In un recente studio europeo su 46394 adulti è risultato che:

- il 19% dei partecipanti era affetto da dolore cronico
- il dolore cronico era causa di depressione nel 21% dei casi
- il dolore cronico era causa di una riduzione della capacità lavorativa nel 61% dei casi
- il dolore cronico era causa di perdita di lavoro nel 21% dei casi.

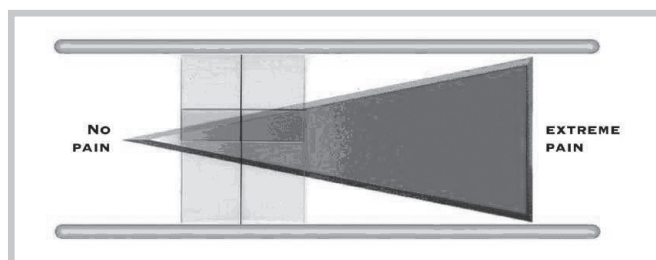


Fig. 1 Scala Vas

Recenti indagini hanno evidenziato che in Italia sono più di dodici milioni le persone affette da dolore cronico, a causa del quale vengono perse ogni anno circa un miliardo di ore lavorative e vengono spesi oltre 11 miliardi di euro in visite mediche e terapie, con un costo sociale complessivo di 36,4 miliardi di euro l'anno.

Quella del dolore cronico e persistente è una problematica di salute, ma, anche sociale, familiare ed economico-finanziaria, di importanza immane.

### RIASSUNTO

Gli AA. adoperano da circa 4 anni la radiofrequenza nella terapia del dolore osteoarticolare cronico persistente con risultati soddisfacenti

Le patologie che hanno maggiormente trattato sono le seguenti: rachialgia da spondiloartrosi lombare e cervicale, coxalgia da coxartrosi, gonalgia da gonartrosi, artralgia della scapolomero da condropatia e da artrosi, neuroma di Morton, epicondilitite, tendinopatia inserzionale dell'achilleo. I pazienti trattati sono per lo più anziani e di sesso femminile. L'età va dai 60 agli 85 anni. Ma capitano anche tanti giovani.

Fra i pazienti trattati vi sono innanzitutto: cardiopatici, epatopatici, nefropatici, allergici, sportivi

Gli AA. descrivono: i principi su cui

si fonda la tecnica, il modo con cui si effettua la procedura ed il modo con cui si segue il paziente nel posttrattamento, l'utilità della riabilitazione e del supporto psicologico.

Presentano i risultati, anche alla luce della scala VAS (scala di valutazione del dolore). (Fig. 1)

**Parole chiave:** dolore osteoarticolare, radiofrequenza, dolore cronico

### ABSTRACT

The AA. endeavor to be about 4 years in the radio frequency of persistent chronic osteoarticular pain therapy with satisfactory results.

The diseases that mostly treated are: back pain from lumbar and cervical spondylosis, hip pain from osteoarthritis, knee pain from knee osteoarthritis,

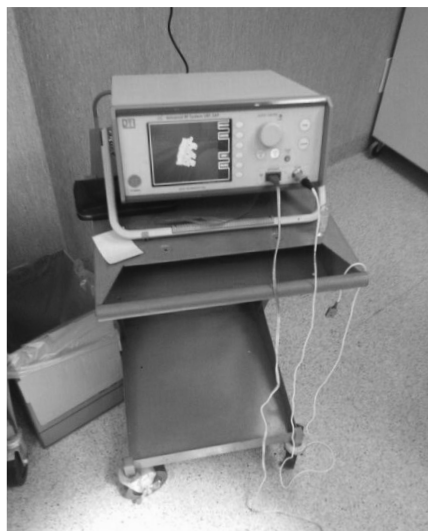
arthralgia of the Shoulder Joint from chondromalacia and osteoarthritis, Morton's neuroma, epicondylitis, tendonitis of achilles tendon.

Patients treated are mostly 'elderly and women. The ages range from 60 to 85 years. Among the patients treated there are first of all: heart disease, liver disease, renal disease, allergy, sport trauma.

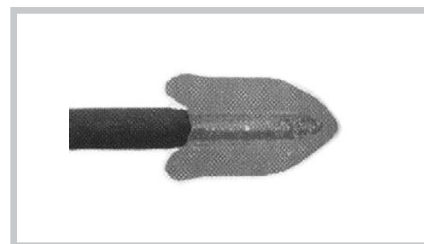
The AA. describe: the principles on which the technique, the way in which the procedure is performed and the way it follows the patient in the post-treatment, the usefulness of rehabilitation and psychological support.

Present the results, especially in light of the scale (VAS pain assessment scale). (Fig. 1)

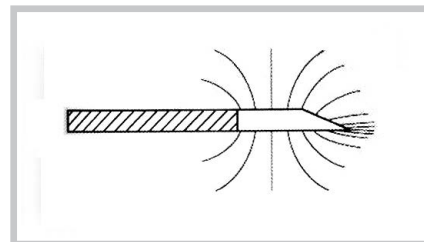
**Keywords:** arthritic pain, radiofrequency, chronic pain.



← **Figura 2**  
**Apparecchio generatore  
di radiofrequenza**



**Figura 3 →**  
**configurazione della lesione termica  
(da "Le Radiofrequenze" di Menno E.  
Sluijter)**



**Figura 4**  
**il campo elettrico in relazione alla  
punta attiva dell'elettrodo (da "Le  
Radiofrequenze" di Menno E. Sluijter)**

Ci vuole una grande attenzione e bisogna porsi nell'ottica di risolvere, avvalendosi delle armi che ci sono a disposizione e cercandone altre (è necessario arricchire molto la ricerca nel settore).

Il dolore va approcciato sempre con grande attenzione, con ascolto e visita del paziente, indagini ecc. ecc.

La terapia può essere: medica, fisica, riabilitativa, chirurgica, riabilitativa postchirurgica, psicologica.

Fra le metodiche più innovative per trattare il dolore cronico c'è l'uso della radiofrequenza.

## NOTE SULLA RADIOFREQUENZA

È un metodo innovativo per curare il dolore persistente, estremamente sicuro e particolarmente indicato per alcuni disturbi.

Le onde a radiofrequenza sono onde elettromagnetiche che viaggiano alla velocità della luce, (300,000 km/s).<sup>(8)</sup> L'energia della radiofrequenza è un tipo di energia termica che viene creato da un generatore speciale a frequenze molto alte o super elevate. (Fig. 2) Con l'uso di questo generatore dedicato l'energia termica viene creata e indirizzata con precisione sui nervi che trasportano gli impulsi del dolore. La "lesione" risultante riguarda una superficie sferica di distru-

zione del tessuto attorno alla punta dell'ago "RF", che può includere i nervi che irradiano il dolore (Fig. 3, 4)

L'ablazione con radiofrequenza è una procedura utilizzata per fornire sollievo dal dolore cronico rispetto a quella fornita da iniezioni semplici o blocchi nervosi.<sup>(8)</sup>

Distuggendo selettivamente i nervi che portano gli impulsi del dolore, la struttura dolorosa può essere efficacemente denervata e il dolore ridotto o eliminato per alcuni mesi fino ad un massimo di 12 mesi; in vari casi di più.

Una volta Individuata l'area di produzione del dolore, nelle varie patologie osteoarticolari, la sua innervazione è presa di mira per favorirne l'interruzione. Un piccolo elettrodo isolato, eccetto nella sua parte più distale, collegato ad un apparecchio capace di generare impulsi di radiofrequenza continua o intermittente (pulsata) viene posto con l'aiuto di un amplificatore di brillantezza nei pressi dei nervi generatori della sintomatologia dolorosa.

È indispensabile per il medico conoscere, in quanto esperto di anatomia, dove posizionare la cannula. L'albero della cannula ad eccezione degli ultimi 5/10 mm è coperto con un isolamento di protezione, in modo che la corrente elettrica passi solo nei tessuti circostanti alla punta della cannula. Quando la cannula risulta essere in posizione ottimale, il medico può eseguire un test e rilasciare una piccola quantità di corrente elettrica attraverso la punta dell'ago a due



**Figura 5** **Tattamento chirurgico miniinvasivo con  
radiofrequenza al ginocchio**



**Figura 6** **Riabilitazione post-trattamento chirurgico al  
rachide lombare**



frequenze diverse. Questo test consente di confermare che la punta della cannula è in prossimità del nervo bersaglio e che non è vicino a qualsiasi altro nervo. Una volta che il test conferma la buona posizione della punta della cannula, viene iniettato nella zona un anestetico locale.

Il generatore di RF emette impulsi sui tessuti adiacenti alla punta dell'ago, determinando due fenomeni specifici: calore e la formazione di un campo elettrico.

Il meccanismo d'azione della radiofrequenza si avvale di entrambi questi effetti che determinano uno stordimento (stunning) delle cellule nervose, interrompendo il circolo vizioso alla base del fenomeno del dolore o una distruzione dei recettori nervosi. (3, 4)

## ESPERIENZA

Dal gennaio 2013 ad aprile 2016 abbiamo trattato 600 casi.

I pazienti trattati avevano le seguenti patologie:

- Lomboartrosi 195 (32,5%)
- Cervicoartrosi 57 (9,5%)
- Coxartrosi 75 (12,5%)
- Gonartrosi 148 (24,6%)
- Artralgia della scapolomeroale 90 (15%)
- Neuroma di Morton 20 (3,4%)
- Tendinopatia inserzionale dell'achilleo 15 (2,5%)

Il trattamento viene effettuato in Day Surgery oppure in Ricovero Ordinario. Abbiamo adoperato:

- Radiofrequenza continua per rachide lombosacrale e ginocchio (6)
- Radiofrequenza pulsata per rachide cervicale, spalla, anca, neuroma di Morton, tendine di achille.



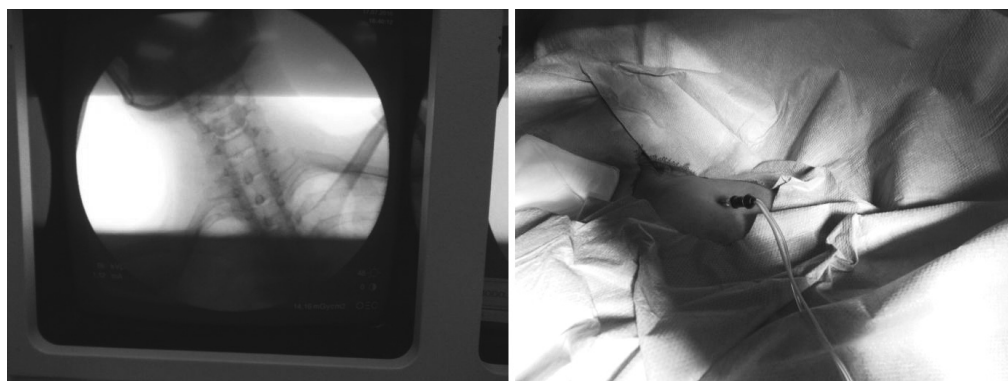
**Figura 7 Riabilitazione in acqua post-trattamento**

In molti casi dopo la esecuzione della radiofrequenza (**Fig. 5**) abbiamo indirizzato e seguito i pazienti per un periodo di riabilitazione, anche in acqua, e di supporto psicologico.

Sia la riabilitazione che il supporto psicologico sono essenziali ai fini del risultato. Specialmente il movimento in acqua nella maggior parte delle patologie trattate. (**Fig. 6, 7**)

Sui 600 casi trattati abbiamo seguito in tutto il suo iter 350 pazienti, controllando anche a distanza in termini diretti clinici o con domande via telefono.

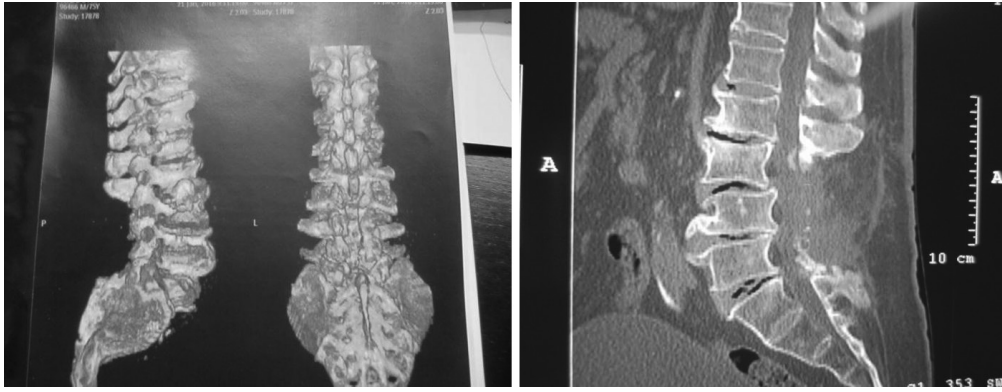
Abbiamo valutato il dolore con la scala VAS prima del trattamento, subito dopo, a distanza di tre mesi, a distanza di un anno.



**Figura 8**  
*Donna di anni 54 con rachialgia cervicale da artrosi presente da 10 anni*



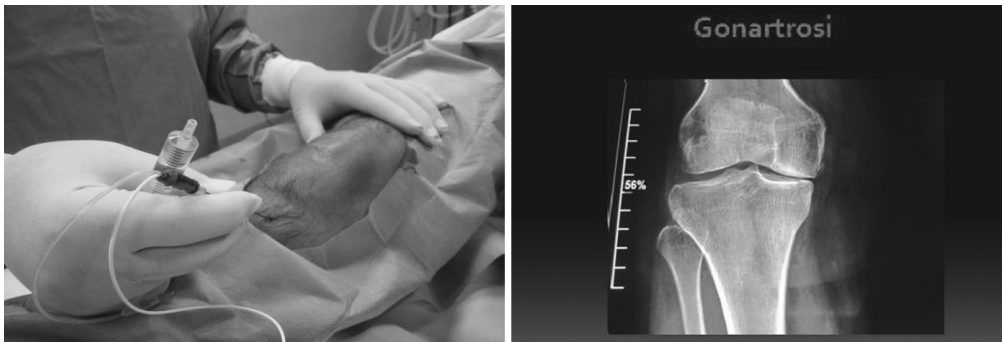
**Figura 9**  
*Rachialgia lombare da spondiloartrosi presente da 8 anni in donna di 75 anni epatopatica e cardiopatica*



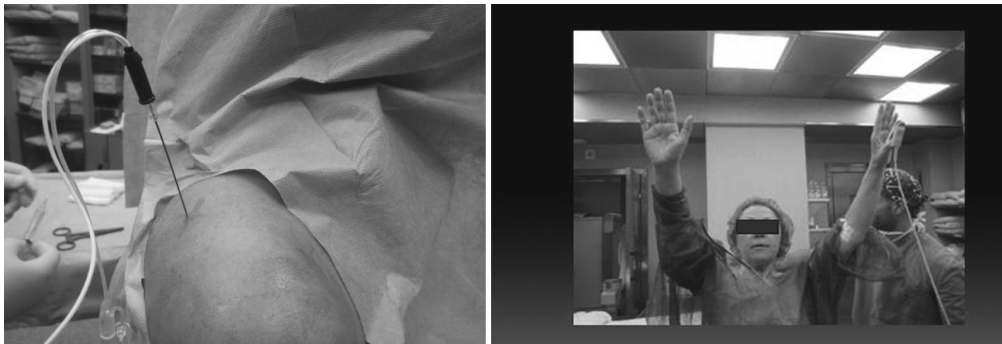
**Figura 10**  
Uomo di anni 78 già operato 4 volte di laminectomia per stenosi midollare con intensa rachialgia lombare. da notare l'ampia demolizione degli archi vertebrali da L3 a L5



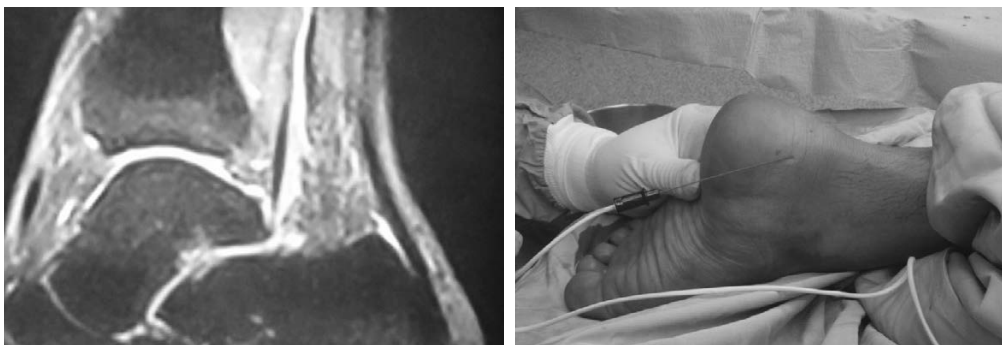
**Figura 11**  
Coxalgia da coxartrosi in soggetto di anni 60 diabetico, nefropatico e cardiopatico



**Figura 12**  
Gonalgia da gonartrosi in soggetto di anni 68 cirrotico e cardiopatico



**Figura 13**  
Artralgia della scapolo-omerale in donna di anni 58 con sofferenza della cuffia dei rotatori con significativa limitazione algofunzionale. Cardiopatica e nefropatica in dialisi



**Figura 14**  
Talgia da tendinopatia inserzionale dell'achille in soggetto di 34 anni sportivo con dolore persistente e irrisolto con altre terapie.

## RISULTATI

I risultati sono stati positivi mediamente nel 75% dei casi.

Schema delle patologie seguite e valutate a distanza.

- Lomboartrosi 114 (32,5%)
- Cervicoartrosi 34 (9,6%)
- Coxartrosi 43 (12,3%)
- Gonartrosi 86 (24,6%)
- Artralgia della scapolomeroale 52 (15%)
- Neuroma di Morton 12 (3,4%)
- Tendinopatia inserzionale dell'achilleo 9 (2,6%)

## CONCLUSIONI

La terapia del dolore osteoarticolare cronico persistente con la neuromodulazione mediante la radiofrequenza è di grande utilità.

La nostra esperienza è positivissima e la incrementeremo sempre di più.

È davvero un toccasana specialmente in tutti quei soggetti, per lo più anziani, che per patologie varie non possono o non vogliono essere operati, che non possono adoperare farmaci per patologie generali (epatopatie, gastropatie, nefropatie, allergie).

Va comunque studiato bene il paziente, come persona, e va seguito nel posttrattamento chirurgico miniminvasivo con riabilitazione motoria e, dove opportuno, con supporto psicologico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Aydin SM, Gharibo CG, Mehnert M, Stitik TP. The role of radiofrequency ablation for sacroiliac joint pain: a meta-analysis. *PM R*. 2010; 2:842-51
2. Cosman ER, Nashold BS, Ovelman-Levitt J. Theoretical aspects of radiofrequency lesions in the dorsal. *Osteoarthr Cartil*. 2004;12:389-99 root entry zone. *Neurosurgery* 1984; 15(6):945-50.
3. International Association for the Study of Pain (1986) Classification of chronic pain: introduction. *Pain* 24:S3-S8. doi:10.1016/0304-3959(86)90107-7 3.
4. Jacobson L, Mariano A (2001) General considerations of chronic pain. In: Loeser J (ed) *Bonica's management of pain*, 3rd edn. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 241-254 7.
5. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation-value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1987; 65:85-9
6. Loeser J (1991) The role of chronic pain clinics in managing back pain. In: Frymoyer J (ed) *Adult spine Princ. Pract.* Raven Press, New York, pp 221-229 8.
7. Lu Y, Edwards RB 3rd, Nho S, Heiner JP, Cole BJ, Markel MD. Thermal chondroplasty with bipolar and monopolar radiofrequency energy: effect of treatment time on chondrocyte death and surface contouring. *Arthroscopy*. 2002; 18:779-88.
8. Menno E. Sluijter Le Radiofrequenze Parte 1. Le procedure di radiofrequenza nella regione lombare
9. Sarzi-Puttini P, Cimmino MA, Scarpa R, Caporali R, Parazzini F, Zaninelli A, Atzeni F, Canesi B. Osteoarthritis: an overview of the disease and its treatment strategies. *Semin Arthritis Rheum*. 2005; 35:1-10
10. Takahashi N, Tasto JP, Ritter M, et al. Pain relief through an antinociceptive effect after radiofrequency application. *Am J Sports Med* 2007; 35(5):805-10. 5.
11. Tasto JP. The role of radiofrequency-based devices in shaping the future of orthopedic surgery. *Orthopedics* 2006; 29(10):874-5. 16.
12. Turk D, Melzack R (2011) The measurement of pain and the assessment of people experiencing pain. In: Turk D, Melzack R (eds) *Handbook of pain assessment*, 3rd edn. Guilford Press, New York, p 542 2.
13. Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F (1985) WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React* 7:93-96 10.



# La gestione del difficile rapporto rischio-beneficio-costo nella terapia dell'osteoporosi: prescrizione e sostenibilità

F.M. DONELLI\*, G. LANDI\*\*, G. GUALTIERI\*\*, M. GABRIELLI^

\* Specialista Ortopedico e Medico Legale, Prof. a c. Università degli Studi di Milano

\*\* U.O.C. di Medicina Legale, Università degli Studi di Siena

^ Professore Ordinario di Medicina Legale, U.O.C. di Medicina Legale, Università degli Studi di Siena

## INTRODUZIONE

L'osteoporosi e le fratture ad essa correlate sono tra le maggiori cause di morbilità e mortalità determinando un crescente aumento della spesa sanitaria.

Nel nostro paese, malgrado questi dati, i pazienti sono ancora poco trattati; e addirittura, negli ultimi anni, si è registrato un costante decremento dell'impegno terapeutico. La prevalenza dei pazienti adulti (>50 anni) in trattamento con farmaci anti-osteoporotici risulta dell'1,8% al Nord, del 2,2% al Centro e del 2,8% al Sud; nei pazienti con frattura vertebrale-femorale progressiva o in terapia cronica con corticosteroidi solo il 24% viene sottoposto a trattamento e di quelli in terapia solo la metà (54,2%) associa l'assunzione di calcio e vitamina D, come in realtà raccomandato dalla Nota 79 (1). Recenti studi che analizzano dati provenienti dai paesi membri della Comunità Europea, evidenziano come in Italia la percentuale di pazienti trattati è di molto inferiore alla media e come negli ultimi anni la sensibilità nei confronti dell'osteoporosi sia calata (riduzione nel numero di prescrizioni rispetto al 2007-2008) (2).

In questo scenario di riduzione delle risorse diventa ancora più pressante l'attenzione agli sprechi mediante un'attenta analisi farmacoeconomica, che consentirebbe un riallocazione delle risorse, in un'ottica di esclusione delle perdite e valorizzazione delle reali necessità terapeutiche. Talvolta però l'economicità, entrando in conflitto con l'etica sanitaria, rischia di causare un "cortocircuito" nel processo di cura del paziente; giova dunque ricordare che, a nessuno è consentito anteporre la logica economica alla

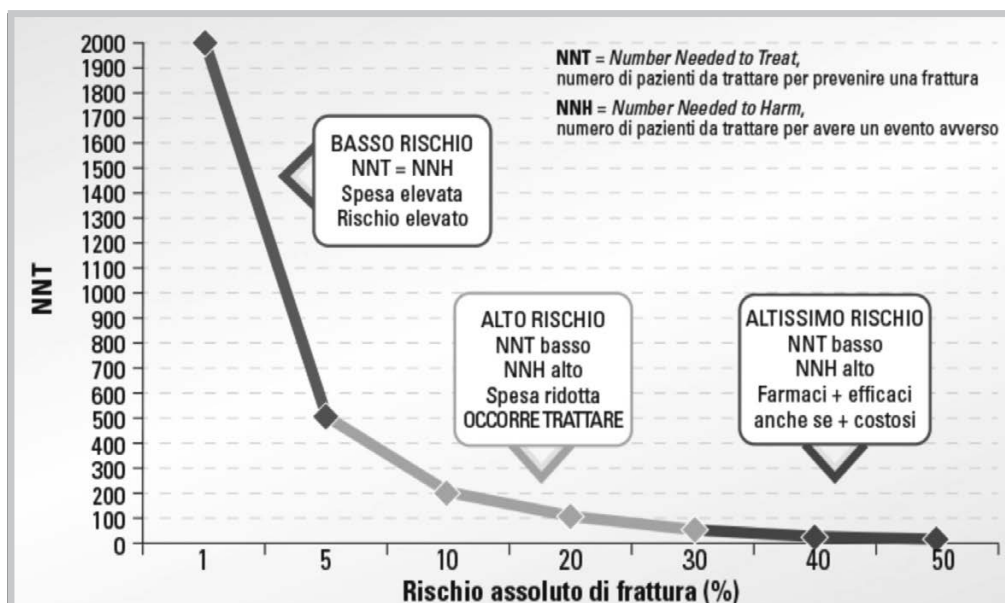
quella della tutela della salute, in quanto bene 'meritorio' tutelato dall'Art. 32 della Costituzione; qualunque atto medico che generi un danno per il paziente infatti, compresa la prescrizione od un'omissione della stessa, aprirà risvolti di natura medico legale con ripercussioni in ambito civile e penale.

## SOSTENIBILITÀ: IL COSTO DELLA PREVENZIONE

Il nostro Sistema Sanitario Nazionale, caratterizzato da vincoli di bilancio a breve termine al fine di controllare la spesa farmaceutica, è alla continua ricerca di un equilibrio fra appropriatezza prescrittiva e sostenibilità economica. A tal fine, risulta necessario un sistema di controllo che incroci quello che è raccomandato con quello che è applicato nella pratica clinica.

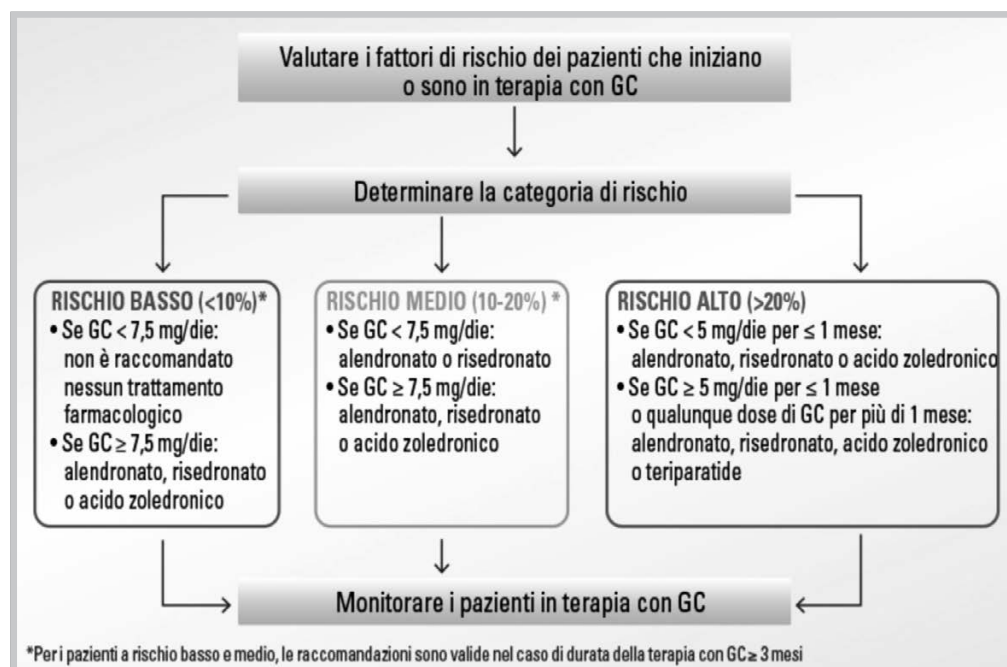
In commercio, esiste un ampio spettro di opzioni terapeutiche per l'osteoporosi, la cui efficacia è stata dimostrata in numerosi studi clinici; pertanto la scelta del farmaco più appropriato da parte dello specialista non può prescindere un'attenta valutazione dei costi.

Attraverso l'analisi delle schede tecniche dei farmaci, registrate presso il Ministero Salute, esaminando i dati relativi alla prevalenza delle fratture da fragilità e monitorando il rapporto costo-beneficio, possono emergere situazioni di utilizzo appropriato (prescritto-indicato), situazioni in cui si è in difetto d'uso (non prescritto-indicato) e situazioni in cui si è in eccesso d'uso (prescritto-non indicato). In conseguenza, si possono quindi identificare delle aree di sotto-spesa (es.





**Figura 2**  
**Diagramma di flusso che indica il trattamento più appropriato in pazienti di età superiore a 50 anni in terapia con glucocorticoidi stratificati in base al rischio e al dosaggio di steroidi assunto (5).**



discontinuità terapeutica) e aree di sovra-spesa (es. uso di molecole costose e non indicate) (3).

Lo studio di questi dati permette di valutare il rapporto costo/efficacia dei farmaci oggi in commercio in Italia, evidenziando quanto un trattamento che può allarmare in termini di costo/confezione rispetto agli altri diventi logicamente prescrivibile e utilizzabile se si considera il costo per frattura prevenuta a 10 anni. In altri termini la valutazione economica non può fermarsi al costo/confezione, ma deve tenere conto dei costi per frattura prevenuta. Dobbiamo infatti tener conto del dato che per i farmaci con costo/confezione inferiore, il costo per frattura prevenuta si aggira attorno ai 20.000-30.000 euro (costo medio dell'intero trattamento), mentre per un farmaci più efficaci, a costo/confezione elevato, il costo risulta superiore di 2-3 volte (4).

Se se il rischio di frattura è basso, occorre trattare un elevato numero di pazienti per prevenire una singola frattura osteoporotica a 10 anni e quel numero di pazienti da trattare rischia di essere del tutto sovrapponibile all'NNH (numero di pazienti che bisogna trattare per registrare un evento avverso grave). Quindi, la gestione dei pazienti in questa fascia costa sia in termini economici che clinici, perché probabilmente per ogni frattura prevenuta si registrerà un evento avverso grave. Se invece si considera una fascia di rischio più elevata, si avrà un NNT (numero di pazienti da trattare per prevenire una frattura) basso e un NNH alto e quindi si spenderà meno in termini economici (minor numero di pazienti trattati), ma anche clinici perché si avrà una prevenzione delle fratture con una bassa incidenza di eventi avversi gravi. Esiste poi una fascia di pazienti a rischio elevatissimo per cui risulta sensato utilizzare farmaci che costano di più e che si sono dimostrati più efficaci (Fig. 1)(5).

## DIAGNOSI: GRADING DELLA PATOLOGIA E TERAPIA

Per questo motivo, deve esserci un grading fra rischio e scelta del trattamento; esistono farmaci gestibili direttamente dall'MMG, farmaci che richiedono la valutazione dello specialista. Esistono poi farmaci da considerare di prima linea nella fascia di rischio più elevata, ma che non devono

essere assolutamente presi in considerazione per le fasce di rischio più basse. Esistono infine farmaci più specialistici per pazienti con osteoporosi severa che probabilmente in un futuro potranno essere assunti anche in associazione (ma che ad oggi non sono ancora in commercio) (5).

Il compito del MMG sarà quello di formulare una corretta diagnosi di malattia osteoporotica e mediante l'ausilio di indagini cliniche mirate, con l'ausilio degli opportuni strumenti diagnostici, ed ancor più con il contributo dello specialista (casi dubbi o di particolare complessità) potrà collocare il paziente nel giusto "intervallo di rischio fratturativo" (basso, intermedio, elevato, molto elevato). Sulla base di questa "stadiazione" sarà possibile impostare una corretta terapia (farmacologica e non) nel rispetto delle più recenti evidenze scientifiche. Sarà auspicabile una valutazione specialistica a partire dal grado intermedio, fino a renderla necessaria nei gradi più alti.

Da un'analisi di confronto a livello europeo, emerge che in Italia i pazienti a rischio molto elevato vengono chiaramente identificati e trattati in modo adeguato, con risultati che sono generalmente al di sopra della media europea; ciò non vale per i pazienti a rischio "solo" elevato, in cui l'Italia rimane sotto la media (6). Ad esempio le Linee Guida dell'American College of Rheumatology aiutano a stratificare i pazienti in terapia con glucocorticoidi ed età superiore a 50 anni in 3 categorie (algoritmo FRAX): pazienti a basso rischio (< 10%), pazienti a rischio intermedio (10-20%), e i pazienti a rischio elevato (> 20%) (Fig. 2)(7).

## PRESCRIZIONE: APPROPRIATEZZA IN/OFF-LABEL, NUOVA NOTA 79.

Una prescrizione farmacologica può essere considerata appropriata se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche per le quali il farmaco è stato dimostrato essere efficace e, più in generale, all'interno delle indicazioni d'uso. Generalmente, l'appropriatezza è valutata mediante l'analisi della variabilità prescrittiva e/o dell'aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti. Nel primo caso, la variabilità prescrittiva è solitamente espressa in termini di volumi

(DDD per 1.000 abitanti die) oppure di spesa (spesa pro-capite) ed evidenzia lo scostamento delle unità in valutazione rispetto alla media del contesto di valutazione: le Regioni nel contesto nazionale, le Aziende Sanitarie Locali (ASL) nel contesto regionale, i singoli Medici Specialisti o di Medicina Generale nel contesto locale (8-9).

In Italia i farmaci possono essere prescritti dal MMG (medico di medicina generale) su ricettario del SSN esclusivamente per le indicazioni registrate e nelle limitazioni imposte dalle Note AIFA. Gli stessi farmaci possono poi essere prescritti "in bianco" (al di fuori delle indicazioni registrate nella nota, ma pur sempre in-label) con costo a carico del cittadino.

Per quanto riguarda poi la prescrizione off-label, cioè un "farmaco utilizzato volutamente per un fine medico non in linea con le indicazioni ufficiali sul prodotto", la prescrizione "in bianco", a carico del cittadino, dovrà avvenire, sia da parte dello specialista, sia da parte del MMG, secondo scienza e coscienza e con il documentato consenso del paziente. Nei soli casi normati o a livello locale (Off label autorizzati) o nazionale (Lista Legge 648/96 e relativi elenchi, antipsicotici in demenza), il costo della terapia è sostenuta dal SSN esclusivamente se forniti con la Distribuzione Diretta da parte dell'ASL.

La nuova Nota 79, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale il 20 Maggio 2015, definisce i criteri di rimborsabilità dei farmaci per l'osteoporosi al fine di migliorare l'appropriatezza terapeutica. Della vecchia nota sono stati conservati i criteri più importanti che hanno consentito sino ad ora di identificare, meglio che in altri Paesi Europei, i pazienti osteoporotici a maggior rischio di frattura (10). Tra le principali novità ricordiamo:

- riconoscimento dell'importanza, al pari della pregressa frattura di polso, anche di fratture osteoporotiche di altre sedi scheletriche;
- accesso al trattamento ed alla prevenzione dell'osteoporosi a carico del SSN di pazienti a rischio perché in blocco ormonale adiuvante, come ad esempio pazienti in trattamento di deprivazione androgenica per carcinoma della prostata o in trattamento con inibitori dell'aromatasi per carcinoma al seno;
- possibilità di trattare donne in postmenopausa anche prima dei 50 anni se ad elevato rischio di frattura;
- considerazione della densitometria della colonna, oltre a quella del femore, con l'esclusione invece del criterio ultrasonografico ai fini del trattamento a carico del SSN;
- semplificazione del criterio morfometrico per la diagnosi di frattura vertebrale;
- possibilità di accesso al trattamento anabolizzante anche solo in presenza di documentata severa riduzione della densità minerale ossea (9).

Nella nuova Nota 79 si è cercato quindi di integrare delle carenze, evidenziate per altro da Kanis nel 2013 (11), inserendo indicazioni specifiche sui trattamenti di prima linea che devono avere: evidenze di efficacia nelle varie forme di osteoporosi, un bilancio corretto di costo/efficacia e un'esperienza in termini di sicurezza. In definitiva la nuova nota, esaminando i dati di efficacia, sicurezza, costo, rischio di frattura e aderenza alla terapia alla luce delle ultime risultanze della letteratura scientifica internazionale.

## CONSIDERAZIONI MEDICO LEGALI: RESPONSABILITÀ, ECONOMIA E CONSENSO

Qualunque atto medico, compresa la prescrizione medica od una omissione della stessa, che generi un danno per il paziente, sia arrecato direttamente che per un mancato ottenimento di un risultato, integra profili di responsabilità penale e civile, in quanto la salute è un bene tutelato dall'Art. 32 della Costituzione e la lesione del diritto alla salute comporta penalmente, i reati di lesioni colpose e omicidio, e civilmente, il risarcimento del danno.

Il danno è risarcibile solo qualora sia posto in connessione causale, scientificamente accertata, con una condotta commissiva o omissiva (ad esempio la mancata prescrizione). Il nesso di causa, cardine della questione in ambito di responsabilità medica, nel campo civilistico dovrà essere dimostrato secondo il criterio del "più probabile che non", mentre in ambito penale "al di là di ogni ragionevole dubbio", questo significa che, in considerazione della variabilità dei fenomeni biologici, il medico ha basse probabilità di essere condannato in un processo penale e maggiori possibilità di dover risarcire un danno in ambito civile (12).

Il momento diagnostico e quello terapeutico coinvolgono direttamente il medico, in quanto, qualora venisse dimostrato un suo colposo ritardo nella diagnosi, e/o un'omissione o un'errata terapia, verrebbe ad essere esposto ai profili di responsabilità professionale, come appena ricordato.

Al contempo, il medico si trova nel duplice ruolo tutore della salute del paziente affidato alle sue cure, e dall'atra nel ruolo di "esercente una pubblica professione" dovendo prescrivere secondo modalità previste (vedi paragrafo precedente).

Nel 2013 la Suprema Corte di Cassazione, ribadendo un orientamento ormai consolidato (13), rigettava il fine economicistico affermando che "le uniche linee Guida che il medico può usare sono quelle dettate dalla migliore scienza medica a garanzia della salute del paziente e non ispirate a esclusive logiche di economicità della gestione, sotto il profilo di contenimento dei costi che siano in contrasto con le esigenze di cura del paziente" (14); tale impostazione veniva ribadita anche dalla corte costituzionale.

Dall'altra parte, esiste una responsabilità oggettiva per il Medico Generico o per lo Specialista che non adotti una terapia adeguata e necessaria nel caso di diagnosi certa di osteoporosi, soprattutto di grado severo. Similmente incorrerà in profili di responsabilità il medico che, pur avendo a disposizione una vasta gamma di farmaci, prescriva molecole meno efficaci per questioni di risparmio di spesa. Infine, il medico che, pur in dubbio sulla scelta terapeutica, ometta di inviare il paziente verso specialisti o strutture specializzate che possiedono le competenze e gli strumenti necessari per fornire cure adeguate e farmaci specifici o innovativi, subirà la stessa sorte.

In tal senso, l'unico limite che ha il medico, è quello di rispettare il diritto di decisione del malato; e quest'ultimo deve sempre essere informato e conferire il suo consenso nei confronti di ogni scelta terapeutica.

In questo contesto, assume un ruolo fondamentale il consenso informato e cioè l'atto con il quale il paziente esprime il proprio assenso all'esecuzione di un trattamento terapeutico, e la cui incompletezza riguardo le informazioni in esso contenute può compromettere il legittimo operato del sanitario.

Il medico dovrà fornire al paziente la più completa e attuale informazione sul razionale della prescrizione, sul rischio di possibili eventi avversi, sull'effettiva efficacia della tera-

pia che si intende somministrare spiegando le eventuali alternative terapeutiche. Il consenso informato non dovrà essere quindi considerato come un mero adempimento burocratico, ma come uno strumento capace di promuoverne la massima comprensione e condivisione delle scelte terapeutiche da parte del paziente, alla luce di una concreta alleanza terapeutica. Ciò premesso, è d'obbligo ricordare che in Italia, per quanto previsto dalla vigente normativa, l'assenza di un valido e specifico consenso informato rappresenterebbe una colpa specifica, configurando profili di responsabilità.

## CONCLUSIONI

Nonostante l'elevato costo sociale ed economico dell'osteoporosi negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo decremento della terapia farmacologica atta a prevenire gli eventi fratturativi, suggerendo la necessità di un cambiamento nella politica sanitaria.

Quanto detto in merito alla patologia osteoporotica, valorizza l'importanza del momento diagnostico, capace di condizionare l'efficacia terapeutica e la sua capacità predittiva delle complicanze.

Il compito dello specialista o del MMG sarà pertanto quello di formulare una corretta diagnosi di malattia osteoporotica collocando il paziente, tramite un'accurata indagine clinica e con l'ausilio degli opportuni strumenti diagnostici, nel giusto "intervallo di rischio fratturativo". Sulla base di questa "stadiazione" (rischio assoluto di frattura basso, alto, altissimo) sarà possibile impostare una corretta terapia (farmacologica e non) nel rispetto delle evidenze scientifiche (linee guida, norme di buona pratica medica, letteratura...), della logica economica e previa acquisizione di un valido e specifico consenso informato.

Come peraltro ribadito più volte dalla Suprema Corte di Cassazione, nessun medico dovrà anteporre la logica economica alla logica della tutela della salute, avendo come unico limite la consapevolezza di agire in piena scienza e coscienza e nel rispetto del volere del paziente.

In estrema sintesi, sì all'economicità purché questa non determini un deficit nella cura del paziente e incida in maniera negativa sulla sua gestione clinica; in altre parole, a nessuno è consentito anteporre la logica economica alla logica della tutela della salute pubblica, né diramare e seguire direttive che pongano in secondo piano l'esigenza del malato (5).

Appare pertanto importante tenere a mente che, come ricordava più di 20 anni fa Barni: "in nessuna norma di condotta tecnico professionale il medico può trovare la soluzione standard ad ogni problema essendo l'omeostasi e la reattività dell'uomo multiformi e quindi, in buon misura, imprevedibili..." (15).

## BIBLIOGRAFIA

1. Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali, OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2013.
2. Hernlund E. et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). Arch Osteoporos 2013; 8: 136.
3. Degli Esposti L. L'equilibrio tra appropriatezza prescrittiva e sostenibilità economica. Dagli indicatori di consumo (variabilità prescrittiva) agli indicatori di percorso (aderenza al trattamento). Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione 2014; 6 (2).
4. Adami S. et al. Treatment thresholds for osteoporosis and reimbursement criteria: perspectives associated with fracture risk-assessment tools. Calcif Tissue Int. 2013 Sep;93(3):195-200.
5. Osteoporosi severa: ad ogni paziente il trattamento appropriato. Osteoporosi.it Dinamicon Edizioni. Anno 15, Numero 1 - 2015.
6. Hernlund E. et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. Arch Osteoporos (2013) 8: 136.
7. Grossman J.M. et al. American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Care & Research Vol. 62, No. 11, November 2010, pp 1515-1526
8. Degli Esposti L. L'equilibrio tra appropriatezza prescrittiva e sostenibilità economica. Dagli indicatori di consumo (variabilità prescrittiva) agli indicatori di percorso (aderenza al trattamento). Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione 2014; 6(2).
9. Degli Esposti, L., Valpiani, G., Baio, G.L. (2002). Valutare l'efficacia degli interventi in sanità. Guida alla raccolta ed alla gestione dei dati clinici ed amministrativi. Roma: Il Pensiero Scientifico.
10. GC Isaia. Nuova Nota 79 per il trattamento dell'osteoporosi a carico del Ssn. SIOMMMS.it. 21 maggio 2015.
11. Kanis J.A. et al. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. Arch Osteoporos (2013) 8: 144.
12. M. Barni, Il rapporto di causalità materiale in medicina legale, A. Giuffrè editore Milano, 1995.
13. Cass. Pen. Sez IV, 19 settembre 2012, n°35922.
14. Cass. Pen. Sez IV, 29 gennaio 2013, n°16237.
15. M. Barni, La prescrizione di farmaci: libertà terapeutica e responsabilità del medico, Riv. It. Med. Leg., 1994, p. 555.

# Il trattamento chirurgico delle fratture mediali dell'epifisi prossimale del femore con viti cannulate: nostra esperienza

GIACOMO STRIGINI, PIETRO MANISCALCO\*

\* Struttura complessa Ortopedia e Traumatologia, "Ospedali Guglielmo da Saliceto" - Piacenza

## ABSTRACT

**INTRODUZIONE:** In questo studio retrospettivo abbiamo analizzato i risultati nelle fratture sottocapitate trattate con viti nella nostra Unità Operativa tra il 2013 e il 2015.

**MATERIALI E METODI:** Lo studio riguarda 483 pazienti trattati per frattura sottocapitata del femore tra il 2013 e il 2015 presso la nostra Unità Operativa. Di questi pazienti 141 sono stati trattati con viti cannulate mentre 342 sono stati sottoposti a protesizzazione (endoprotesi in 288 casi e artroprotesi in 54). Fra i pazienti sottoposti a sintesi 18 erano di età inferiore a 65 anni, mentre 123 avevano un'età superiore.

Il nostro lavoro si è concentrato sui

pazienti trattati con viti cannulate ed in particolare sull'esame delle complicanze insorte in seguito all'intervento e sull'esame dei risultati funzionali.

**RISULTATI:** I nostri risultati sono stati estremamente positivi. I risultati funzionali sono stati buoni, con una ripresa della deambulazione a livelli sovrapponibili a quelli precedenti l'intervento.

Un secondo intervento è stato necessario in soli 8 pazienti: in 6 casi a causa dell'insorgenza di necrosi cefalica sintomatica e in 2 casi per un cattivo posizionamento delle viti.

**DISCUSSIONE** L'osteosintesi con viti cannulate nelle fratture sottocapitate è un intervento di semplice e rapida esecuzione e che richiede un impegno

sistemico del paziente ridotto rispetto ad un intervento di protesizzazione.

I nostri risultati sono stati molto buoni, paragonabili a quelli ottenuti con l'impianto di una protesi ma con una invasività chirurgica nettamente migliore e un conseguente recupero più rapido

**CONCLUSIONE:** Nelle fratture mediali dell'epifisi prossimale di femore l'osteosintesi con viti cannulate rappresenta una ottima scelta terapeutica oltre che nelle indicazioni classiche anche nel paziente geriatrico, dove consente di ottenere ottimi risultati funzionali a fronte di una invasività minima nelle fratture del tipo 1,2 e, qualora si applichino le corrette manovre riduttive, anche nel tipo 3 secondo Gardner.

## INTRDUZIONE

Le fratture mediali della regione prossimale del femore rappresentano una delle patologie a maggiore incidenza nella popolazione di interesse ortopedico, specialmente nei pazienti geriatrici.

Il numero di soggetti affetti da queste fratture è in forte aumento a causa dell'età media della popolazione in costante incremento e, a causa del forte impatto di queste lesioni sulle condizioni generali dei pazienti, le fratture dell'epifisi prossimale del femore rappresentano attualmente un problema sociale di grave entità, essendo una delle principali fonti di disabilità e perdita di autonomia nelle persone anziane e una delle principali voci di spesa del settore sanitario.

I trattamenti principali per questo genere di frattura sono 2: la sintesi con viti cannulate e la protesizzazione, ciascuno dotato di specifici vantaggi e indicazioni.

In questo studio retrospettivo analizziamo l'esperienza della nostra clinica riguardo questo genere di lesioni fra il 2013 e il 2015, con particolare interesse ai pazienti trattati con viti cannulate.

## MATERIALI E METODI

Lo studio prende in esame 483 pazienti trattati per frattura mediale dell'epifisi prossimale del femore tra il 2013 e il 2015 presso la nostra Unità Operativa.

141 pazienti sono stati trattati con viti cannulate mentre 342 sono stati sottoposti a protesizzazione (endoprotesi in 288 casi e artroprotesi in 54). Fra i pazienti sottoposti a sintesi 18 erano di età inferiore a 65 anni, mentre 123 avevano un'età superiore.

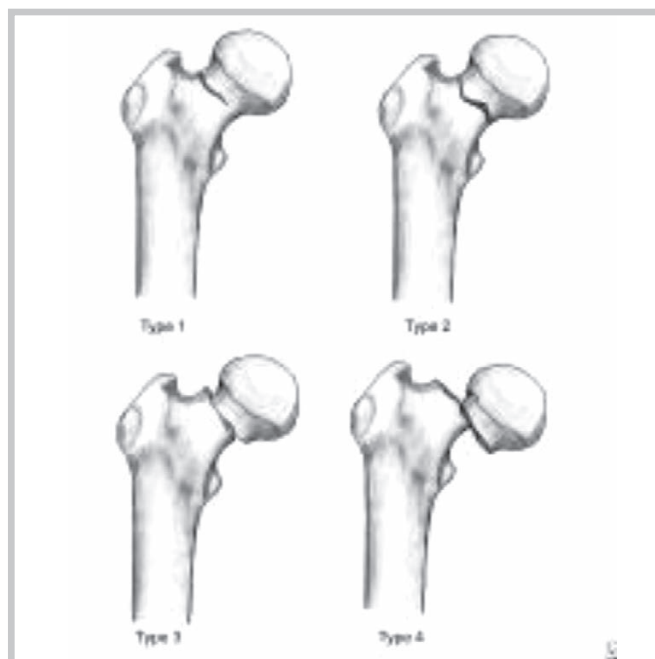


Figura 1 Classificazione di Garden



Le fratture sono state in 117 casi del tipo I e II secondo Gardner, mentre in 7 casi abbiamo trattato fratture del tipo III. (Fig. 1)

In tutti i pazienti sono state posizionate 3 viti cannulate (nella maggior parte dei casi con tecnica percutanea) ed è stato concesso il carico sul lato operato nell'immediato post operatorio. (Fig 2-3-4)

Il nostro lavoro è stato rivolto alla valutazione dell'insorgenza a distanza di complicanze condizionanti l'effettuazione di un nuovo intervento o comunque limitanti l'esecuzione delle ADL da parte del paziente.

## RISULTATI

I risultati ottenuti sono stati estremamente positivi. Abbiamo osservato l'insorgenza di complicanze a distanza solamente in 8 pazienti tra quelli trattati.

In 6 casi abbiamo avuto una necrosi della testa del femore sintomatica che ha richiesto un secondo intervento di protesiz-

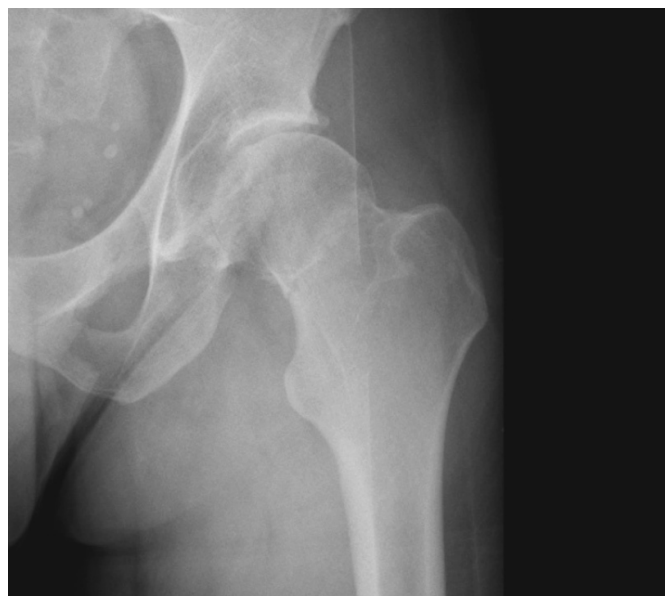
zazione, (Fig. 5-6-7) mentre in 2 casi abbiamo dovuto trattare nuovamente i pazienti in seguito a malposizionamento delle viti.

L'incidenza di complicanze è stata quindi molto bassa (5,6%), e in particolare abbiamo osservato una incidenza di necrosi cefalica pari al 4,3 %.

## DISCUSSIONE

L'osteosintesi con viti delle fratture medial del collo del femore è un intervento di semplice e rapida esecuzione e che, grazie alla sua mini invasività che ne permette l'esecuzione anche in anestesia locale, richiede un impegno sistemico minimo da parte del paziente.

Il suo limite è legato alle caratteristiche della vascolarizzazione della regione, avente origine dalla arterie circonflesse mediale e laterale e che spesso viene danneggiata nelle fratture più medial potendo esitare in complicanze tra cui la necrosi cefalica rimane la più temibile<sup>1</sup>.



*Figura 2 Frattura sottocapitata femore composta*



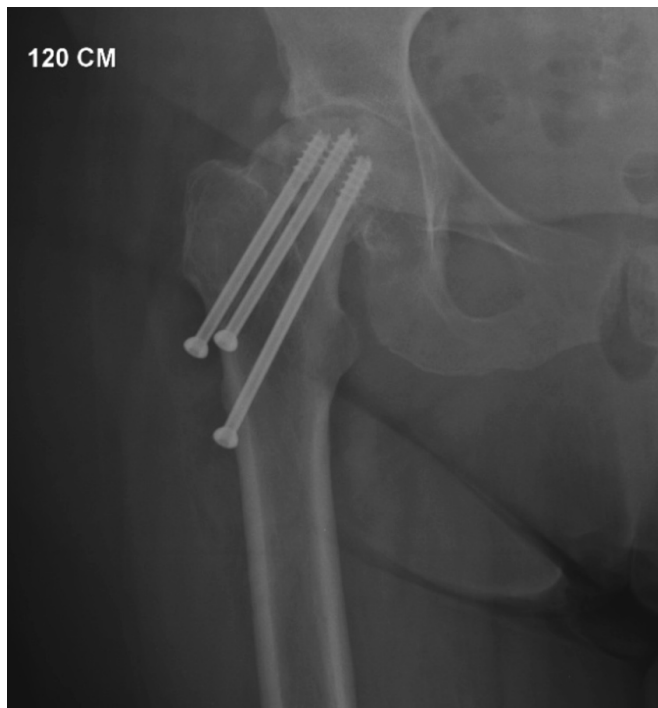
*Figura 3 Controllo post-operatorio*



*Figura 4 Controllo a 2 anni*



*Figura 5 Controllo dopo posizionamento di viti*



**Figura 6** Insorgenza a distanza di necrosi

Le indicazioni universalmente accettate sono nei pazienti giovani con fratture composte o minimamente scomposte dell'epifisi prossimale del femore, dove si ritiene più vantaggioso correre il rischio di una necrosi della testa a fronte della lunga aspettativa di vita e delle elevate richieste funzionali che rappresenterebbero un problema in caso di protesizzazione.

Nella nostra clinica oltre che in questi pazienti trattiamo le fratture mediali del collo del femore con osteosintesi anche nei pazienti di età più avanzata concedendo un carico immediato nel post operatorio<sup>2</sup>.

Abbiamo inoltre esteso le indicazioni alle fratture del tipo III secondo Gardner riducibili con opportune manovre.

Abbiamo cercato di ottenere sempre una riduzione anatomica e una fissazione stabile utilizzando tre viti dato che questi sono i presupposti necessari per ottenere un buon risultato<sup>3</sup>.

Va considerato nella scelta del trattamento come la sintesi rappresenti un trauma di dimensioni estremamente minori rispetto alla protesizzazione in termini di rischio anestesiológico, lesione dei tessuti molli e sanguinamento e quindi presenti indubbi vantaggi in pazienti estremamente fragili come quelli geriatrici.

Va inoltre evidenziato come anche la protesizzazione non sia scevra da rischi rilevanti, come la lussazione dell'impianto (particolarmente in pazienti poco orientati), lo sviluppo di infezione e la possibilità di avere, in caso di ulteriori cadute, una frattura peripotesica.

Dall'analisi della nostra casistica emerge una insorgenza di necrosi cefalica inferiore rispetto a quella proposta da altri autori<sup>4</sup>. Riteniamo che questo possa essere dovuto alla discrepanza tra quadro clinico e quadro radiografico e anatomico che spesso si osserva nei pazienti geriatrici, dove a volte un quadro clinico di necrosi cefalica non si accompagna ai sintomi propri di questa condizione<sup>5</sup>.

Unitamente a questo dato è importante sottolineare come il risultato funzionale sia stato soddisfacente nella quasi totalità dei pazienti, consentendo una ripresa della deambulazione a livelli compatibili con quelli precedenti il trauma.

Riteniamo inoltre importante sottolineare come, a differen-



**Figura 7** Controllo dopo posizionamento di artroprotesi

za di quanto ci si sarebbe potuto aspettare delle caratteristiche anatomopatologiche delle fratture, nel gruppo delle fratture del tipo III secondo Gardner non si siano osservate necrosi della testa a distanza.

## CONCLUSIONE

Alla luce della nostra esperienza l'osteosintesi con viti cannulate rappresenta una opzione che dovrebbe essere considerata primaria nelle fratture mediali dell'epifisi femorale prossimale nel paziente in età avanzata, dove consente di ottenere risultati funzionalmente validi a fronte di una invasività e di una incidenza di complicanze peri e post operatorie nettamente inferiori rispetto alla protesizzazione.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Kain MS, Marcantonio AJ, Iorio R. Revision surgery occurs frequently after percutaneous fixation of stable femoral neck fractures in elderly patients. *Clin Orthop Relat Res.* 2014 Dec; 472(12):4010-4.
- 2 Koval, Kenneth J., et al.. "Weight bearing after hip fracture: a prospective series of 596 geriatric hip fracture patients" *Journal of orthopaedic trauma* 10.8 (1996): 526-530.
- 3 N.W.L. Schepb, R.J. Heintjesa, E.P. Martense, L.M.C. van Dortmonta, A.B. van Vugta. Retrospective analysis of factors influencing the operative result after percutaneous osteosynthesis of intracapsular femoral neck fractures. *Injury Vol. 35, Iss.10, Oct 2004, Pag.1003-1009*
- 4 *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Cechoslovaca* 73.1 (2006): 45.
- 5 George J. Haidukewych ; Walter S. Rothwell; David J. Jacofsky.; Michael E. Torchia; Daniel J. Berry. Operative Treatment of Femoral Neck Fractures in Patients Between the Ages of Fifteen and Fifty Years. *J Bone Joint Surg Am, 2004 Aug; 86 (8): 1711 -1716*

# Fisiopatologia delle fratture atipiche di femore

EMANUELA RAIMONDO\*, LUCA PIETROGRANDE\*\*

\* Dirigente Medico UO Ortopedia e Traumatologia, AO San Paolo - Milano

\*\* Professore Associato Dipartimento di Scienza della Salute dell'Università degli Studi di Milano – Direttore UO Ortopedia e Traumatologia, AO San Paolo - Milano

Le fratture atipiche di femore rappresentano per l'ortopedico un'importante sfida, sia da un punto di vista diagnostico che terapeutico.

Si verificano caratteristicamente dopo un trauma minimo o in assenza di trauma, a livello della regione sottotrocantérica o diafisaria del femore e presentano alle radiografie una rima semplice traversa od obliqua. Possono essere precedute da sintomatologia dolorosa locale anche della durata di diversi mesi e nel 50% dei casi sono bilaterali. [1] (Fig. 1)

La prima descrizione di questo particolare pattern di frattura risale al 2005, anno in cui Odvina et al. descrivono il verificarsi di 9 fratture spontanee di femore in pazienti in terapia con alendronato per un periodo variabile dai tre agli otto anni; due utilizzavano simultaneamente anche glucocorticoidi e tre terapia estrogenica. In cinque di questi pazienti si è verificato anche un ritardo nella consolidazione della frattura fino ad un periodo di due anni. Non sono disponibili le descrizioni delle immagini radiografiche, ma in tutti e nove i casi sono state eseguite biopsie della cresta iliaca che hanno mostrato all'analisi istomorfometrica una marcata soppressione del turnover dell'osso. [2]

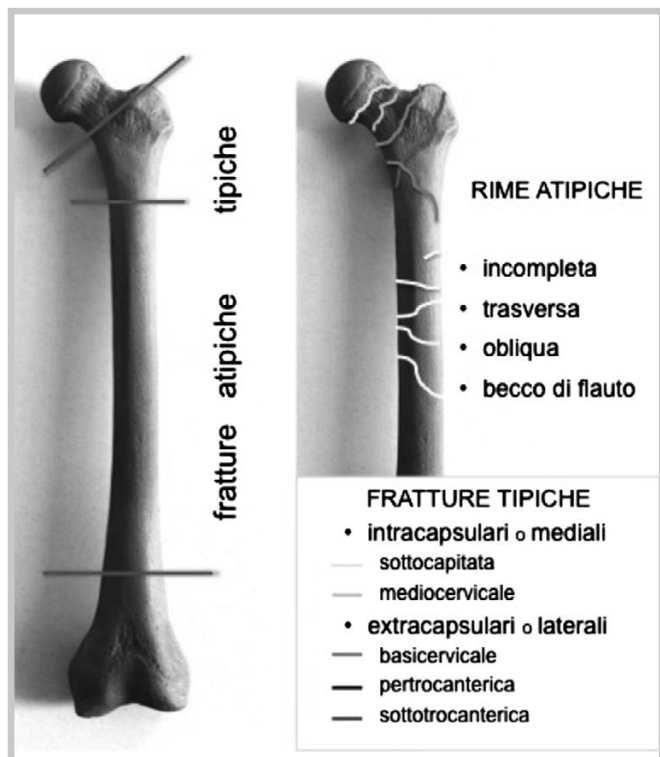


Figura 1: le fratture atipiche del femore interessano la diafisi dalla regione sottotrocantérica al terzo distale ed hanno una rima semplice, trasversa od obliqua, talvolta incompleta.

## EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza della fratture atipiche di femore è estremamente bassa; un lavoro basato sull'analisi del Registro Nazionale Svedese ha evidenziato un rischio relativo aggiunto per l'età di sviluppare una frattura atipica di femore durante terapia con bisfosfonati di 47.3. Il rischio è consistentemente più elevato rispetto ai pazienti che non utilizzano terapia antirassorbitiva, con una differenza nel rischio di 5 per 10.000 pazienti all'anno, ma rimane comunque notevolmente basso. [3]

Giusti et al. revisionando 906 fratture di femore hanno riscontrato l'1,1% di fratture atipiche, presenti anche in pazienti non in terapia con bisfosfonati, anche se comunque rimangono queste più frequenti tra i pazienti in terapia con bisfosfonati, con un odds ratio di 17,0. [4]

I dati epidemiologici mostrano come le fratture sottotrocanteriche e le fratture diafisarie di femore rappresentino circa il 10% di tutte le fratture di femore nell'anziano. Di queste solo l'1% circa può realmente essere indicato come frattura atipica di femore [5] e sono state descritte in pazienti che utilizzano bisfosfonati o denosumab, ma anche in pazienti non sottoposti a queste terapie.

Nel 2010 Black et al. hanno analizzato i risultati di tre grandi trias clinici per un totale di 14.195 donne; due di questi studi analizzavano l'efficacia dell'alendronato (FIT e FLEX) e uno dell'acido zolendronico (Horizon PFT). Dall'analisi di 284 fratture, sono state identificate come atipiche solo 12 fratture, verificatesi in 10 pazienti con un aumento del rischio rispetto al gruppo placebo non statisticamente significativo e quindi insufficiente per poter portare a conclusioni definitive, confermando, comunque, l'estrema rarità di questo evento. [6]

Gli studi epidemiologici sembrerebbero comunque confermare come l'incidenza di fratture atipiche sia maggiore nei pazienti che utilizzano bisfosfonati e che il rischio aumenta proporzionalmente con la durata della terapia, in particolare dopo i tre anni di terapia con un valore mediano di sette anni, ma che spesso si verificano in pazienti che presentano comorbidità che influenzano negativamente la qualità dell'osso, come il diabete mellito o l'uso di glucocorticoidi. [7, 8, 9, 10]

Più del 75% delle pazienti con frattura atipica di femore presentano una comorbidità a rischio e il 25% più di tre. Le patologie croniche riscontrate in più del 10% dei pazienti includono BPCO, asma, artrite reumatoide e diabete. Più del 25% dei pazienti è in terapia corticosteroidica orale e circa il 10% in terapia corticosteroidica inalatoria; il 35% assume inibitori della pompa protonica. [11]



**Tabella 1 - Criteri per la diagnosi di frattura atipica di femore (ASBMR 2013)**

Criteri maggiori	Criteri minori
La frattura deve avvenire in assenza di trauma o per trauma inefficiente	Incremento generalizzato dello spessore corticale della dialisi femorale
La rima di frattura deve prendere origine dalla corticale laterale e svilupparsi trasversalmente per poi eventualmente obliquarsi lungo il suo decorso	Sintomi prodromici unilaterali o bilaterali come dolore sordo a livello inguinale o della coscia
Le fratture complete si estendono alle due corticali e possono presentare una spica mediale, le fratture incomplete interessano solo la corticale laterale	Presenza di frattura bilaterale della dialisi femorale sia completa che incompleta
La frattura non deve essere comminuta o solo minimamente comminuta	Ritardo di consolidazione
Nel sito di frattura vi deve essere un ispessimento della corticale laterale svasato o a becco	

## MECCANISMI PATOGENETICI

La spiegazione comunemente accettata per la patogenesi delle fratture femorali atipiche è una marcata soppressione del turnover osseo con effetti negativi sulle proprietà materiali dell'osso e sulla sua resistenza, tali da provocare una incapacità del tessuto osseo di riparare i comuni microdanni con conseguente accumulo degli stessi e formazione di fratture cosiddette "da stress" o "da insufficienza". [12]

Le fratture da fragilità sarebbero fratture da stress che si sviluppano e non vengono riparate nel corso del tempo. [13]

I meccanismi attraverso i quali la soppressione del turnover può ridurre la resistenza dell'osso sono molteplici e includono l'aumento della mineralizzazione dell'osso e la sua omogeneizzazione, i cambiamenti nella composizione del collagene e l'accumulo di microdanni non riparati. (Tab. 2)

Nella popolazione adulta anche solo minime variazioni nella distribuzione della mineralizzazione dell'osso spongioso possono avere una grande importanza biologica. La capacità dell'osso di bloccare lo sviluppo di crepe al suo interno è direttamente proporzionale alle differenze di rigidità al suo interno. Un materiale omogeneo è quindi meno efficace nel rallentare o bloccare lo sviluppo di crepe all'interno della matrice ossea rispetto a una spongiosa ossea con una mineralizzazione disomogenea, permettendo quindi alle crepe di svilupparsi più velocemente e di causare più facilmente vere e proprie fratture. [14; 15]

L'utilizzo dei bisfosfonati sembrerebbe sì aumentare la mineralizzazione ossea ma anche la sua omogeneità. [16; 17]

La matrice organica è il maggiore determinante della capacità dell'osso di smorzare l'energia prodotta da forze esterne e viene stabilizzata dai legami cross-linked sia enzimatici che non enzimatici del collagene osseo; entrambi stabilizzano la matrice e hanno grande influenza sulle proprietà meccaniche dell'osso.

I legami enzimatici sono formati in un primo momento come divalenti e poi eventualmente convertiti in legami cross-links maturi trivalenti, piridinolina (PYD), dosossipiridinolina (DPD) e pirroli.

I legami non enzimatici sono invece formati attraverso l'interazione del collagene e degli zuccheri grazie a reazioni di ossidazione. Entrambi i tipi di legami cross-links sono correlati all'accumulo dei prodotti finali della glicazione avanzata (AGEs) nell'osso.

**Tabella 2 - Possibili meccanismi patogenetici associati allo sviluppo di fratture atipiche di femore.**

Alterazione dei legami cross linkati del collagene osseo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alterazione della maturità dei legami cross linked</li> <li>- Accumulo dei prodotti finali di glicazione</li> </ul>
Accumulo di microdanni
Aumento della mineralizzazione ossea
Riduzione della eterogeneità della mineralizzazione
Alterazione dei livelli di turnover osseo
Riduzione della vascolarizzazione

L'utilizzo dei bisfosfonati ha mostrato la capacità di aumentare la maturità del collagene e i suoi legami cross-links. [18, 19], effetto questo associato ad un aumento della rigidità e della forza dell'osso [20, 21].

D'altro canto però la soppressione del turnover osseo è stata anche associata all'accumulo dei prodotti finali della glicazione avanzata, associati alla presenza di osso più fragile e con una minore capacità di resistere alle fratture.[22]

Lo svilupparsi delle fratture atipiche sulla corticale esterna porta ad ipotizzare, in corrispondenza dello sforzo in trazione, un cedimento della continuità del collagene, meno elastico perché con cross-link deteriorati e più mineralizzato. Le microcricche, così iniziate, convergono portando alla frattura da stress. (Fig. 3)

I dati per gli uomini sono ancora limitati ed estremamente controversi pertanto rimane ancora non chiaro se i cambiamenti che avvengono a livello del collagene in seguito alla soppressione del turnover osseo possano o meno influenzare la resistenza dell'osso.

Sia in modelli umani che animali è stato dimostrato un accumulo di microdanni (microcricche il termine corretto in ingegneria dei materiali) a livello osseo legato all'avanzare dell'età. [23] Questi vengono normalmente rimossi efficacemente grazie al turnover osseo, ma quando questo viene eccessivamente soppresso si ha un accumulo di microcricche tale da portare allo sviluppo di fratture.

La riparazione di una frattura da stress avviene con la formazione di ponti ossei sia endostali che periostali seguiti





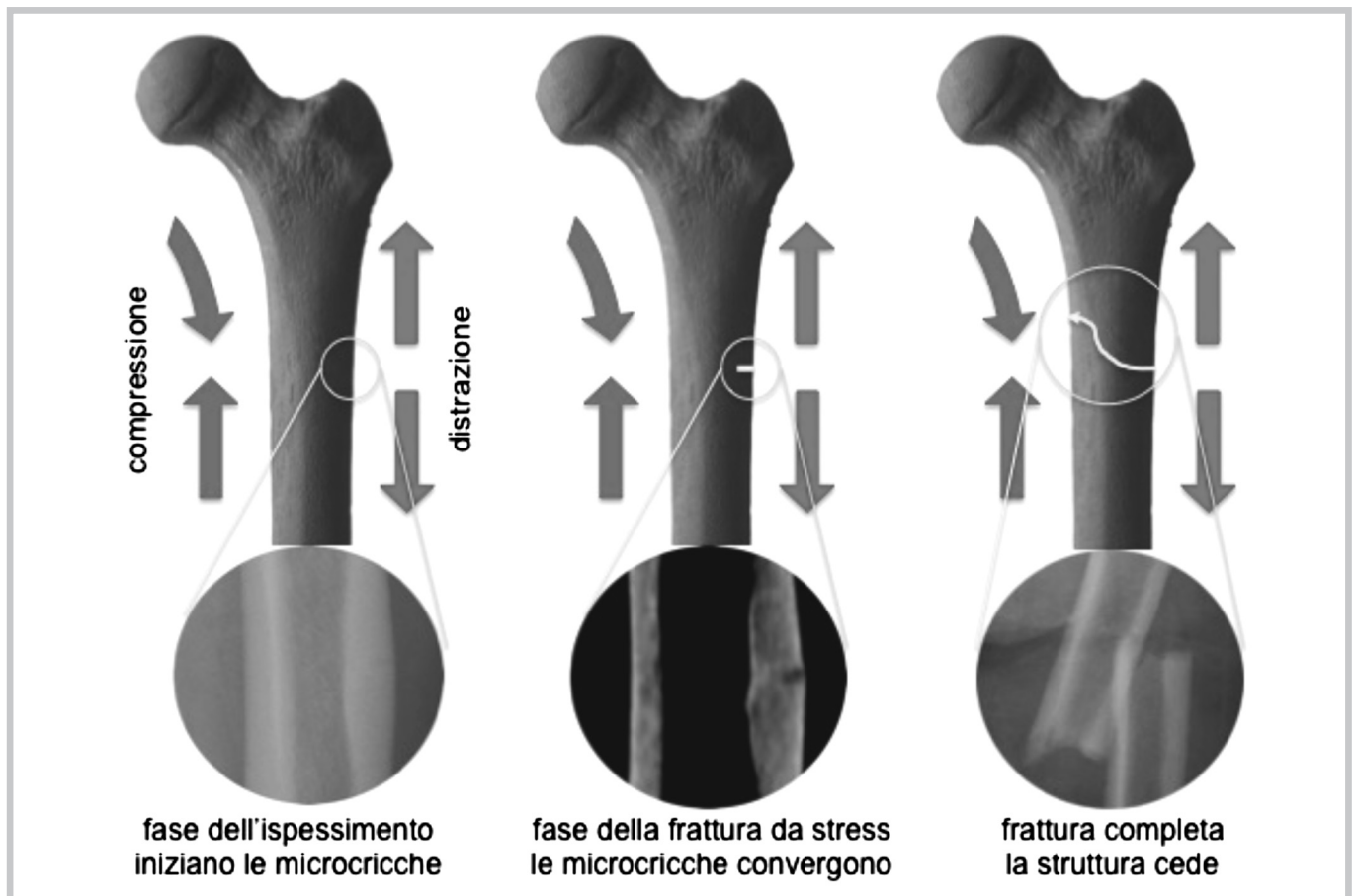
**Figura 2:** immagini di un caso di frattura atipica in donna di 83 in trattamento con alendronato per oltre 5 anni e poi 2 anni con zolendronato (2009-2011) per un'osteoporsi severa, giunto alla nostra osservazione nel 2012 in fase di frattura incompleta, precedentemente misinterpretata. I sintomi prodromici, dolore al carico alla coscia dx, fecero eseguire alcuni accertamenti nel gennaio 2008: una RX non disponibile; una TAC con solo immagini trasversali (imm. a), dove si apprezza una zona ipodensa nel contesto di un rigonfiamento della corticale laterale al terzo medio; la ricostruzione coronale della stessa TAC, dove è evidente, anche se molto piccola, un'interruzione incompleta della corticale esterna, in corrispondenza di un ispessimento, che in sezioni vicine appare con iniziale becco (imm.b). Tali rilievi mal interpretati, portarono ad un sospetto diagnostico errato di osteoma osteoide. Questo, pur poco probabile all'età della paziente, veniva confermato dalla RM nell'autunno 2008 (imm. c), dove si evidenzia in STIR una risposta infiammatoria circoscritta vicino alla zona di corticale sede dell'interruzione visibile nella TAC. Sulla scorta di questi rilievi e di un lieve peggioramento nella densitometria, fu ritenuto troppo rischioso un trattamento con teriparatide per l'incertezza sulla natura della lesione, e fu deciso di sostituire l'alendronato con lo zolendronato, somministrato nel gennaio 2010 e 2011. Nel 2012, riaccentuandosi i sintomi, venivano eseguiti ulteriori accertamenti: una RX standard nel febbraio 2012 dove appare evidente l'ispessimento della corticale esterna al terzo medio (imm.d,e); una TAC, nell'ottobre 2012, dove è ancor più visibile, l'ispessimento, il becco e l'interruzione della corticale nella ricostruzione coronale (imm.f,g). Grazie a questi ulteriori esami e sulla scorta della storia clinica fu posta la diagnosi la diagnosi di frattura atipica e prescritta una terapia con teriparatide, che, però, la paziente rifiutò di assumere per paura che ciò potesse favorire la trasformazione in tumore della lesione. Nel novembre la frattura da durata, senza trauma, si trasformò in frattura completa, come visibile nella RX del novembre 2012, dove si può apprezzare una rima in parte trasversa, lateralmente, in parte con uno sprone, medialmente, che assume aspetto a becco di flauto (imm. h)).

solo in un secondo momento dall'azione del normale rimodellamento osseo. La prima fase del processo di guarigione non viene influenzata dall'utilizzo di bisfosfonati ed è presente anche nelle fratture da fragilità, mentre la seconda fase viene negativamente influenzata da una riduzione del turn over osseo. [24]

I bisfosfonati possono poi favorire particolarmente l'accumulo di microdanni dal momento che si concentrano maggiormente nelle zone ad alto turn over osseo incluse quindi

quelle in cui si sta sviluppando una frattura da stress, a causa dell'elevato flusso di sangue locale [25].

L'effetto negativo dei bisfosfonati sulla riparazione delle fratture da stress potrebbe poi essere esacerbato dalle proprietà anti angiogeniche di questi farmaci che sono state dimostrate sia in studi preclinici che in pazienti neoplastici in terapia con zolendronato e pamidronato in cui si è dimostrata una diminuzione sierica del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF). [26]



**Figura 3:** Schema del possibile meccanismo patogenetico alla base delle fratture atipiche di femore, che consegue alla inibizione del turnover osseo in una zona sottoposta a sollecitazioni importanti in trazione come la corticale esterna del femore. Il collagene reso più vecchio e mineralizzato, e quindi meno elastico, dalla terapia antirassorbitiva, resiste meno a queste sollecitazioni. Il convergere dell microcricche iniziali causa una reazione in ipertrofia della corticale e poi la formazione di una interruzione vera e propria della struttura ossea, con conseguente comparsa di dolore e minima risposta infiammatoria. Il persistere delle sollecitazioni meccaniche su di una struttura ormai alterata porta infine alla frattura completa.

Il loro utilizzo inoltre impedisce la formazione di nuovi vasi nel sito di frattura impedendo la formazione dei tunnel osteoclastici indispensabili al loro passaggio. [27]

L'inibizione stessa dell'angiogenesi è inoltre di per sé causa di riduzione ulteriore del turn over osseo dal momento che i capillari neoformati sono fonte di precursori osteoclastici e verosimilmente osteoblastici [28]

## CRITERI DIAGNOSTICI

La preoccupazione generata dalle fratture atipiche di femore ha portato nel 2009 alla costituzione di un apposito gruppo di studio nell'ambito della American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR) che ha prodotto le linee guida atte all'individuazione delle fratture atipiche di femore, aggiornate successivamente nel 2013, e ha cercato di individuare i loro possibili meccanismi patogenetici. [8]

Una frattura atipica di femore per essere definita tale deve situarsi a livello della diafisi femorale, nella regione che si estende da appena distalmente al piccolo trocantere ad appena prossimalmente alla regione sovracondilare. Sono quindi escluse le fratture del collo del femore, pertrocanteriche e per-sottotrocanteriche e le fratture periprotetiches.

In aggiunta devono essere presenti almeno quattro dei cinque criteri maggiori individuati dal panel di esperti della

ASBMR (American Society for Bone Mineral Research).

Oltre ai criteri maggiori possono essere presenti anche i cosiddetti criteri minori, che non sono ritenuti indispensabili alla diagnosi di frattura atipica ma che costituiscono comunque un valido supporto per la diagnosi. (tab. 1)

La diagnosi strumentale di una frattura atipica completa può essere fatta facilmente con una semplice radiografia basandosi sui criteri diagnostici forniti dall'ASBMR.

La Risonanza Magnetica Nucleare è estremamente utile per valutare la presenza di fratture atipiche incomplete che vengono visualizzate come linee di frattura a bassa densità in tutte le sequenze. La frattura può inoltre essere individuata grazie alla presenza di edema circostante, con un'area di ridotta intensità in T1 e aumentata in T2. La RMN è quindi uno strumento di primaria importanza per lo studio di pazienti a rischio con dolore a livello femorale o per valutare lo stato dell'arto controlaterale in pazienti già affetti da frattura atipica di femore. [29]

## PRESENTAZIONE CLINICA

La maggior parte dei pazienti sviluppano una frattura atipica in seguito ad un trauma inefficiente. Molti pazienti presentano un dolore prodromico nel sito di frattura di durata va-

riabile, da alcuni giorni fino ad anni prima della frattura. Lo et al hanno riscontrato la presenza tale sintomo in un terzo delle paziente valutate [30] mentre Giusti et al nel 64%. [7]

Alcuni pazienti presentano sintomi bilaterali, dal dolore all'aumento dello spessore corticale; in alcuni casi si possono avere fratture atipiche bilaterali. [31] Sempre Lo et al hanno stimato che il 39,5% dei pazienti con frattura atipica presentano una reazione da stress corticale controlaterale presente in solo il 2,4% dei pazienti con frattura di femore tipica.

## TRATTAMENTO

La sospensione della terapia antiassorbitiva in corso è da ritenersi la prima mossa da adottare, in quanto il persistere della profonda inibizione del rimodellamento osseo potrebbe contrastare i fenomeni riparativi. [1] Altrettanto necessario è, in caso di ipovitaminosi D, reintegrarne il deficit. [32]

Per quanto riguarda le fratture complete è, ovviamente, necessario un trattamento chirurgico con una riduzione ed osteosintesi con inchiodamento endomidollare bloccato. In questo tipo di fratture l'alesatura del canale potrebbe costituire un buono stimolo riparativo. Per quanto riguarda le fratture incomplete, quindi scoperte ancora in fase prodromica, sono riportati in letteratura diversi casi risolti senza bisogno di chirurgia, ma con il semplice scarico [7] anche se Egol et al hanno descritto migliori risultati col trattamento preventivo delle fratture incomplete di femore con inchiodamento endomidollare. [33]

Alcuni autori riferiscono risultati incoraggianti con l'uso del paratormone, che è, di fatto, in grado di invertire il turnover osseo da depresso ad attivato in un tempo più breve e che consentirebbe la guarigione anche di quelle fratture atipiche che mostrano un ritardo di consolidazione. [34]

## CONCLUSIONE

Le fratture atipiche del femore costituiscono un evento raro, ma importante per gravità.

Le più recenti evidenze scientifiche hanno permesso di meglio chiarire le caratteristiche cliniche e radiografiche, ma anche la patogenesi di queste fratture, anche se persistono molti punti da chiarire.

Sembrirebbe confermato il ruolo importante dell'utilizzo dei bisfosfonati per il loro sviluppo, in particolar modo alla luce dell'ipotesi che le fratture atipiche altro non siano che fratture da stress la cui guarigione non è stata possibile a causa di una eccessiva riduzione del turn over dell'osso.

Il rischio di sviluppare tale tipo di frattura, seppur elevata nella popolazione in terapia con farmaci antiassorbitivi, resta comunque irrisorio se paragonato al rischio di incorrere in fratture da fragilità su base osteoporotica la cui incidenza viene notoriamente ridotta dalla terapia con bisfosfonati.

Pertanto l'utilizzo di tale categoria farmacologia non deve in alcun modo essere evitato, ma bisogna, piuttosto, monitorare con attenzione i pazienti che ne fanno uso specie se prolungato nel tempo.

Resta importante divulgare nella comunità scientifica ed in ambito clinico l'esistenza delle fratture atipiche di femore e le loro caratteristiche. I loro sintomi prodromici sia clinici che radiografici se rilevati possono aiutare ad evitare l'evoluzione in frattura completa.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical Subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral research. *J Bone Miner Res Nov* 2010; 25(11):2267-94
- 2- Goh SK, Yang KY, Koh JS. Subtrochanteric insufficiency fracture in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Brit.* 2007; 89:349-353
- 3- Schilcher J, Michaelson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med.* 2011; 364:1728-37.
- 4- Giusti A, Hamdy NA, Dekkers OM, Ramautar SR, Dijkstra S, Papapoulos SE. Atypical fractures and bisphosphonate therapy: a cohort study of patients with femoral fracture with radiographic adjudication of fracture site and features. *Bone.* 2011;48(5):966-71.
- 5- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY (2005) Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1294-1301
- 6- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. The fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296:2927-38
- 7- Giusti A, Hamdy NAT, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: a systematic review of case/case series studies. *Bone* 2010; 24:1736-1740
- 8- Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical Subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral research. *J Bone Miner Res May* 2013; 17
- 9- Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patientstreated with alendronate: a register based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1095-1102
- 10- Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based nationalcohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5258-5265
- 11- Lo JC, Huang SY, Lee GA, Khandewal S, Provus J, Ettinger B, et al. Clinical correlates of atypical femoral fracture. *Bone.*2012;51(1):181-4.
- 12- Schilcher J, Aspenberg P. Incidence of stress fracture of the femoral shaft in women treated with bisphosphonates *Acta Orthop.* 2009; 80:413-15
- 13- Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization in osteoporotic women. *Bone* 2000; 27:687-694
- 14- Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, Rodan GA, Fratzl P, Kaushofer K. Aendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 2001; 29:185-191
- 15- Donnelly E, Gladnick BP, Meredith DS, Lane JM, Boskey AL. Bisphosphonate treatment reduces cortical tissue heterogeneity in postmenopausal women with fracture. *Transactions Orthopaedic Research Society 56th Annual Meeting, New Orleans* 2010
- 16- Donnelly E, Meredith DS, Nguyen JT et al. Mean bone tissue composition, but not heterogeneity, is consistent across iliac crest and trochanteric sites. *American Society for Bone*

- and Mineral Research 23th Annual Meeting, Toronto, Canada 2010
- 17- Allen MR, Gineyts E, Leeming DJ, Burr DB, Delmas PD. Bisphosphonates alter trabecular bone collagen cross-linking and isomerization in beagle dog vertebra. *Osteoporos Int* 2008; 19(3):329-337
  - 18- Tang SY, Allen MR, Phipps R, Burr DB, Vashishth D. Changes in non enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risendronate or alendronate. *Osteoporos Int* 2009; 20:887-894
  - 19- Tang SY, Zeenath U, vashishth D. Effects of non-enzymatic glycation on cancellous bone fragility. *Bone* 2007; 40(4):1144-1151
  - 20- Viguet-Carrin S, Roux JP, Arlot ME, Merabet Z, Leeming DJ, et al. Contribution of the advanced glycation end product pentosidine and of maturation of type I collagen to compressive biomechanical properties of human lumbar vertebrae. *Bone* 2006; 39:1073-1079
  - 21- Vashishth D. Advanced glycation end product and bone fracture. *BoneKey* 2009; 6:268-278
  - 22- Allen MR, Burr DB. Three years of alendronate treatment results in similar levels of vertebral microdamage as after one year of treatment. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1759-1765
  - 23- Mac Donald MM, Schindeler A, Little DG. Bisphosphonate treatment and fracture repair. *BoneKey* 2007; 4:236-51
  - 24- Chisin R. The role of various imaging modality in diagnosing stress fracture. Boca Raton; CRC Press 2001: 279-94
  - 25- Santini D, Vincenzi B et Al. Zolendronic acid induces significant and long lasting modification of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer res* 2003; 9:2893-2897
  - 26- Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, Clezardin P. Bisphosphonates inhibits angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats, *Cancer Res* 2002 (22):6538-44
  - 27- Andersen TL, Sondergaard TE, Skorzynska KE et Al. A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone. *Am J Pathol* 2009; 174:239-247
  - 28- Pietrogrande L, Dziubak M, Fogliata V, et Al. Interazioni farmacologiche nella riparazione delle fratture. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia*. 2013; 39 (suppl.1): xx-xx (in stampa)
  - 29- Haworth AE, Webb J. Skeletal complications of bisphosphonate use: what the radiologist should know. *Br J Radiol*. 2012; 85:1333-42
  - 30- Lo JC, Huang SY, Lee GA, Khandewal S, Provus J, Ettinger B, et al. Clinical correlates of atypical femoral fracture. *Bone*.2012; 51(1):181-4
  - 31- Wang K, Moaveni A, Dowrick A, et al. Alendronate-associated femoral insufficiency fractures and femoral stress reactions. *J Orthop Surg*. 2011; 19(1):89-92.
  - 32- Markman LH, Allison MB, Rosenberg ZS, Vieira RL, Babb JS, Tejwani NC, et al. A retrospective review of patients with atypical femoral fractures while on long-term bisphosphonates: including pertinent biochemical and imaging studies. *Endocr Pract*. 2013; 21:1-23.
  - 33- Egol KA, Park JH, Prenskey C, Rosenberg ZS, Peck V, Tejwani NC. Surgical treatment improves clinical and functional outcomes for patients who sustain incomplete bisphosphonate-related femur fractures. *J OrthopTrauma*. 2013; 27:331-5.
  - 34- Chiang CY, Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, et AL. Teriparatide improves bone quality and healing of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate therapy. *Bone*. 2013 Jan; 52(1):360-5.



# Il timing nelle fratture prossimali di femore nell'anziano: vero o falso?

R. GIANCOLA\*, C. CRIPPA\*, F. FERRARA\*\*, A. MAIONE\*\*, G. ANTONINI\*

\* ASST Santi Paolo e Carlo – Presidio S. Carlo - Milano

\*\* Scuola di Specializzazione in Ortopedia e Traumatologia - Università degli Studi di Milano

## INTRODUZIONE

Il chirurgo ortopedico che si occupa di traumatologia è, ormai da diversi anni, chiamato a confrontarsi sempre di più con la necessità di trattare nel minor tempo possibile i pazienti affetti da frattura del femore prossimale, i quali costituiscono una proporzione in continua crescita dell'attività complessiva, a causa in primis dell'invecchiamento della popolazione. Tale incombenza, assurda ormai al livello di un vero e proprio obbligo, morale e formale, si basa sul presupposto che un tempo di attesa per l'intervento superiore alle 48 ore comporti un significativo peggioramento della prognosi. Ci chiediamo: è davvero così? L'estrema complessità di gestione del paziente anziano traumatizzato spesso impedisce il raggiungimento di tale obiettivo per ragioni sia cliniche che meramente organizzative; le problematiche medico-legali da ciò conseguenti, tuttavia, possono essere rilevanti.

È ormai opinione comune che la chirurgia precoce comporti una serie di vantaggi tra cui la riduzione delle complicanze, del tempo di ospedalizzazione, del dolore e della mortalità<sup>1</sup>. La letteratura a riguardo è cospicua, tuttavia spesso discordante<sup>2</sup>. Le linee guida internazionali raccomandano la chirurgia entro le 48 ore dal trauma<sup>3</sup>, tuttavia, al contrario, diversi studi non trovano alcuna correlazione tra il timing chirurgico e la prognosi: tale approccio è condiviso negli articoli di stampo geriatrico, sulla base dell'assunto per cui un ritardo nella chirurgia possa essere necessario per stabilizzare il paziente, non di rado affetto da numerose e spesso gravi comorbidità<sup>2</sup>. A tal proposito giova ricordare alcuni dati epidemiologici: il 75% dei pazienti affetti da frattura del femore prossimale è over 70, e il 95% presenta almeno una comorbidità maggiore nel preoperatorio; alcuni lavori sottolineano infatti come i decessi associati a frattura di femore siano correlati più a condizioni mediche preesistenti piuttosto che alla frattura stessa<sup>4</sup>. È pertanto lecita l'ipotesi che i succitati vantaggi siano per lo meno teorici, se non fittizi, anche alla luce del fatto che il dibattito scientifico, riguardo a questa tematica, sia ancora tutt'altro che sopito. Anche in tempi recenti, infatti, vengono pubblicati studi le cui conclusioni vertono sulla necessità di ulteriori ricerche al fine di valutare il reale impatto del timing chirurgico sull'esito funzionale<sup>1,2,5</sup>. Tale indeterminazione deriva anche dal fatto che la quasi totalità dei lavori sull'argomento sono di tipo osservazionale, spesso gravati da *bias* metodologici e da fattori di confondimento legati all'eterogeneità delle condizioni cliniche riscontrate<sup>6-8</sup>: eppure questi lavori condizionano in modo rilevante l'autonomia professionale del chirurgo ortopedico.

Tentare di riassumere in poche righe la mole di letteratura prodotta sull'argomento sarebbe troppo ambizioso, tuttavia

giova citare alcuni dei concetti più significativi, al fine di delineare il grado di incertezza tuttora presente. Uno studio del 2014 sottolinea come l'evidenza di una minore mortalità nei pazienti operati precocemente non tenga conto del fatto che i soggetti sottoposti con più ritardo all'intervento chirurgico siano quelli meno stabili clinicamente, fattore che potrebbe costituire la reale causa dell'aumentata mortalità<sup>4</sup>. Una meta-analisi del 2009, d'altro canto, pur suffragando la necessità di un trattamento precoce, sottolinea il fatto che i lavori caratterizzati da maggiore rigore metodologico siano meno inclini a riportare un effetto benefico della chirurgia precoce, specie per quanto riguarda la mortalità<sup>7</sup>.

Un lavoro del 2015, peraltro, evidenziando l'assenza di differenze significative tra la *early surgery* e la *delayed surgery* in termini di mortalità generale, nell'ambito di una revisione della letteratura, specifica come tali differenze non si ritrovino, in alcuni lavori, nemmeno in termini di ulcere da decubito, infezioni respiratorie, mortalità a lungo termine e recupero funzionale, contrariamente a quanto riportato in altri studi citati nella medesima revisione<sup>9</sup>. Una menzione particolare merita, poi, lo studio di Yonezawa et al del 2009: questo lavoro, benché a sua volta suffragante un trattamento precoce nei pazienti sani, evidenzia, infatti, come la chirurgia precoce possa in alcuni casi essere perfino dannosa, riscontrando gli autori addirittura un aumento della mortalità nei pazienti fragili operati precocemente<sup>10</sup>. Infine, un recentissimo articolo del 2016, nel tentativo di individuare i meccanismi biologici alla base dell'aumentata mortalità dei pazienti con frattura del femore prossimale, sottolineando come il timing chirurgico sia tra i fattori più studiati, evidenzia la discordanza dei vari lavori in proposito, constatando l'impossibilità di garantire un miglioramento della prognosi tramite l'intervento su questo e altri fattori<sup>11</sup>.

Stante questa premessa, ossia della non conclusività degli studi, pur numerosi, attualmente disponibili sull'argomento, quali sono stati i reali fattori che hanno indotto il concetto della *early surgery* nelle fratture del femore prossimale?

In molti sistemi sanitari sono stati introdotti sistemi per la creazione di indicatori di qualità delle cure, nell'ottica di un miglioramento delle performance. Nel 2002, nel Regno Unito, il *Department of Health* introduce il "Payment by Results" per incentivare ospedali con una qualità di cure elevata, rispetto a determinati parametri, a scapito di quelle strutture che non si fossero rivelate in grado di ottemperare a tali requisiti<sup>12</sup>. Nel perseguire questo obiettivo, viene introdotto nel 2010 in Inghilterra e Galles il BPT (*Best Practice Tariff*): tale sistema prevede un rimborso base, che viene incrementato di una quota fissa qualora vengano raggiunti determinati obiettivi (tabella 1)<sup>12,13</sup>.

**Tabella 1 - Obiettivi da raggiungere per l'ottenimento del BPT (UK)**

1. Chirurgia entro 36 ore dall'arrivo in PS o dalla diagnosi
2. Ricovero sotto le cure congiunte di un geriatra e di un chirurgo ortopedico
3. Ricovero secondo protocollo diagnostico multidisciplinare (geriatra, ortopedico, anestesista)
4. Valutazione perioperatoria da parte di un geriatra entro 72 ore dall'arrivo in PS
5. Riabilitazione multiprofessionale a conduzione geriatrica
6. Accertamenti nell'ottica della prevenzione di nuove fratture
7. Esecuzione di test neurocognitivi prima e dopo l'intervento

In Italia nel 1992 viene introdotto il sistema di rimborso basato sul DRG (*Diagnosis Related Group*), secondo cui gli ospedali vengono rimborsati di una quota fissa dipendente dalla diagnosi del paziente, al fine di indurre le strutture a migliorare l'efficienza. Successivamente sono stati introdotti sistemi di modulazione del rimborso al fine di ridurre le cure inappropriate: nel 2009 viene introdotto nella regione Lazio un sistema *pay-for-performance* per le fratture del femore prossimale, in base al quale il rimborso completo è stato riconosciuto solo qualora l'intervento chirurgico sia avvenuto entro le 48h dal ricovero, in caso contrario la tariffa è stata proporzionalmente ridotta sulla base del tempo atteso<sup>12</sup>. Nel 2013 è stato condotto uno studio volto a comparare l'effetto di tale sistema sui pazienti della regione Lazio: è emerso che, dopo l'introduzione della normativa, il maggior aumento della "early surgery" è avvenuto nelle strutture ospedaliere private, ovvero quelle rimborsate unicamente tramite il sistema del DRG, proprio in funzione del "pay for performance"<sup>12</sup>.

La chirurgia precoce, pertanto, malgrado l'assenza di evidenze certe in proposito, è stata assunta al grado di indicatore di qualità delle cure, nell'ottica, meramente economica, di modulare i rimborsi corrisposti agli ospedali. Tale atteggiamento, tuttavia, pur avendo forse successo nel limitare le spese complessive premiando unicamente le strutture – sulla carta

– virtuose, potrebbe essere controproducente in un'ottica legata unicamente al paziente: si verrebbe così a mancare proprio l'obiettivo primario, ossia quello di garantire cure di elevata qualità. Uno studio del 2014, svoltosi nel Regno Unito, evidenzia infatti come il raggiungimento del BPT nei pazienti con frattura del femore prossimale non migliori in nessun modo la prognosi: viene inoltre sottolineato come il BPT fallisca nello stratificare i pazienti in base alle loro esigenze cliniche e che proprio l'obbligo di operare i pazienti entro 36 ore impedisca le appropriate cure preoperatorie eventualmente necessarie (es. pazienti denutriti o in insufficienza renale)<sup>13</sup>. Lo stesso studio nelle sue conclusioni arriva addirittura a suggerire con forza una revisione dei criteri di attribuzione del BPT<sup>13</sup>.

È pertanto evidente, anche alla luce dell'incertezza scientifica di cui sopra, l'impossibilità di una reale valutazione della qualità delle cure con il sistema attuale.

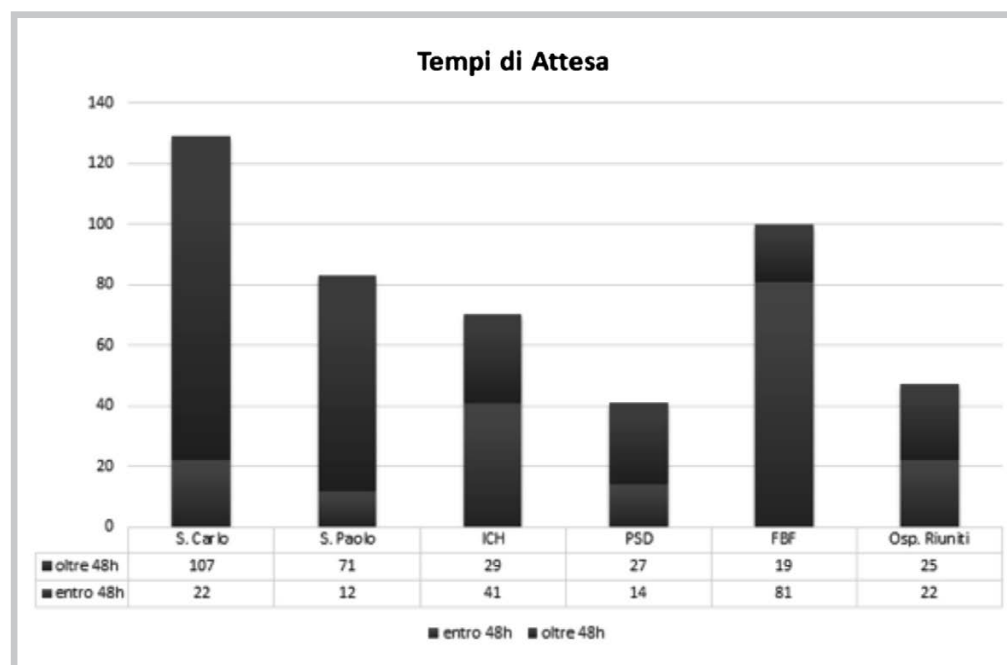
## LA SITUAZIONE IN ITALIA

Nel tentativo di delineare la situazione attuale nel nostro Paese sono stati raccolti in modo retrospettivo i dati relativi ai pazienti ricoverati per frattura del femore prossimale in un periodo di sei mesi in diversi centri traumatologici italiani. Obiettivo dello studio: identificare i pazienti operati a più di 48 ore dal ricovero ed evidenziarne le motivazioni. Le strutture che hanno partecipato allo studio sono elencate nella tabella 2.

**Tabella 2 – Strutture interessate**

- Osp. San Carlo Borromeo – Milano
- Osp. San Paolo – Milano
- Osp. Fatebenefratelli – Milano
- Ospedali Riuniti - Foggia
- Policlinico S. Donato – S. Donato Milanese
- Istituto Clinico Humanitas – Rozzano

Sono stati considerati in totale 470 pazienti. L'età media è stata di 82,73 ( $\pm 2,48$ ) anni. Il tempo di attesa medio di 4,97 ( $\pm 1,76$ ) giorni. In media complessivamente solo il 42% ( $\pm$



**Figura 1**  
Quota di pazienti operati entro 48h

Tabella 3 – Problematiche riscontrate

	San Carlo	San Paolo	ICH	PSD	FBF	Osp. Riuniti
Antiaggregato-scoagulato	18%	4%	28%	7%	74%	40%
Attesa consulenze	23%	20%	28%	48%	0%	60%
Attesa terapia intensiva	2%	4%	3%	//	0%	//
Condizioni scadute	10%	10%	17%	//	26%	//
Problematiche aziendali	47%	62%	24%	44%	0%	//

25,53) dei pazienti è stato operato nelle prime 48 ore dall'ingresso. I dati relativi alle singole strutture sono riportati nella fig.1 (quota di pazienti operati in 48h). Nella maggior parte delle strutture l'obiettivo di operare la maggior parte dei pz in 48h non viene raggiunto, inoltre è stato osservato che le strutture private hanno una quota maggiore di pz operati nei tempi stabiliti e che il numero totale di casi trattati è indicativamente proporzionale al tempo di attesa, benché in assenza di significatività statistica. (Fig. 1)

Le problematiche che si sono dimostrate in grado di aumentare i tempi di attesa emerse nello studio sono elencate nella tabella 3.

È possibile effettuare una distinzione in due gruppi: problematiche cliniche, problematiche organizzative.

Per quanto riguarda le problematiche cliniche, in particolare, è emerso che molti pazienti, in virtù delle numerose e gravi comorbidità, assumono quotidianamente farmaci antiaggreganti/anticoagulanti, che costringono a ritardare forzatamente l'intervento; inoltre, spesso i pazienti provenienti dal pronto soccorso devono essere stabilizzati dal punto di vista generale (problematiche respiratorie, crisi ematica, problemi cardiologici acuti) per poter sostenere l'intervento in sicurezza. Dal punto di vista organizzativo, d'altro canto, è molto frequente che siano necessari accertamenti di II livello per potere inquadrare correttamente il paziente e stabilizzare condizioni in grado di aumentare la mortalità, in una conseguenza continua di visite successive; talvolta il numero e la gravità delle comorbidità costringe a doversi avvalere della Terapia Intensiva Postoperatoria, con conseguente aumento dei tempi di attesa per l'intervento; il paziente ricoverato prima di festività o venerdì è destinato infine ad attendere di più per la mancanza delle strutture e del personale di sala operatoria.

Le risorse necessarie per intervento chirurgico, infatti, constano di una sala operatoria dedicata, l'anestesista, due chirurghi come richiesto dalla normativa attuale, il tecnico di radiologia, lo strumentista, 1 o 2 infermieri di sala: non sempre le strutture ospedaliere sono in grado di offrire tale dotazione 24 ore su 24, ogni giorno dell'anno.

Ulteriore scopo dello studio è stato studiare il reale andamento della sopravvivenza nei due gruppi, con alcune limitazioni: i dati sono infatti relativi unicamente ad una delle strutture coinvolte (Osp. S. Carlo), i risultati sono ancora preliminari e gravati a loro volta dalla mancata significatività statistica, dovuta principalmente all'eterogeneità dei gruppi. Tuttavia i dati raccolti sono suggestivi e indicati nella tabella 4.

Tab. 4 – Mortalità H S. Carlo

Mortalità nei pz operati <b>ENTRO 48h</b>
· a 1 anno à 16,7%
· a 2 anni à 33%
· Totale à 38%
Mortalità nei pz operati <b>OLTRE 48h</b>
· a 1 anno à 13,80%
· a 2 anni à 31,40%
· Totale à 41,20%

## CONCLUSIONI

Allo stato attuale non è possibile dimostrare né un' aumentata sopravvivenza, né un miglior recupero funzionale o una riduzione del tasso di complicanze nei pazienti a intervento precoce, appare pertanto inopportuno utilizzare tale fattore come indicatore della qualità delle cure - peraltro il più importante - essendo inoltre slegato dalla valutazione delle necessità del singolo paziente. I dati da noi raccolti mostrano addirittura un trend opposto in termini di sopravvivenza nei primi due anni, benché non statisticamente significativo.

Occorre pertanto evitare la corsa contro il tempo sempre e comunque, in quanto la chirurgia precoce potrebbe non salvare vite, o addirittura causarne di più. Come suggerito da Moja et al. nella loro vasta metanalisi, infatti, «la chirurgia precoce non è da intendersi come una gara contro il tempo per operare i pazienti in poche ore, ma occorre fare tutto il possibile per operare la maggior parte dei pazienti entro uno o due giorni»<sup>2</sup>, se e quando è possibile, aggiungiamo noi.

È infatti fondamentale, come spesso nel nostro mestiere, buon senso nella pianificazione dell'approccio chirurgico, ricordando che non si opera la frattura, ma il paziente portatore di frattura, con tutte le sue problematiche cliniche, umane e sociali. Occorre pertanto non precludere, appunto, il *buon senso*, rivedendo gli indicatori di qualità delle cure, magari istituendo DRG diversificati, come suggerito anche da autori stranieri<sup>13,14</sup>, per non penalizzare, ingiustamente, la struttura e i medici.

## BIBLIOGRAFIA

- Orosz, G. et al. Association of Timing of Surgery for Hip Fracture and Patient Outcomes. *J. Am. Med. Assoc.* 291, 1738–1743 (2004).
- Moja, L. et al. Timing Matters in Hip Fracture Surgery: Patients Operated within 48 Hours Have Better Outcomes. A Meta-Analysis and Meta-Regression of over 190,000 Patients. *PLoS One* 7, (2012).
- Clinical practice guideline on the treatment of hip fracture in the elderly Adopted by the American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors. *AAOS* (2014).
- Boddaert, J., Raux, M., Khiami, F. & Riou, B. Perioperative Management of Elderly Patients with Hip fracture. *Anesthesiology* 121, 1336–1341 (2014).
- Grimes, J. P., Gregory, P. M., Noveck, H., Butler, M. S. & Carson, J. L. The effects of time-to-surgery on mortality and morbidity in patients following hip fracture. *Am. J. Med.* 112, 702–709 (2002).
- Simunovic, N., Devereaux, P. & Bhandari, M. Surgery for hip

- fractures: Does surgical delay affect outcomes? *Indian J. Orthop.* 45, 27–32 (2011).
7. Khan, S. K., Kalra, S., Khanna, A., Thiruvengada, M. M. & Parker, M. J. Timing of surgery for hip fractures: A systematic review of 52 published studies involving 291,413 patients. *Injury* 40, 692–697 (2009).
  8. Lee, D. J. & Elfar, J. C. Timing of hip fracture surgery in the elderly. *Geriatr. Orthop. Surg. Rehabil.* 5, 138–40 (2014).
  9. Matassi, F. et al. Preliminary results of an early vs delayed timing of surgery in the management of proximal femur fragility fractures. *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 12, 11–17 (2015).
  10. Yonezawa, T., Yamazaki, K., Atsumi, T. & Obara, S. Influence of the timing of surgery on mortality and activity of hip fracture in elderly patients. *J. Orthop. Sci.* 14, 566–573 (2009).
  11. Sheehan, K. J., Sobolev, B., Chudyk, A., Stephens, T. & Guy, P. Patient and system factors of mortality after hip fracture: a scoping review. *BMC Musculoskelet. Disord.* 17, 166 (2016).
  12. Colais, P. et al. The impact of a pay-for-performance system on timing to hip fracture surgery: experience from the Lazio Region (Italy). *BMC Health Serv. Res.* 13, 393 (2013).
  13. Khan, S. K., Shirley, M. D. F., Glennie, C., Fearon, P. V. & Deehan, D. J. Achieving best practice tariff may not reflect improved survival after hip fracture treatment. *Clin. Interv. Aging* 9, 2097–2102 (2014).
  14. Aqil, A. et al. Achieving hip fracture surgery within 36 hours: an investigation of risk factors to surgical delay and recommendations for practice. *J. Orthop. Traumatol.* 17, 1–7 (2015).



# Gestione delle fratture di femore prossimale nel paziente geriatrico: la Hip Fracture Unit

R. CIVININI, T. PAOLI, M. INNOCENTI

CTO Azienda Ospedaliero-Universitaria "Careggi", Università degli Studi di Firenze

## INTRODUZIONE

Le fratture del femore prossimale, in particolare nel paziente anziano, rappresentano uno dei principali problemi sanitari dei paesi sviluppati per il gravissimo impatto socio-economico ed assistenziale che comportano<sup>1,2</sup>.

Tali fratture sono infatti gravate da una mortalità in fase acuta non inferiore al 5-8% e una mortalità ad un anno superiore al 25-30%. La perdita o diminuzione del livello di autonomia dopo la frattura è inoltre estremamente frequente e può arrivare fino al 60% associato ad un elevato tasso di istituzionalizzazione (20-25%)<sup>3</sup>.

Le dimensioni del fenomeno sono imponenti: ogni anno in Europa si stimano circa 500.000 nuovi casi, con un onere economico di oltre 4 miliardi di Euro per le sole spese relative all'ospedalizzazione. È stato valutato che i costi sociali nell'anno successivo all'intervento vengono raddoppiati a causa delle spese per fisioterapia, terapie mediche, visite ortopediche e invalidità sociale. Si stima che in Europa nel 2030 vi saranno circa 750.000 nuovi casi l'anno, e un 1.000.000 nel 2050<sup>4,5</sup>.

I dati epidemiologici supportano la necessità di un approccio radicalmente differente da quello tradizionale per migliorare l'outcome. Negli ultimi anni infatti sono stati adottati in numerosi paesi modelli innovativi per la gestione del paziente anziano con frattura di femore, con lo specifico scopo di ridurre le complicanze ospedaliere e ottimizzare la gestione ed il percorso di cura del paziente.

Tutti i vari modelli proposti trovano un comune denominatore in una sistematica collaborazione multidisciplinare e multiprofessionale la cui azione integrata consente di implementare la qualità di cura e contemporaneamente ridurre i costi<sup>1,2</sup>.

È necessario quindi definire il modello della *Hip Fracture Unit* basato sul principio di ottimizzazione del percorso del paziente fratturato di femore, attraverso un approccio collaborativo tra più strutture organizzative di diverse specialità con la creazione di percorsi specifici e la definizione di protocolli condivisi<sup>6</sup>. La *Hip Fracture Unit*, già sperimentata in altri paesi, ha consentito una netta riduzione delle complicanze post-frattura, delle degenze ospedaliere nonché una riduzione della mortalità intra-ospedaliera, a 30 giorni e ad 1 anno.

Lo scopo di questo lavoro sarà quello di delineare l'evoluzione storica dei modelli organizzativi delle unità di frattura di femore prossimale e descrivere la strutturazione di una delle prime unità di frattura create in Italia.

## EVOLUZIONE DEI MODELLI DI CURA DELLE FRATTURE DI FEMORE PROSSIMALE

### La consulenza geriatrica (Geriatric Consultant Team)

Tale modello è stato sviluppato da una prima collaborazione tra ortopedici e geriatri descritta da Clark<sup>7</sup> e da Devas<sup>8</sup>.

La cura del paziente è strutturata normalmente all'interno del reparto ortopedico dove il chirurgo ortopedico è responsabile sia del trattamento che della gestione del paziente.

È tuttavia prevista la regolare presenza di un geriatra che agisce come consulente coordinandosi con l'ortopedico per l'impostazione della terapia e la discussione di casi.

Il personale infermieristico del reparto è educato e specializzato alla gestione e cura del paziente geriatrico. Il fisioterapista, un terapeuta occupazionale e un assistente sociale sono altri membri del personale che possono partecipare alla gestione del paziente<sup>9-12</sup>.

Tale modello rappresenta un tentativo iniziale di approccio multidisciplinare ma in letteratura non esistono veri e propri risultati conclusivi su quale possa essere il suo reale beneficio in termini di mortalità e durata della degenza. Dopo la creazione del reparto ortogeriatrico di Nottingham, Boyd et al. hanno riportato una riduzione della degenza media del 27% in due anni (1977-1979)<sup>10</sup>. Swanson et al. hanno riportato in maniera analoga una riduzione della degenza media in pazienti geriatrici con frattura di femore trattati precocemente all'interno di Geriatric Consultant Team<sup>13</sup>. Al contrario Gilchrist et al. e Naglie et al. non hanno riscontrato differenze in termini di mortalità e degenza media rispetto al modello classico, tuttavia molte più condizioni patologiche e comorbilità sono state identificate e trattate, e questo senza differenze in termini di costi<sup>12</sup>.

### Unità Geriatrica delle Fratture (Geriatric Led-Fracture service)

In questo modello la gestione del paziente geriatrico con frattura di femore si sviluppa all'interno del reparto di Geriatria: il geriatra ha un ruolo centrale e dispone della completa responsabilità nella gestione e cura del paziente, mentre il chirurgo ortopedico presenta un ruolo di consulente. All'interno del modello esistono protocolli standardizzati e un team interdisciplinare integrato che include differenti operatori sanitari coinvolti nella gestione del paziente. Le infermiere assegnate alla assistenza del paziente sono state sottoposte ad una specifica educazione concentrata sulla cura del paziente anziano con fratture di femore. Il fisioterapista e l'assistente sociale sono altre due importanti figure all'interno del team<sup>4,14-17</sup>.

Esistono due differenti varianti a tale modello di gestione. Il cosiddetto “modello Sheba” creato da Adunsky et al. prevede l’ammissione della maggior parte dei pazienti con frattura di femore al Reparto di Geriatria dove avverrà la valutazione e preparazione all’intervento chirurgico<sup>14</sup>. Dopo l’intervento chirurgico il paziente solitamente ritorna all’interno del Reparto di Geriatria<sup>18</sup>.

Nella seconda variante l’ortopedico provvede alla cura del paziente nel periodo pre- e peri-operatorio; dopo l’intervento chirurgico il paziente viene trasferito all’interno del Reparto di Geriatria dove il geriatra stesso diventa responsabile della gestione e di una riabilitazione precoce del paziente (two-steps model). Secondo l’esperienza di Stenvall et al. la gestione postoperatoria all’interno del Reparto di Geriatria, rispetto a quella fornita da un Reparto di Ortopedia tradizionale, comporta una riduzione della degenza medica senza però nessuna differenza in termini di mortalità<sup>15</sup>. Il passaggio però del paziente dal reparto ortopedico a quello geriatrico per la prosecuzione delle cure e riabilitazione (two-steps model), comporta una perdita di continuità nella cura del paziente e ciò risulta potenzialmente dannoso, in particolare per pazienti con decadimento cognitivo o che sviluppano un *delirium* nel periodo peri-operatorio.

Secondo l’esperienza di Miura et al., l’Unità Geriatrica delle Fratture può consentire, se confrontata con il modello di gestione tradizionale, una significativa riduzione dei costi (circa \$2,000 di riduzione) con una riduzione della degenza media e del tempo preoperatorio (il 50% dei pazienti operati in 24 ore)<sup>17</sup>.

### Gestione orto-geriatrica congiunta (Geriatric Co-Managed Care)

Tale modello è stato sviluppato e codificato principalmente grazie al lavoro di Daniel Mendelson e Stephen Cates che lo hanno descritto e classificato in dettaglio all’interno del Rochester Medical Centre nel 2010. Lo sviluppo del modello è iniziato attraverso un “Lean Business Model”, un programma usato con successo nel mondo degli affari, ma raramente applicato alla medicina<sup>19</sup>.

Il concetto chiave di tale modello è una co-gestione da parte di chirurghi ortopedici e geriatri che lavorano insieme su ogni caso clinico attraverso un programma co-diretto e responsabilità condivise. Sia il geriatra che il chirurgo vedono il paziente quotidianamente ed entrambe scrivono le proprie indicazioni, in modo che non ci siano errori nella traduzione tra le due equipe e nessun ritardo nella somministrazione delle cure appropriate. Una comunicazione frequente è quindi l’elemento essenziale di una gestione coordinata e aiuta inoltre a diminuire possibili errori iatrogeni<sup>20</sup>.

Il team è essenzialmente composto da chirurghi, anestesisti, geriatri, infermieri, terapisti occupazionali e fisioterapisti, assistenti sociali, nutrizionisti, e assistenti di cura del paziente. Altre figure professionali possono entrare inoltre a far parte del team in caso di necessità. Vengono impostate complementariamente le stesse esigenze di cura per ogni paziente in modo che i pazienti e i loro parenti possano essere considerati essi stessi parte del team di cura.

Tale modello è caratterizzato da protocolli standardizzati incentrati sulla cura del paziente: tutti i pazienti seguono lo stesso percorso di cure con protocolli standard utilizzati nel reparto di emergenza, durante il periodo pre- e post-operatorio. Tali protocolli coincidono inoltre con un piano di assistenza infermieristica integrato.

Modalità di consultazioni standardizzate per i geriatri consentono un esame clinico completo e una documentazione chiara. Una prevenzione terziaria è stabilita per ogni paziente attraverso il trattamento dell’osteoporosi e un adeguato follow-up, con l’intento di prevenire complicanze e ulteriori fratture dell’anca. I protocolli terapeutici sono sviluppati in modo da evitare farmaci come meperidina, difenidramina, antistaminici ad azione centrale, inibitori di pompa protonica e benzodiazepine, in quanto tali farmaci possono causare un *delirium* nel paziente anziano<sup>21</sup>.

Test diagnostici appropriati vengono eseguiti secondo il protocollo; ulteriori test, come l’Ecocardiogramma, sono richiesti solo se ritenuti essenziali da parte del geriatra potendo modificare la gestione futura del paziente<sup>22, 23</sup>.

La valutazione geriatrica globale del paziente è un elemento fondamentale di questo modello e comprende una valutazione farmacologica dettagliata atta a eliminare farmaci nocivi dal regime del paziente<sup>23, 24</sup>. Il geriatra esegue anche un esame dello stato mentale per cercare eventuali segni di *delirium* o demenza, entrambe frequenti nella popolazione di pazienti con frattura di femore prossimale.

Per ogni paziente viene eseguita una valutazione delle funzionalità e autonomia precedenti all’infortunio che risultano strettamente correlate all’outcome<sup>25, 26</sup> e possono risultare utili al chirurgo ortopedico per comprendere la corretta indicazione chirurgica e/o selezionare l’impianto più idoneo.

La precocità dell’intervento chirurgico è un concetto fondamentale in tale modello e il paziente viene per questo programmato per l’intervento chirurgico non appena è considerato eleggibile<sup>20, 22</sup>. La chirurgia viene eseguita con gli obiettivi di una sintesi stabile che possa permettere un carico sull’arto operato immediato per tutte le fratture dell’anca<sup>27, 28</sup>. Il tempo operatorio dovrebbe essere il più breve possibile con una bassa perdita di sangue per prevenire uno scompenso del paziente<sup>29</sup>.

I pazienti che sono ad alto rischio di sviluppare *delirium* sono identificati nel pre-operatorio e le famiglie sono incoraggiate a fornire supporto e ri-orientamento al paziente. I pazienti con *delirium* sono delicatamente ri-orientati e incoraggiati a partecipare ai programmi di riabilitazione. L’obiettivo dovrebbe essere quello di evitare il *delirium* e di conseguenza rimuovere il più precocemente possibile tutto ciò che collega il paziente al letto, tra cui: cateteri per via endovenosa, cateteri urinari, drenaggi, tubi di ossigeno, ecc.<sup>22, 28</sup>.

La maggior parte dei pazienti seguono un programma di riabilitazione post-operatoria in strutture specializzate associate ad un follow-up ortopedico<sup>20</sup>.

Tutte le fratture femore prossimale associate ad un trauma a bassa energia sono correlabili all’osteoporosi; per questo motivo tutti i pazienti sono studiati per la correzione di condizioni associate al corretto metabolismo osseo come il deficit di vitamina D.

## L’ORGANIZZAZIONE DI UNA UNITÀ DI FRATTURA FEMORE PROSSIMALE (HIP FRACTURE UNIT)

L’Unità di Frattura Femore Prossimale istituita nella nostra divisione segue i principi della gestione condivisa (Geriatric Co-Managed Care) e permette di realizzare gli obiettivi sopra esposti attraverso la definizione di standard primari di trattamento.

Il paziente con frattura del femore prossimale all’ingres-

so in Pronto Soccorso o precocemente in reparto deve essere preso in carico da un team multi-disciplinare e multi professionale.

1. I pazienti con frattura del femore prossimale devono essere operati nei 2 giorni di calendario successivi all'ingresso in pronto soccorso.
2. Sia nel periodo pre- che post-operatorio devono essere attuate tutte le misure necessarie a prevenire il delirium.
3. Il paziente deve essere precocemente mobilizzato, verticalizzato ed avviato alla deambulazione precoce.
4. Il paziente operato deve essere precocemente dimesso ed avviato ad un setting riabilitativo.
5. Tutti i pazienti con frattura del femore prossimale devono essere valutati e trattati per prevenire la ri-frattura, aderendo così al progetto TARGET (acronimo di 'Trattamento Appropriato delle Rifratture GERiatriche in Toscana') della Regione Toscana.

Il successivo percorso è volto al raggiungimento di questi standard.

#### Accettazione al pronto soccorso

Il medico di guardia al Pronto Soccorso una volta posta diagnosi di frattura dell'estremo prossimale del femore deve avviare la seguente procedura operativa: raccogliere l'anamnesi, eseguire l'esame obiettivo e raccogliere i parametri vitali (frequenza cardiaca, polso, pressione, stato di coscienza, dolore, saturazione, flusso urinario). L'infermiere esegue l'elettrocardiogramma, che viene trasmesso per la refertazione al cardiologo di guardia.

Il Medico di Guardia deve quindi richiedere, tramite contatto telefonico con l'anestesista di guardia, una consulenza anestesiologicala urgente da eseguire in PS.

La valutazione anestesiologicala, deve tenere conto della necessità di portare il paziente nel primo spazio disponibile in sala operatoria ed ha pertanto la finalità di valutare le condizioni cliniche del paziente prima dell'intervento, di ottimizzare le condizioni cliniche in vista dell'atto chirurgico e di valutare il rischio anestesiologicalo.

#### Fase Ospedaliera

Al fine di garantire continuità assistenziale in tutte le fasi dell'assistenza sia ospedaliera che territoriale deve essere formalizzato il team multidisciplinare e multi professionale della "Unit" coordinato da un responsabile di percorso.

Una volta ricoverato in reparto il paziente viene immediatamente preso in carico dal medico internista o geriatria che ne valuta le condizioni cliniche, decide la terapia medica più idonea nonché eventuali ulteriori esami ematochimici e strumentali da richiedere.

Occorre ricordare che il paziente con frattura del femore prossimale richiederà anche un'accurata valutazione ed assistenza infermieristica volta a valutare e prevenire il possibile, deterioramento clinico, decadimento cognitivo del paziente e le possibili complicanze legate al prolungato allettamento.

A questo punto il paziente verrà inserito nella prima disponibilità diurna delle sale operatorie e comunque entro le 48 ore dalla frattura.

Nell'immediato periodo post-operatorio viene attuata una precoce mobilizzazione e verticalizzazione del paziente.

Il paziente deve pertanto essere precocemente preso in carico dall'equipe multidisciplinare costituita da ortopedico,

internista, fisiatra, fisioterapista ed infermiere ed iniziare un programma riabilitativo i cui obiettivi immediati in reparto sono: raggiungere la posizione seduta ed i trasferimenti in carrozzina; iniziare il recupero dell'ortostatismo e quando possibile iniziare la deambulazione con idonei ausili; avviare il paziente alle autonomie nelle ADL primarie (in particolare lavarsi, vestirsi e accedere al bagno).

#### Continuità assistenziale

La continuità assistenziale nel percorso ospedale-domicilio assume, per le caratteristiche di questo paziente, un ruolo di fondamentale importanza. Una precoce definizione delle modalità di dimissione e l'attivazione dei percorsi successivi atti a garantire la continuità assistenziale può ridurre la durata della degenza e il numero di re-ricoveri ed aumentare la soddisfazione del paziente.

#### Prevenzione secondaria

La prevenzione consiste nel fornire al paziente fratturato di femore un percorso di trattamento medico antifratturativo, al fine di prevenire ulteriori eventi simili e di ridurre la morbilità e mortalità, già nel primo anno dopo la frattura.

A tale scopo nel nostro reparto il paziente viene valutato e prese in carico dal team di endocrinologia.

- al paziente sarà eseguito un prelievo per 25OH vitamina D all'ammissione.
- al momento della dimissione sarà eseguita una consulenza che prevederà la valutazione del questionario sul calcio, la prescrizione di un eventuale supplementazione calcio e vitamina D e la programmazione di una visita dell'ambulatorio TARGET entro due mesi dall'evento fratturativo;
- nella lettera di dimissione verrà riportata l'eventuale supplementazione di calcio e vitamina D consigliata e la data di controllo combinato ortopedico ed endocrinologico;
- nella visita nell'ambulatorio TARGET verrà prescritta la terapia antifratturativa;
- a distanza di 3-6 mesi verrà effettuato un controllo telefonico o se necessario ambulatoriale per il controllo della terapia;

In questo modo sarà realizzata la massima aderenza al progetto T.A.R.Ge.T. un programma della Regione Toscana, che si propone i seguenti obiettivi:

- ridurre l'incidenza delle fratture femorali e nello specifico delle ri-fratture di femore su base osteoporotica nei soggetti anziani (oltre i 65 anni di età);
- diminuire l'inappropriatezza derivante dal mancato avviamento dei pazienti con frattura femorale a terapie farmacologiche preventive di provata efficacia antifratturativa, nonché lo spreco di risorse legato ad una cattiva adesione alla terapia.

#### Dimissione

Alla dimissione per il paziente, oltre alle normali indicazioni sui controlli successivi, dovrà essere consegnato un programma di Follow-up sia chirurgico che medico in modo che si possa avere un costante feed-back dei pazienti, per migliorare l'efficienza dei trattamenti, ottimizzare il percorso clinico, nonché per documentare in maniera scientifica i risultati raggiunti.

### Risultati Clinici

Possiamo infine evidenziare i risultati clinici che sono stati ottenuti nel primo anno di vita della nostra *Hip Fracture Unit* mettendoli a confronto con i risultati storici.

- Pazienti con frattura del femore prossimale operati nei 2 giorni di calendario successivi all'ingresso in pronto soccorso: 81,2%
- Riduzione delle complicanze maggiori (delirium, piaghe da decubito, TVP, complicazioni respiratorie o cardio-circolatori) compresa del 28%
- Mortalità intra-ospedaliera del 2,5% con una riduzione del 30% rispetto ai precedenti modelli.
- Riduzione delle riammissioni in ospedale a sei mesi del 20%
- Riduzione della mortalità ad 1 anno del 10%

### BIBLIOGRAFIA

1. American Academy Of Orthopaedic Surgeons. Management Of Hip Fractures In The Elderly Evidence-Based Clinical Guideline. Aaos. 2014.
2. British Orthopaedic Association. The "Blu Book" Care of Patients With Fragility Fractures. The British Orthopaedic Association. 2007.
3. Suhm N, Kaelin R, Studer P, et al. Orthogeriatric care pathway: a prospective survey of impact on length of stay, mortality and institutionalisation. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014; 134(9):1261-1269.
4. Gullberg B, Johnell O, Kanis J a. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int.* 1997;7(5):407-413.
5. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2011; 22(5):1277-1288.
6. Conti F, Brandi ML. The Model Of Fracture Unit The Fracture Unit Concept. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2010; 7(3):179-204.
7. Clark ANG, Wainwright D. Management of the Fractured Neck of Femur in the Elderly Female. *Gerontol Clin (Basel).* 1966; 8(6):321-326.
8. Devas MB. Geriatric Orthopaedics. *Br Med J.* 1974; 1(February):190-192.
9. Gilchrist WJ, Newman RJ, Hamblen DL, Williams BO. Prospective randomised study of an orthopaedic geriatric inpatient service. *BMJ.* 1988; 297(6656):1116-1118.
10. Boyd R V, Hawthorne J, Wallace WA, Worlock PH, Compton EH. The Nottingham orthogeriatric unit after 1000 admissions. *Injury.* 1983; 15(3):193-196.
11. Farnworth MG, Kenny P, Shiell A. The costs and effects of early discharge in the management of fractured hip. *Age Ageing.* 1994; 23(3):190-194.
12. Naglie G, Tansey C, Kirkland JL, et al. Interdisciplinary inpatient care for elderly people with hip fracture: a randomized controlled trial. *CMAJ.* 2002; 167(1):25-32.
13. Pioli G, Giusti A, Barone A. Orthogeriatric care for the elderly with hip fractures: where are we? *Aging Clin Exp Res.* 2008; 20(2):113-122.
14. Adunsky A, Arad M, Levi R, Blankstein A, Zeilig G, Mizrahi E. Five-year experience with the "Sheba" model of comprehensive orthogeriatric care for elderly hip fracture patients. *Disabil Rehabil.* 1999; 27(18-19):1123-1127.
15. Stenvall M, Olofsson B, Nyberg L, Lundström M, Gustafson Y. Improved performance in activities of daily living and mobility after a multidisciplinary postoperative rehabilitation in older people with femoral neck fracture: A randomized controlled trial with 1-year follow-up. *J Rehabil Med.* 2007; 39:232-238.
16. Gupta A. The effectiveness of geriatrician-led comprehensive hip fracture collaborative care in a new acute hip unit based in a general hospital setting in the UK. *J R Coll Physicians Edinb.* 2014; 44(1):20-26.
17. Miura LN, DiPiero AR, Homer LD. Effects of a geriatrician-led hip fracture program: improvements in clinical and economic outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(1):159-167.
18. Adunsky A, Lusky A, Arad M, Heruti RJ. A comparative study of rehabilitation outcomes of elderly hip fracture patients: the advantage of a comprehensive orthogeriatric approach. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003; 58(6):542-547.
19. Robinson TN, Eiseman B. Postoperative delirium in the elderly: diagnosis and management. *Clin Interv Aging.* 2008; 3(2):351-355.
20. Friedman SM, Mendelson DA, Bingham KW, Kates SL. Impact of a comanaged Geriatric Fracture Center on short-term hip fracture outcomes. *Arch Intern Med.* 2009; 169(18):1712-1717.
21. Robertson BD, Robertson TJ. Postoperative delirium after hip fracture. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88(9):2060-2068.
22. Friedman SM, Mendelson DA, Kates SL, McCann RM. Geriatric co-management of proximal femur fractures: total quality management and protocol-driven care result in better outcomes for a frail patient population. *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56(7):1349-1356.
23. Siu CW, Sun NCH, Lau TW, Yiu KH, Leung F, Tse HF. Pre-operative cardiac risk assessment in geriatric patients with hip fractures: an orthopedic surgeons' perspective. *Osteoporos Int.* 2010; 21 (Suppl 4):S587-S591.
24. Wong GTC, Sun NCH. Providing perioperative care for patients with hip fractures. *Osteoporos Int.* 2010; 21 (Suppl 4):S547-S553.
25. Robinson TN, Eiseman B, Wallace JI, et al. Redefining geriatric preoperative assessment using frailty, disability and comorbidity. *Ann Surg.* 2009; 250(3):449-455.
26. Berry SD, Samelson EJ, Bordes M, Broe K, Kiel DP. Survival of aged nursing home residents with hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64(7):771-777.
27. Handoll HHG, Sherrington C. Mobilisation strategies after hip fracture surgery in adults. *Cochrane database Syst Rev.* 2007; (1):CD001704.
28. Karunakar M, McLaurin TM, Morgan SJ, Egol KA. Improving outcomes after pertrochanteric hip fractures. *Instr Course Lect.* 2009; 58:91-104.
29. Ho HH, Lau TW, Leung F, Tse H-F, Siu C-W. Peri-operative management of anti-platelet agents and anti-thrombotic agents in geriatric patients undergoing semi-urgent hip fracture surgery. *Osteoporos Int.* 2010; 21(Suppl 4):S573-S577.



# Inchiodamento a cielo chiuso nelle fratture prossimali di omero: nuove strategie

FRANCESCO LANZA, GIANLUCA STENNARDO\*

S.C. Ortopedia e Traumatologia, Direttore: Dr F. Lanza. Ospedale Santa Corona. ASL2/Savonese - Pietra Ligure

**Parole chiave:** Fratture di omero prossimale, inchiodamento retrogrado, trauma, tecnica chirurgica.

## INTRODUZIONE

Il trattamento delle fratture dell'omero prossimale è controversa. In Letteratura mancano dati adeguati sulla scelta del trattamento per le fratture instabili dell'omero prossimale (1, 2). Fino ad ora non è stata dimostrata superiorità di una tecnica chirurgica nel trattamento delle fratture di omero prossimale (3,4).

L'inchiodamento endomidollare risulta essere meno invasivo, rispetto alla sintesi con placche e viti (5), e permette la riduzione della frattura a cielo chiuso senza devascularizzare il tessuto osseo, tuttavia la tecnica anterograda in alcuni casi porta a dolore postoperatorio della spalla e aumento dei tempi di riabilitazione con frequente necessità di re-intervento per la rimozione dei mezzi di sintesi.

Pertanto, è stato sviluppato un chiodo retrogrado (Retron, Tantum) adatto (6) per le fratture sottocapitate con o senza coinvolgimento delle tuberosità (fratture 2-3 parti in base alla classificazione di Neer) (7).

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare i risultati dopo il trattamento chirurgico delle fratture dell'omero prossimale instabili con questo nuovo sistema di inchiodamento retrogrado, passando in rassegna la nostra esperienza sui primi 20 casi.



Figura 1. TC 3D per lo studio del tipo di frattura e l'pianificazione dell'intervento chirurgico

## PAZIENTI E METODI

Da aprile 2013 al maggio 2014 venti pazienti sono stati trattati con il sistema Retron. Quattordici pazienti erano donne e sei erano uomini. L'età media dei pazienti era 64,6 anni (con range da 45 a 86 anni). Il follow-up minimo è stato di 6 mesi (con un range da 4 a 24 mesi), follow-up medio di 12 mesi.

Le fratture trattate, sono state classificate secondo i sistemi di classificazione di Neer (7) e AO/ASIF (8). Abbiamo utilizzato sempre la T.C. (Figura 1) per classificare del tipo la frattura e per pianificare la tecnica chirurgica di riduzione e sintesi.

**Tecnica chirurgica:** I pazienti in posizione supina, con l'arto interessato posizionato su supporto Trimano (Arthrex), utile ausilio per la riduzione e il mantenimento delle fratture. Dopo aver ottenuto la riduzione indiretta delle fratture, se necessario, in caso di instabilità, sono stati inseriti uno o più fili k per via percutanea per mantenere la riduzione durante l'inserimento dell'impianto (figura 2). Il punto di ingresso del chiodo Retron

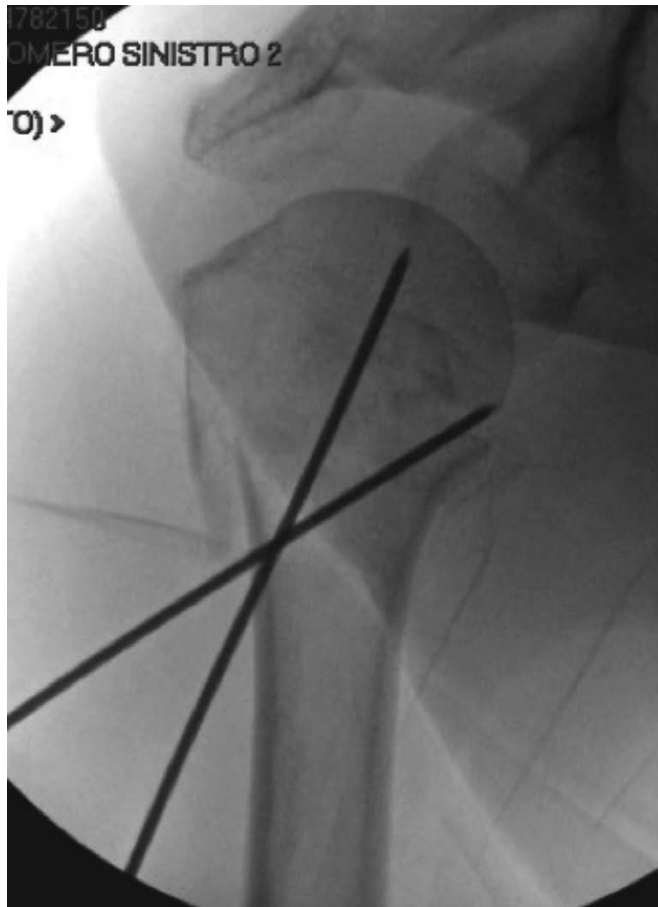


Figura 2. Sintesi temporanea con fili di K della frattura instabile



← **Figura 3.**  
Punto di ingresso chiodo  
al di sotto della delta  
deltoidea

**Figura 4 →**  
Figura 4. Introduzione del  
chiodo Retron



è laterale ed al di sotto dell'inserzione a delta del muscolo deltoide, a 12 cm dal vertice della testa omerale (utilizzando un filo K contrassegnato come riferimento). Viene sempre segnata l'area del decorso del nervo ascellare per evitare danni a questa struttura. Il chiodo viene introdotto con guide dedicate (figura 4) per ottenere una posizione corretta nella zona calcar del collo omerale e in corrispondenza osso subcondrale della testa omerale per migliorarne la tenuta. Viti di bloccaggio prossimale nella testa dell'omero migliorano la stabilità della sintesi e consentono una sintesi di eventuali fratture del trochite e/o trochine (figura 5).

**La fisioterapia:** La mobilizzazione passiva è stato iniziata dal 2° giorno post-operatorio, tra cui il movimento del pendolo e l'elevazione passiva e la rotazione nei primi gradi. Allo stesso tempo, tutti i pazienti sono stati incoraggiati a esercitare attivamente le articolazioni del polso e del gomito. Successivamente



**Figura 5. Maschera in carbonio per l'inserimento delle viti bloccate prossimali.**

la mobilizzazione attiva assistita della spalla è iniziata a 4 settimane dopo controllo radiografico. La fisioterapia ambulatoriale è stata iniziata 2 settimane dopo l'intervento.

**Il follow-up:** pazienti sono stati rivalutati a 2 e 4 settimane ed a 3, 6, 12 mesi e successivamente ogni anno (massimo 2 anni) (figure 6, 7, 8), come indicato. Il risultato funzionale è stata valutato utilizzando il *Constant Score* (10). Misuriamo scala N.R.S. (*Numeric Rating Scale*) prima dell'intervento e ad ogni follow-up per quantificare il miglioramento del dolore.

## RISULTATI

La tecnica chirurgica e lo strumentario seppur apparentemente impegnativi nelle prime fasi di utilizzo, hanno consentito di ottenere buoni risultati clinico-funzionali

Abbiamo avuto una complicazione per un errore di montaggio del sistema che ha necessitato un reintervento.

Il *Constant score* per la spalla ha dato un punteggio medio del 79% (con range dal 51% al 90%). I pazienti di età inferiore ai 60 anni hanno avuto un risultato funzionale migliore rispetto ai pazienti con età superiore ai 60 anni ( $p < 0.05$ ).

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Le fratture dell'omero prossimale sono difficili da trattare. Consideriamo il sistema Retron affidabile per il trattamento della frattura testa e del collo omerale con o senza coinvolgimento tuberosità (2-3 fratture parziali). Il design del chiodo presa al calcar del collo e in regione subcondrale della testa dell'omero migliora la tenuta della sintesi. L'ancoraggio dei frammenti con le viti cannulate, che vengono inserite con l'aiuto di un dispositivo di targeting con angoli appropriati e avvitate (solidali) al chiodo, riducono il rischio di scomposizioni secondarie.

Anche se questo impianto presenta alcune peculiarità che devono essere conosciute per ottenere una valida sintesi, il sistema chiodo Retron ha mantenuto l'allineamento delle fratture dell'omero prossimale e favorendone la guarigione.

I risultati clinico-funzionali sono stati eccellenti o buoni nei pazienti più giovani, in relazione alla migliore qualità dell'osso e dei tendini, ma nei pazienti anziani, il sistema ha comunque consentito di ottenere una buona riduzione e sintesi delle frat-

**Figura 6 e 7.**  
**Controllo radiografico**  
**post operatorio a distanza**  
**che mostra una buona**  
**callogenesi della frattura.**



**Figura 8. Risultato clinico funzionale a distanza**

ture con tenuta dei mezzi di sintesi anche in presenza di una densità o consistenza ossea non ottimali, senza danneggiare i tendini della cuffia dei rotatori come spesso avviene con i chiodi anterogradi.

Stiamo comunque monitorando i nostri pazienti nel tempo per valutare i risultati a distanza.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rasmussen S, Hvass I, Dalsgaard J, Christensen BS, Holstad E. Displaced proximal humeral fractures: results of conservative treatment. *Injury* 1992;23:41-3.
2. Handoll HH, Gibson JN, Madhok R: Interventions for treating proximal humeral fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, 4:CD000434
3. Smith AM, Mardones RM, Sperling JW, Cofield RH: Early complications of operatively treated proximal humeral fractures. *J Shoulder Elbow Surg* 2007, 16:14-24.
4. Sperling JW, Cuomo F, Hill JD, Hertel R, Chuinard C, Boileau P: The difficult proximal humerus fracture: tips and techniques to avoid complications and improve results. *Instr Course Lect* 2007, 56:45-57.
5. Hepp P, Theopold J, Voigt C, Engel T, Josten C, Lill H. The surgical approach for locking plate osteosynthesis of displaced proximal humeral fractures influences the functional outcome. *J Shoulder Elbow Surg* 2008;17:21-8. doi:10.1016/j.jse.2007.03.029.
6. Dietz SO, Hartmann F, Schwarz T, Nowak TE, Enders A, Kuhn S, Hofmann A, Rommens PM. Retrograde nailing versus locking plate osteosynthesis of proximal humeral fractures: a biomechanical study. *J Shoulder Elbow Surg*. 2012 May;21(5):618-24.
7. Neer CS II. Displaced proximal humeral fractures. I. Classification and evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 1970;52:1077-89.
8. Orthopaedic Trauma Association Committee for Coding and Classification. Fracture and dislocation compendium. *J Orthop Trauma* 1996;10:1-158.
9. Constant CR, Murley AHG: A clinical method of functional assessment of the shoulder. *Clin Orthop Rel Res* 1987, 214:160-164.



# Il fissatore TGF nel trattamento delle fratture prossimali di omero quale alternativa alla metodica conservativa nell'anziano

ALBERTO CORRADI, MARCO ATTANASIO, STEFANO MARCHINA, BALDO ARCURI

Scuola di Specializzazione in Ortopedia e Traumatologia, Università degli Studi Di Milano. I.R.C.C.S Policlinico San Donato, U.O Ortopedia e Traumatologia IV. Direttore: Prof. A. Corradi

## INTRODUZIONE

Le fratture dell'estremo prossimale dell'omero nell'uomo rappresentano il 5-7% delle generalità delle fratture<sup>1</sup>.

Nella popolazione anziana soprattutto di sesso femminile, sono le più frequenti, dopo quelle dell'estremo prossimale di femore e le fratture di polso<sup>2</sup>; l'incidenza di queste fratture aumenta al crescere dell'età<sup>3</sup>.

Per quanto la maggior parte delle fratture dell'omero prossimale sia composta, o relativamente scomposta, e quindi trattabile conservativamente (circa 80%),<sup>4</sup> il corretto trattamento delle fratture francamente scomposte è ancora attualmente dibattuto.

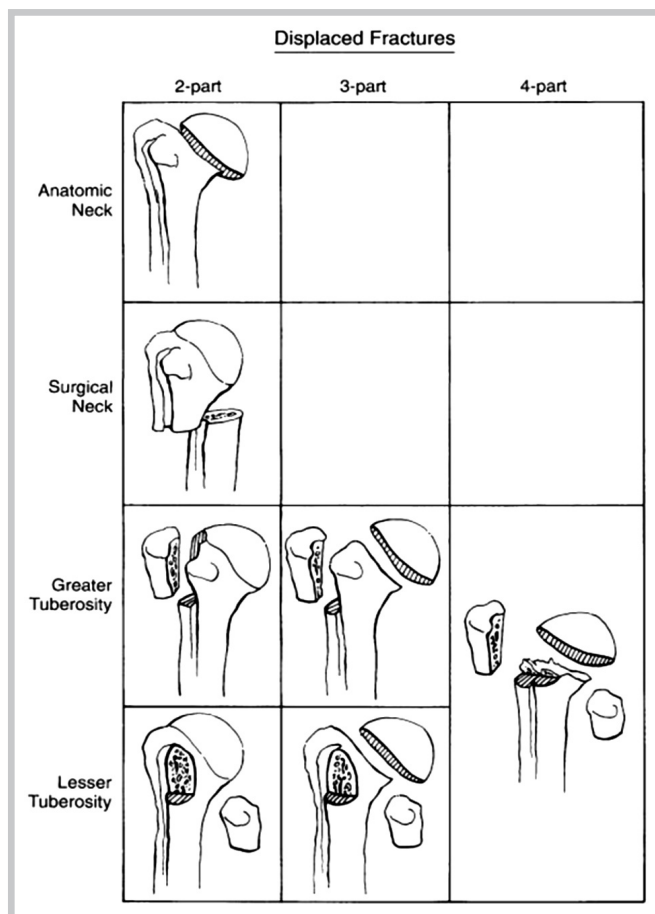
La stessa indicazione al trattamento chirurgico, soprattutto nei soggetti anziani, è controversa: non esistono infatti evidenze scientifiche di un miglior risultato funzionale e un minor tasso di complicanze nei soggetti trattati chirurgicamente rispetto ai quelli trattati conservativamente<sup>5-7</sup>. Oltre a questo, anche le indicazioni alla singola procedura chirurgica non sono chiare e condivise<sup>8</sup>. L'utilizzo di fili percutanei, fissatori esterni (Fig. 1), osteosintesi interne (ORIF di varia natura) o sostituzioni protesiche non è scientificamente consolidato e approvato secondo precise linee guida, variando da scuola a scuola<sup>9-11</sup>. Non esiste un trial prospettico randomizzato in grado di determinare quale sia il trattamento adeguato per questo tipo di fratture, soprattutto per quello che riguarda i pazienti anziani<sup>12</sup>.

La definizione di anziano, come soggetto di età superiore a 65 anni, male si sposa con il prototipo di paziente che normalmente si incontra nei Pronto Soccorso. La presenza di pazienti over 65 anni con comorbidità, ma esigenze funzionali ancora di un adulto sano, sono sempre crescenti e si sommano alle problematiche di gestione già citate. Il 70% delle fratture a tre o quattro frammenti (Fig. 2) si verificano nei pazienti in questa fascia di età<sup>1</sup>. Il tasso di ricorso al trattamento chirurgico negli Stati Uniti è in aumento, in particolare relativamente all'ORIF<sup>13</sup>. Il ricorso al trattamento chirurgico è legato alla necessità di ridurre e stabilizzare le fratture più complesse, per migliorarne l'*outcome* funzionale. Nella riduzione cruenta, questo obiettivo si scontra però con la contestuale esigenza di preservare un'adeguata vascolarizzazione dei frammenti ossei (sia diretta, che indiretta da parte dei tessuti molli adiacenti), così da evitarne la necrosi ischemica. Il sistema TGF "Tension Guide Fixation", comprende, a nostro parere, un'adeguata combinazione fra specifiche esigenze chirurgiche, quali la stabilizzazione della frattura e la preservazione della vascolarizzazione e l'esigen-

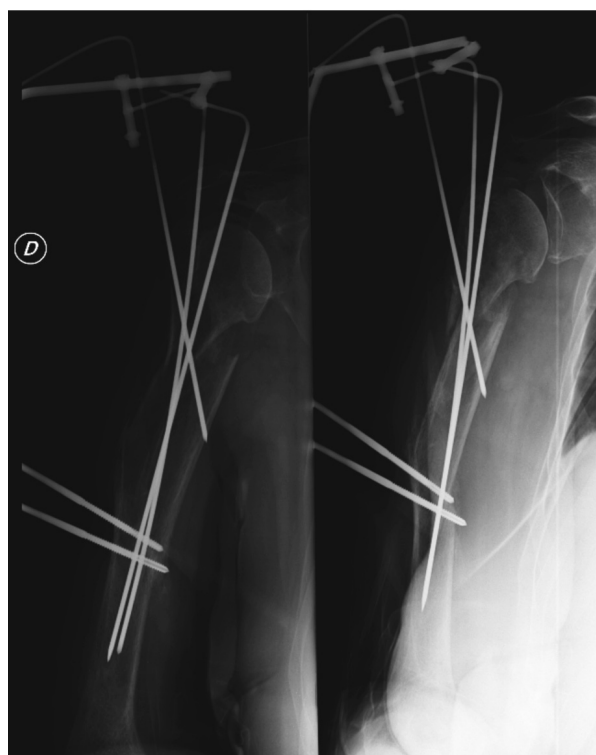


← **Figura 1**  
Fissatore esterno Tension Guide Fixation, TGF

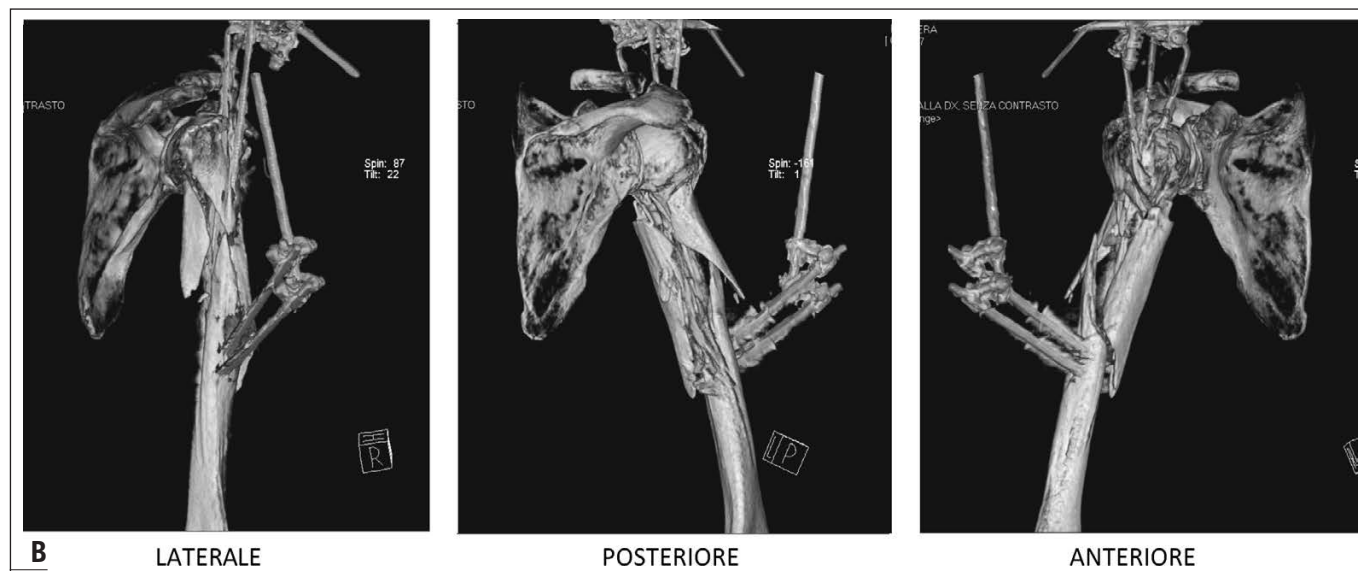
**Figura 2** →  
Classificazione di Neer per le fratture di omero prossimale; il sistema TGF ha mostrato buoni risultati per le fratture fino a 3 frammenti (cioè anche alle fratture del collo omerale e del trochite)







**Figura 3 A - B**  
**A) Rx preoperatoria e postoperatoria di frattura metaepifisaria pluriframmentaria (con interessamento del trochite omerale) estesa fino al 1/3 prossimale della diafisi, evidente l'uso di un terzo filo K per stabilizzare il trochite e un quarto frammento metadiafisario mediale.**  
**B) Ricostruzione T.C. 3D postoperatoria con riduzione a cielo chiuso e fissazione con TGF; si noti la pluriframmentarietà della frattura che non ha impedito l'uso del TGF, in considerazione delle gravi comorbilità del paziente (ASA 4), per una stabilizzazione ai limiti dell'indicazione di base della metodica.**



za biomeccanica di assicurare l'elasticità dell'impianto in ossa osteoporotiche; inoltre; i ridotti tempi operatori, la breve durata della necessaria curva di apprendimento, la facile rimozione dell'impianto (anche in regime ambulatoriale) e la precoce mobilizzazione articolare della spalla dopo l'impianto, costituiscono vantaggi clinici non trascurabili.

## MATERIALI E METODI

Tra il gennaio del 2010 e l'agosto del 2016, presso l'Unità Operativa di Ortopedia IV e Traumatologia dell'I.R.C.C.S. Policlinico San Donato - Son Donato M.se (MI), sono stati ricoverati per frattura di omero prossimale 310 pazienti. Di questi 52 sono stati trattati mediante sistema TGF, 98 trattati con pinning percutaneo con fili di K, 10 con chiodo endomidollare PHN (Proximal Humeral Nail), e 45 UHN (Unrimed Humeral Nail) e 22 pazienti sono stati sottoposti ad intervento ORIF con placca PHYLOS e viti; per i rimanti 83 pazienti,

dopo successivi accertamenti in sede di ricovero, è stata posta indicazione conservativa unicamente con posizionamento di tutore. L'età media era di 75 +/- 8 anni. I pazienti sottoposti a questo tipo di intervento sono pazienti con fratture a 2, 3, frammenti senza frattura della testa omerale (*head split fracture*), solo in isolati casi, viste le gravi comorbilità, si è ampliata l'indicazione a fratture a 4 frammenti o metadiafisarie, in cui, dopo una manovra di riduzione incruenta e sotto controllo ampliscopico in sala operatoria, era possibile ottenere una riduzione adeguata (scomposizione delle tuberosità con diastasi minori di 1 cm e rotazione della testa omerale inferiore ai 45°, secondo i presupposti biomeccanici di Neer<sup>4</sup>). Qualora il risultato non potesse essere ottenuto con manovre esclusivamente esterne, si procedeva alla realizzazione di mini accessi percutanei per la mobilizzazione e riduzione dei frammenti mediante chiodi di Steinman o fili di Kirshner (*joysticks*, fino ad un risultato soddisfacente.

Se il controllo ampliscopico non era ritenuto accettabile invece, la procedura veniva convertita in sede operatoria di-

rettamente in un ORIF o in una protesi anatomica o inversa di spalla a seconda dei casi.

31 presentavano una frattura a 2 frammenti, 20 presentavano una frattura a 3 frammenti, 1 presentavano una frattura a 4 frammenti.

49 pazienti sono stati dimessi in prima giornata post-operatoria con un programma di medicazione seriato dei tramiti cutanei dei mezzi di sintesi. Un ricovero si è prolungato per scarso controllo degli indici glicemici in diabetico noto e un'altro (frattura metadiasaria pluriframmentaria, Fig. 3 A e B) per monitoraggio dei valori di crasi ematica e per la terapia antalgica.

I pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinico-funzionale secondo il Constant-Murley Score (CMS)<sup>14</sup> e a valutazione soggettiva dei risultati tramite il DASH score nella sua versione italiana<sup>15</sup>. Veniva poi redatta un'accurata raccolta anamnestica sul decorso clinico del paziente durante il follow-up, alla ricerca di eventuali complicanze post-operatorie: mobilizzazione, rottura, intolleranza ai mezzi di sintesi, infezione dei tramiti cutanei, artrite settica, spalla congelata, eventuali ulteriori interventi di revisione.

Ognuno dei pazienti eseguiva un Rx della spalla dove venivano valutate specificamente la presenza di: necrosi avascolare e/o mancata o viziosa consolidazione.

## TECNICA CHIRURGICA

Il paziente viene posizionato supino o semiseduto sul tavolo radiotrasparente, facendo attenzione al corretto posizionamento dell'amplificatore di brillantezza, che deve essere in grado di fornire due proiezioni ortogonali della spalla interessata. Un'operatore posiziona un telo di contro-trazione nel cavo ascellare attorno al torace del paziente per esercitare controtrazione alle manovre esercitate dal primo operatore intento a ridurre la frattura agendo direttamente per trazione sul braccio ed aiutandosi anche con manipolazioni esterne. Dopo valutazione amplioscopica positiva per la riduzione e confermata la procedura (TGF), si procede con allestimento del campo operatorio, che deve consentire i movimenti dell'arto superiore, ma anche l'esecuzione di controlli amplioscopici.

È a questo punto possibile procedere con un ulteriore perfezionamento della riduzione dei frammenti mediante mini accessi percutanei, utilizzando chiodi di Steinman (soprattutto per il sollevamento e la riduzione della testa omerale) o per mezzo di fili di Kirshner come Joistick.

Per la stabilizzazione della frattura sono utilizzati due fili K ad 2,5 mm introdotti, per via percutanea, in senso prossimo distale passanti attraverso la grande tuberosità e/o la testa omerale che corrono paralleli nel canale midollare. A questi possono essere aggiunti fili di Kirshner utilizzati per la riduzione integrativa o comunque utili alla stabilizzazione di ulteriori frammenti. Si fissano quindi, ortogonalmente rispetto all'asse longitudinale omerale, due fiches distali alla diafisi omerale con due piccoli accessi. I fili K e le fiches vengono connesse al sistema ad "L" del TGF mediante appositi snodi, facendo attenzione a conferire all'impianto l'adeguata tensione (tra i fili endomidollari e le due fiche transcorticali diafisarie inserite ortogonalmente in sede distale al focolaio di frattura) responsabile della stabilità del sistema. Un controllo radioscopico statico e dinamico ve-

niva eseguito nell'immediato post-operatorio così da verificare il corretto posizionamento dei mezzi di sintesi e la stabilità del focolaio.

Dopo l'intervento chirurgico l'arto viene immobilizzato in tutore reggi braccio con fascione, incoraggiando peraltro movimenti del gomito, della mano, del polso, esercizi pendolari della spalla, anche con una controllata abduzione, per circa 4-5 settimane, quando, in seguito a controllo radiologico, il tutore e il fissatore possono essere rimossi.

La rimozione del fissatore può avvenire, all'evidenza radiografica di iniziale consolidazione ossea, all'incirca a 5-8 settimane dall'intervento.

## RISULTATI

Il CMS medio dei pazienti era di  $69.13 \pm 17.29$  con una percentuale di CMS > di 70 del 58.3%. Il DASH score medio di  $19.51 \pm 19.1$ .

In un caso si è verificata un'artrite settica a 2 mesi dall'intervento chirurgico e a 30 giorni dalla rimozione dell'impianto. Dopo esecuzione di TC e RMN il paziente è stato sottoposto a toilette e debridement artroscopico e terapia antibiotica per 6 settimane con buona risoluzione del quadro. Il CMS a 32 mesi dall'intervento era di 67.

In nessuna caso si è verificata la presenza di una necrosi della testa omerale.

In 4 pazienti al controllo radiografico era possibile osservare una mal consolidazione delle tuberosità o della testa, con una dislocazione > di 0,5 cm o una rotazione in varo-valgo superiore a 45°. Essa era dovuta in 3 casi a una mancata riduzione intraoperatoria e in un caso ad una perdita successiva della riduzione (peraltro in fratture a 3 frammenti).

Grazie all'ancoraggio elastico dei fili K alla struttura ad L del TGF non si sono verificati mobilizzazione dei mezzi di sintesi e tantomeno rottura degli stessi.

In due casi i tramiti cutanei dei fili K avevano presentato delle reazioni locali caratterizzate da rossore e modeste secrezioni, entrambe risolte con la rimozione dei mezzi di sintesi a scadenza.

Tutti i dispositivi sono stati rimossi senza problemi.

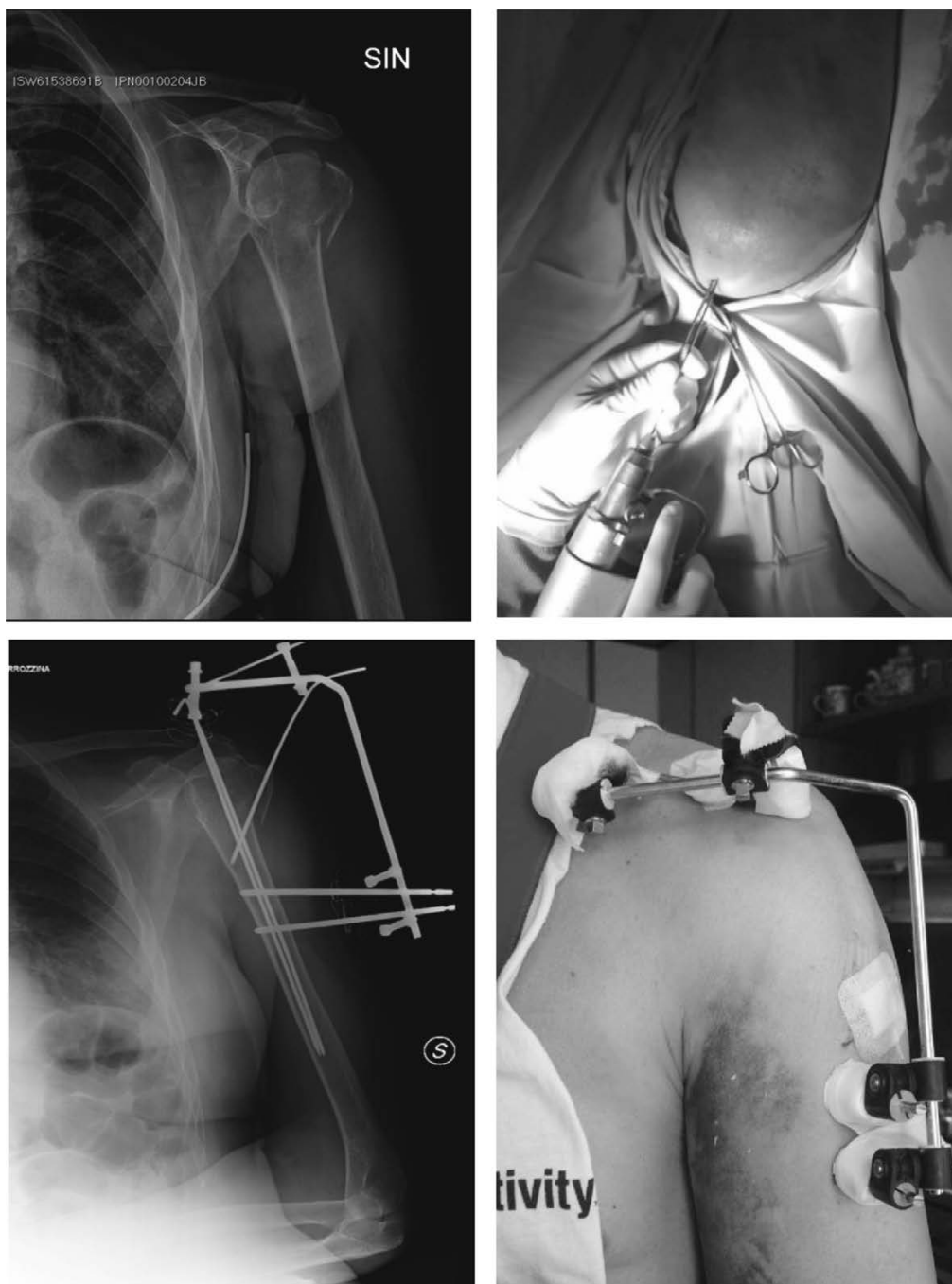
## DISCUSSIONE

Nessuna delle tecniche chirurgiche attualmente disponibili garantisce risultati clinici inequabilmente soddisfacenti<sup>5-7</sup>. Così come nessun sistema sembra garantire risultati sicuramente superiori rispetto ad un altro<sup>9-11</sup>. Nonostante questo, il ricorso alla chirurgia aperta (ORIF) è sempre più in aumento, comportando peraltro anche tassi di revisione importanti<sup>13,16</sup>.

La percentuale di fallimento della chirurgia in questo distretto varia dall'8,6 al 22%<sup>17</sup>. Almeno un paziente ogni nove necessita di un secondo intervento di revisione. La perdita di riduzione e cut-out delle viti sono le complicanze più frequenti<sup>17</sup>. L'ORIF è poi gravata da un maggior tasso di re-intervento rispetto alla protesi anatomica o inversa di spalla<sup>18</sup>.

L'utilizzo del TGF, in questo contesto, sembra garantire un buon metodo per evitare un'ampia dissezione dei tessuti molli, in quelle particolari fratture in cui, una riduzione cruenta e diretta non è strettamente necessaria; salvaguar-

**Figura 4**  
**Oltre ai fili di K percutanei endomidollari e le due fiches diafisarie, è presente un filo K percutaneo passante e stabilizzante il trochite omerale (rx postoperatorio).**  
**Tale filo K si può poi connettere in vario modo alla struttura ad "L" del sistema TGF.**



dando la vascularizzazione dell'omero prossimale, si tutela una guarigione "biologica", capace di ridurre, di conseguenza, anche il rischio di necrosi della testa omerale.

La riduzione incruenta e sintesi di minima con fili K precedentemente utilizzata come tecnica per la sintesi di fratture a due frammenti del collo chirurgico<sup>19</sup>, ha visto ampliare il suo utilizzo da alcuni autori<sup>20-22</sup> anche a fratture a 3 o 4 frammenti. La mancata conferma del buon esito di questi risultati<sup>23-25</sup>, soprattutto in soggetti anziani osteoporotici, dove la tenuta dei fili di K transossei risulta necessariamente precaria, lascia però poco spazio per la diffusione di questa tecnica a fratture più complesse: va quindi ricordato come con questa tecnica la perdita di riduzione e/o la mobilizzazione dei fili K, in particolare in soggetti osteoporotici, con densità ossea ridotta, sia sempre un rischio. Fenichel et al.<sup>26</sup> (2006) non hanno riscontrato complicanze nell'utilizzo di pins percutanei nelle fratture a due e anche a tre frammenti del collo chirurgico, senza mobilizzazione dei fili o perdita di riduzione, nelle fratture a tre frammenti invece, in 7 di 50

casi (14%) hanno assistito ad una perdita di riduzione. In quattro casi questa riguardava i rapporti testa-collo e in tre casi la grande tuberosità.

L'utilizzo del TGF, ancorando i fili di K al telaio esterno, garantisce un sostegno per i fili stessi, ma soprattutto la tensione trasmessa dal costrutto esterno ai fili garantisce una stabilità intrinseca superiore nonostante la ridotta densità ossea del segmento. La rimozione dell'impianto il più delle volte è attuabile anche ambulatorialmente senza il ricorso ad un'anestesia impegnativa o alla sala operatoria, ma praticando eventualmente un trattamento antalgico preventivo per via endovenosa o intramuscolo.

Nella nostra casistica il CMS medio è risultato di  $69.13 \pm 17.29$ , con una percentuale di risultati soddisfacenti (CMS > 70) nel 58.3%. Non si sono verificati casi di pseudoartrosi o di necrosi della testa omerale al di là dei termini accettabili sopra descritti. In un caso l'intervento chirurgico è stato complicato da un'artrite settica, risolta con drenaggio artroscopico e terapia antibiotica. Il paziente non ha richiesto



di sottoporsi ad un'ulteriore intervento di sostituzione protesica per migliorare la sua funzionalità.

Martin et al.<sup>27</sup> (2006) in uno studio su 62 pazienti con fratture a due o tre frammenti trattati con sistema TGF non hanno riscontrato complicanze in 50 pazienti. In 8 pazienti la testa omerale aveva subito una mal consolidazione in varo e in 4 casi in valgo. In un solo caso vi è stata evidenza clinica di infezione superficiale dei tramiti cutanei. Due pazienti sono andati incontro ad un intervento di sostituzione protesica per dolore articolare persistente e severo tra i casi di mal consolidazione della testa omerale. Il CMS medio era di 84 punti, con risultati soddisfacenti (CMS>80) in 49 dei 62 pazienti.

Benetos et al.<sup>28</sup> (2012) in uno studio sull'utilizzo del fissatore esterno TGF in 18 pazienti con fratture a due frammenti del collo chirurgico, non hanno evidenziato complicanze, ad eccezione di un'infezione dei tramiti cutanei a 3 settimane dall'intervento, risolta con terapia antibiotica e rimozione dell'impianto a 4 settimane. Ad un anno di follow-up il CMS medio era di 93 (range 87-98).

Parlato et al. (2014)<sup>29</sup> analizzano l'impiego del TGF in 84 pazienti con un'età media di 61 anni. Il 66% delle fratture erano a 2 frammenti e il 34% a tre frammenti. Ad un anno di follow-up il CMS medio era di 84 (range 67-95). Nessuno dei pazienti ha riportato complicanze.

## CONCLUSIONI

Nella nostra casistica il TGF si è dimostrato un ottimo dispositivo per il trattamento delle fratture dell'omero prossimale nell'anziano in alternativa alla metodica conservativa, quando una riduzione incruenta ha permesso di ripristinare sufficientemente i rapporti anatomici di testa, collo e tuberosità omerale. Nel 9% dei casi al follow-up è stato possibile osservare una viziosa consolidazione che però in nessun caso ha compromesso la funzionalità della spalla o ha necessitato altri interventi. Rispetto ad un semplice pinning percutaneo o all'immobilizzazione in tutore, permette una maggior stabilità e un minor rischio di mobilizzazione dei fili K. Il tasso di revisione chirurgica è risultato nullo e la rimozione dell'impianto è stata spesso effettuata ambulatorialmente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Court-Brown CM, Garg A, McQueen MM. The epidemiology of proximal humeral fractures. *Acta Orthop Scand* 2001; 72(4):365-71.
2. Baron JA, Karagas M, Barrett J, Kniffin W, Malenka D, Mayor M, Keller RB. Basic epidemiology of fractures of the upper and lower limb among Americans over 65 years of age. *Epidemiology* 1996; 7(November (6)):612-8.
3. Kim SH1, Szabo RM, Marder RA, Epidemiology of humerus fractures in the United States: nationwide emergency department sample, *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Mar; 64(3):407-14.
4. Neer CS 2nd, Displaced proximal humeral fractures. I. Classification and evaluation, *J Bone Joint Surg Am*. 1970 Sep; 52(6):1077-89.
5. Handoll HHG, Ollivere BJ, Rollins KE. Interventions for treating proximal humeral fractures in adults (Review) the Cochrane library 2012 issue 13
6. Zyto K, Ahrengart L, Sperber A, Tornkvist H. Treatment of displaced proximal humeral fractures in elderly patients. *Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume* 1997; 79 (3):412-7.
7. Mafi R, Khan W., Mafi P, and Hindocha S. Orthopaedic Approaches to Proximal Humeral Fractures Following Trauma. *The Open Orthopaedics Journal*, 2014; 8 (Suppl 2: M7): 437-441.
8. Lanting B, MacDermid J, Drosdoweck D, Faber KJ. Proximal humeral fractures: a systematic review of treatment modalities. *J Shoulder Elbow Surg* 2008; 17(1):42-54
9. Misra A, Kapur R, Maffulli N. Complex proximal humeral fractures in adults—a systematic review of management. *Injury*. 2001;32:363-72
10. Niemeyer P, Hauschild O, Strohm PC, Müller ChA, Südkamp NP, Köstler W. Fracture treatment in the elderly. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2004;71:329-38
11. Shrader MW, Sanchez-Sotelo J, Sperling JW, Rowland CM, Cofield RH. Understanding proximal humerus fractures: image analysis, classification, and treatment. *J Shoulder Elbow Surg*. 2005;14:497-505.
12. McLaurin TM, Proximal humerus fractures in the elderly are we operating on too many? *Bull Hosp Jt Dis*. 2004; 62(1-):24-32
13. John-Erik Bell, Brian C. Leung, Kevin F. Spratt, Ken J. Koval, James D. Weinstein, David C. Goodman, Anna N.A. Tosteson, Trends and Variation in Incidence, Surgical Treatment, and Repeat Surgery of Proximal Humeral Fractures in the Elderly *J Bone Joint Surg Am*. 2011 Jan 19; 93(2): 121-131.
14. Constant CR, Murley AH. A clinical method of functional assessment of the shoulder. *Clin Orthop Relat Res*. 1987 Jan;(214):160-4.
15. Italian Version Of The Disability Of The Arm, Shoulder And Hand (Dash) Questionnaire. Cross-Cultural Adaptation And Validation. *J Hand Surg [Br]* 2003; 28(2): 179-86.
16. Jia Z, Operative versus nonoperative treatment for complex proximal humeral fractures: a meta-analysis of randomized controlled trials *Orthopedics*. 2014 Jun; 37(6):e543-51.
17. Krappinger D1, Bizzotto N, Riedmann S, Kammerlander C, Hengg C, Kralinger FS, Predicting failure after surgical fixation of proximal humerus fractures. *Injury*. 2011 Nov; 42(11):1283-8.
18. Gupta AK1, Harris JD, Erickson BJ, Abrams GD, Bruce B, McCormick F, Nicholson GP, Romeo AA. Surgical management of complex proximal humerus fractures—a systematic review of 92 studies including 4500 patients, *J Orthop Trauma*. 2015 Jan; 29(1):54-9.
19. Jaberg H, Warner JJ, Jakob RP, Percutaneous stabilization of unstable fractures of the humerus. 1992, *J Bone Joint Surg Am*, p. 508-515.
20. PC, Clifford. Fractures of the neck of humerus: a review of the late results. *Injury* 1981, Vol. 12, p. 91-5.
21. Zyto K, Kronberg M, Brostrom LA, Shoulder function after displaced fractures of the proximal humerus. 1995, *J Shoulder Elbow Surg*, Vol. 4, p. 331-6.
22. Paavolainen P, Björkenheim J-M, Slätis P, Pauku P. Operative treatment of severe proximal humeral fractures. . *Acta Orthop Scand*. 1983 , Vol. 54, 3, p. 374-9.
23. Herscovici D, Saunders DT, Johnson MP, Sanders R, Di Pasquale T. Percutaneous fixation of proximal humeral fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2000, p. 97-104.
24. Calvo E, Ignacio de Miguel, Juan J de la Cruz, Nestor Lopez



- Martin. Percutaneous fixation of displaced proximal humeral fractures: Indications based on the correlation between clinical and radiographic results. *JSES*. 2007, Vol. 16, 6, p. 774-81.
25. Resch H, Povacz P, Frohlich R, Wambacher M, Percutaneous fixation of three- and four-part fractures of the proximal humerus. 1997, *J Bone Joint Surg Br*, Vol. 79, p. 295-300.
26. Itay Fenichel, Ariel Oran, Gideon Burstein, and Moshe Perry (Pritsch), Percutaneous pinning using threaded pins as a treatment option for unstable two- and three-part fractures of the proximal humerus: a retrospective study *Int Orthop*. 2006 Jun; 30(3): 153-157.
27. Martin C1, Guillen M, Lopez G, Treatment of 2- and 3-part fractures of the proximal humerus using external fixation: a retrospective evaluation of 62 patients. *Acta Orthop*. 2006 Apr; 77(2):275-8.
28. Ioannis S. Benetos, MD; Panayiotis K. Karampinas, MD; Andreas F. Mavrogenis, MD; Pavlos Romoudis, MD; Spiros G. Pneumatics, MD; John Vlamis, MD, External Fixation for Displaced 2-part Proximal Humeral Fractures, *Orthopedics* December 2012 Volume 35 · Issue 12
29. Parlato A, D'Arienzo A, Ferruzza M, Galvano N, D'Arienzo M, Indications and limitations of the fixator TGF "Gex-Fix" in proximal end humeral fractures, *Injury* Volume 45, Supplement 6, December 2014, Pages S49-S52

# Le metatarsalgie meccaniche

DONATO VITTORE, DOMENICO BORSETTI, BLAS MAIORANA, ALESSANDRO PARISI, MARCO DILONARDO

Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Foggia. Struttura Complessa di Ortopedia e Traumatologia Universitaria, Direttore Prof. Donato Vittore - Ospedali Riuniti Foggia, Italia

Con il termine di metatarsalgie vengono definite le sindromi dolorose più frequentemente localizzate a livello della regione delle teste metatarsali.

Varie possono essere le ipotesi eziopatogenetiche; queste vanno da patologie dello spazio intermetatarsale a patologie osteoarticolari a carico del metatarso, tuttavia, nella stragrande maggioranza dei casi, l'eziologia del dolore metatarsale è su base meccanica.

L'origine di tale dolore è imputabile ad uno squilibrio del carico, con la conseguenziale iperpressione in alcuni punti della 'ruota metatarsale' dove può insorgere una sintomatologia dolorosa.

Esaminando la genesi dello squilibrio meccanico, possiamo ulteriormente suddividere le metatarsalgie meccaniche in tre sottogruppi<sup>1</sup>:

- da squilibrio sul piano frontale, valutabile misurando la lunghezza delle ossa metatarsali;
- da squilibrio sul piano sagittale, il quale può essere osservato misurando l'angolo tra l'asse metatarsale ed il predetto piano;
- da squilibrio sul piano orizzontale, valutabile misurando l'angolo tra l'asse metatarsale ed il piano stesso;

A tal punto risulta doveroso chiarire il concetto di ruota metatarsale; dal punto di vista morfofunzionale, i metatarsali appaiono disposti come i raggi di una ruota con mozzo localizzato a livello della tuberosità calcaneare e le teste giacenti sul cerchio.

Questa disposizione su una linea curva delle teste metatarsali permette che il passo avvenga utilizzando una per volta le leve metatarsali in senso antiorario, ovvero dal V al I.

Nel momento in cui le teste metatarsali sono disposte su una linea retta, ne risulta che la distribuzione del carico sarà alterata, con la conseguente comparsa delle zone di sovraccarico le quali predisporranno l'insorgenza delle metatarsalgie<sup>2</sup>.

Altri concetti da chiarire sono le aree di appoggio e di carico: l'**area di appoggio** è rappresentata dalla zona di contatto del piede con il suolo. L'**area di carico** risulta determinata dalla zona in cui si concentrano gli stress; quest'ultima può non essere congruente con tutta l'area di appoggio.

Nelle zone di ipercarico, laddove lo stress assume connotazioni patologiche, si verificano alterazioni circolatorie a carico della suola artero-venosa di Lejars e la normale elasticità cutanea viene soppiantata da un'area di ipercheratosi. Queste zone di ipercarico sono di più facile riscontro nei piedi cavi e nei piedi piatti perché in essi, in seguito alle alterazioni anatomiche, il lavoro è mal distribuito<sup>3</sup>.

Suddividendo le metatarsalgie meccaniche dal punto di vista topografico, basandosi sulle zone interessate dall'ipercarico, queste possono essere raggruppate in tre categorie:

## A) *Metatarsalgia totale causata da squilibrio sul piano orizzontale associato a griffe delle dita.*

In tal caso si verifica a carico delle leve metatarsali, un accorciamento relativo del braccio di leva della potenza con aumento dei carichi a livello delle teste metatarsali e la necessità di applicare maggior potenza per sollevare il calcagno.

Le dita a griffe, riscontrabili principalmente nel piede cavo, determinano iperpressione su tutte le teste metatarsali, non solo perché la falange spinge in basso sulla testa metatarsale, ma anche perché ad una iperestensione delle dita corrisponde un maggior lavoro da parte dei segmenti metatarsali.

## B) *Metatarsalgia del IV e V metatarsale causata da squilibrio sul piano orizzontale con associata accentuazione della supinazione calcaneare.*

Nel piede caratterizzato da un aumento della supinazione calcaneare, poiché si crea un sovraccarico funzionale sul versante laterale del piede per aumento del carico assiale, si verifica un conseguente stress eccessivo sul IV e V metatarsale ove può esordire una sintomatologia dolorosa.

## C) *Metatarsalgia isolata del I o del II-III metatarsale dovuta a disarmonia della ruota metatarsale con squilibrio sul piano orizzontale e frontale e/o sagittale.*

In questo terzo gruppo vi sono i disturbi più frequenti<sup>4</sup>.

Normalmente il I metatarsale, per la sua morfologia, ha la capacità di sopportare un carico doppio rispetto agli altri metatarsali. Quando questi, visto su un piano trasverso, risulta allungato rispetto agli altri, parleremo di *Index plus*; tale situazione anatomica può dare origine alla sindrome da sovraccarico del I raggio, in quanto durante la deambulazione esso funge da perno, subendo la maggior parte del carico assiale.

Situazione inversa si verifica allorché il I metatarsale risulta essere più breve rispetto agli altri; quest'ultima situazione prende il nome di *Index minus*, la quale predispone alla sindrome da insufficienza del I raggio. In questo caso il I metatarsale si sottrae al carico assiale e partecipa in maniera inadeguata al lavoro del piede, sovraccaricando in modo anormale il II e III metatarsale.

Alla stessa stregua, la brevità congenita di uno degli altri quattro metatarsali, provocherà analogamente un sovraccarico per i due concomitanti.

Osservando il piede rispetto ad un piano sagittale, potremo rilevare un I metatarsale addotto; tale situazione può evolvere in una sindrome da insufficienza della I leva metatarsale con ripercussione della sintomatologia algica a carico di II e III metatarsale. Al I metatarsale addotto è frequentemente associato l'alluce valgo.

## TERAPIA DELLE METATARSALGIE

### TRATTAMENTO INCRUENTO

La cura delle metatarsalgie meccaniche può avvalersi di terapia farmacologica, FKT, ortesi e trattamento chirurgico (interventi correttivi).

Il **trattamento farmacologico** è in linea di massima il primo step; esso si basa sull'utilizzo di antinfiammatori non steroidei e, quando necessario, con farmaci che agiscono sul miglioramento del circolo artero-venoso della soletta del Lejars. Utilissima risulta anche la **FKT** con bacchette galvaniche, laser, massoterapia, etc. In ogni caso, non si può prescindere dall'uso di un'ortesi volta a ristabilire la corretta ridistribuzione del carico tra le varie teste metatarsali e le altre zone di appoggio del piede.

Generalmente un'ortesi **plantare** è costituita da un supporto rappresentato da un sottopiede in cuoio naturale su cui vengono applicati o inseriti gli elementi correttivi. Essi possono essere costituiti da vari materiali più o meno deformatibili e devono essere ubicati sul sottopiede, tenendo presente le indicazioni fornite da un accurato esame clinico-strumentale. Il tutto viene ricoperto da fodera o pelle.

Dopo la rivalutazione a distanza, il persistere o il mancato significativo miglioramento della sintomatologia algica implica un indirizzamento del soggetto verso un trattamento chirurgico consistente in specifici interventi di osteotomia o resezione metatarsale che hanno come fine quello di ristabilire il fisiologico assetto della ruota materassata, eliminando definitivamente il sovraccarico metatarsale e, di conseguenza, la sintomatologia<sup>5</sup>.

Schematicamente, i plantari possono essere raggruppati in un **gruppo statico** e uno **dinamico**.

I **plantari statici** sono rappresentati da quelle ortesi in cui gli elementi correttivi mantengono invariata la loro modalità di azione, senza possibilità di autoregolazione della distribuzione dei carichi durante la deambulazione. Queste tipologie di plantari esercitano una compensazione ed una certa ridistribuzione del carico prettamente nella stazione eretta. Durante la deambulazione appaiono di sovente insufficienti. In questa tipologia di ortesi possiamo descrivere il plantare con scarico retrocapitato (Fig. 1).

Esso prevede un appoggio totale della volta plantare che termina sotto il collo metatarsale con un cuneo che vi esercita una pressione dal basso verso l'alto.

Tale dispositivo solleva la testa del metatarsale durante la stazione eretta e quindi diminuisce lo stress che essa subisce, tuttavia, durante la deambulazione, nella fase di equinismo del piede, la distribuzione del carico risulta essere disarmonica (Fig. 2).

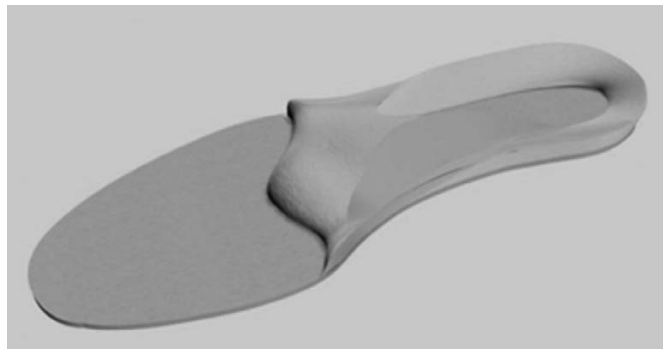


Figura 1 Plantare con appoggio retrocapitato totale.

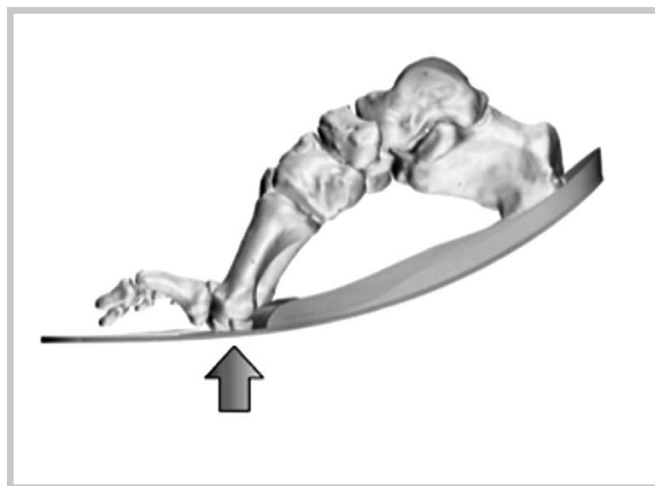


Figura 2 Schema di appoggio avanpodalico con plantare statico con appoggio retrocapitato totale.

Per sopperire alle carenze del plantare illustrato, è possibile aggiungere all'ortesi uno scarico selettivo sotto le teste metatarsali, in maniera totale o parziale (Figg. 3-4).

Tale plantare prevede il posizionamento di un materiale comprimibile a memoria, ovvero in grado di ritornare allo stato originario una volta cessato il carico, a livello della testa metatarsale con la funzione di ridurre senza sottrarre dal carico la testa metatarsale affetta da sovraccarico.

Riguardo i **plantari dinamici**, essi sono capaci di autoregolarsi, finalizzando le spinte ed esaltando le afferenze sensitive. Questo tipo di plantare si basa su cuscinetti ad aria e sono le stesse teste metatarsali che creano spinte differenti sul sistema pneumatico durante la deambulazione, a seconda del carico che grava su esse. Ne risulta che durante la fase di

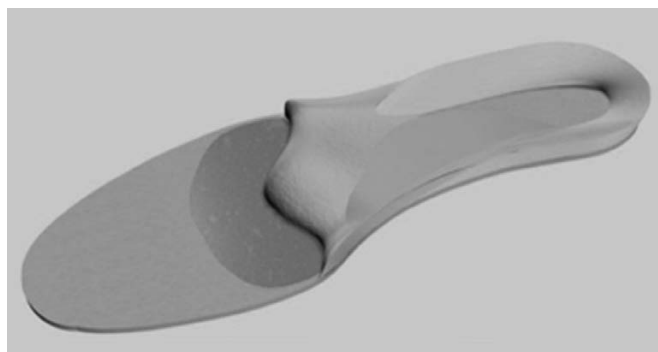


Figura 3 Plantare con appoggio retrocapitato e carico soft sottocapitato totale.

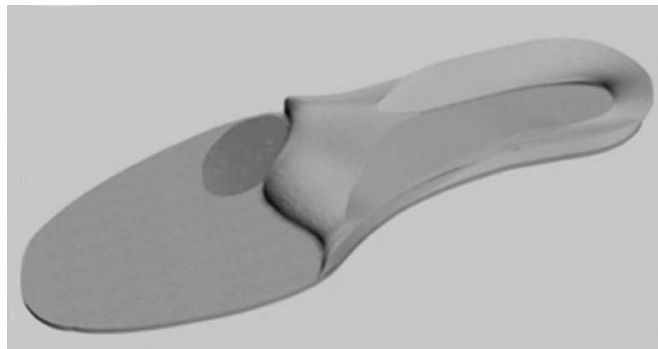
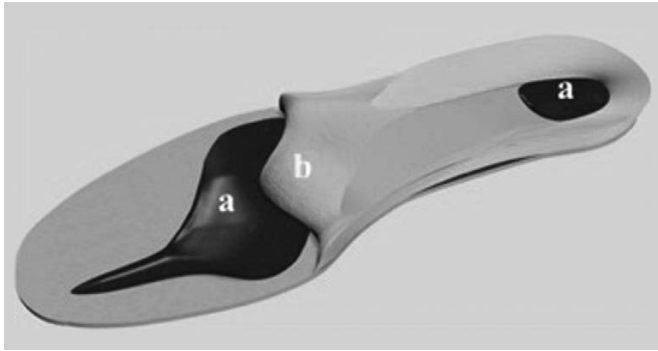
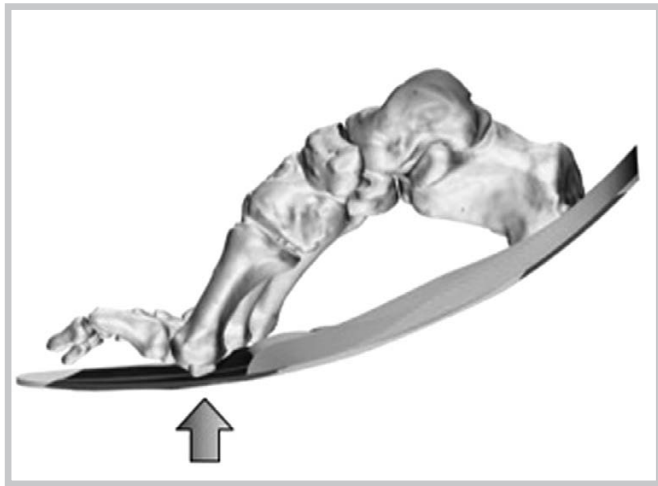


Figura 4 Plantare con appoggio retrocapitato e carico soft sottocapitato selettivo al IV-V metatarsale.



**Figura 5** Plantare dinamico con appoggio retrocapitato totale (b) e cuscinetti d'aria nelle aree di ipercarico (a).



**Figura 6:** Schema di appoggio avanpodalico con plantare dinamico.

carico, la testa metatarsale spinge sul cuscinetto distribuendo l'aria sotto al collo e lateralmente agli altri metatarsali i quali parteciperanno al lavoro del piede alleviando la sofferenza su quello in sovraccarico (Figg. 5-6).

Concludendo, il plantare pneumodinamico riesce a ridistribuire equamente il lavoro ai cinque metatarsali.

### TRATTAMENTO CHIRURGICO

Il trattamento chirurgico delle metatarsalgie meccaniche si basa sull'utilizzo di osteotomie e resezioni delle ossa metatarsali. Per **osteotomie** si intendono semplici sezioni dell'osso, condotte secondo un qualsiasi piano geometrico; per **resezione** si intende invece la rimozione di una porzione ossea delimitata da due piani di osteotomia.

Le osteotomie sono indicate: a) per correggere vizi di orientamento (equinismo, varismo, valgismo, adduzione e abduzione); b) allungare una o più ossa metatarsali interponendo eventualmente tra le superfici osteotomiche un trapianto osseo; c) accorciare, più raramente, con rima osteotomica obliqua.

Le resezioni sono invece indicate per correggere l'eccessiva lunghezza di uno o più ossa metatarsali, eventualmente associata a vizi di orientamento<sup>6</sup>.

La classificazione delle osteotomie esclude quelle utilizzate per la correzione dell'adduzione del I metatarsale associato ad alluce valgo, ampiamente riportate in letteratura, prediligendo le seguenti<sup>7,8</sup>:

### 1) OSTEOTOMIA SEMICIRCOLARE DELLA BASE SUL PIANO ORIZZONTALE:

È indicata per il trattamento di:

- I metatarsale varo o valgo congenito od acquisito;
- V dito varo o valgo;
- varismo o valgismo di tutti i metatarsali come accade nel piede torto congenito, esiti di poliomielite, paralisi cerebrale, lesioni intramidollari etc.

#### TECNICA CHIRURGICA

- Incisione longitudinale dorsale in corrispondenza degli spazi intermetatarsali per il II-III-IV-V metatarsale e incisione longitudinale dorso-mediale per il I osso metatarsale.
- Incisione longitudinale del periostio a cavaliere della metafisi nell'adulto e distale alla cartilagine di coniugazione nel bambino.
- Dopo aver scheletrizzato il metatarsale con sgorbia, si pratica l'osteotomia semicircolare condotta perpendicolarmente in senso dorso-plantare a tutto spessore a convessità prossimale e distante circa 0,5 cm dalla superficie articolare dalla cartilagine di coniugazione.
- Dopo aver suturato a strati, si provvede manualmente alla correzione della deviazione assiale sul piano orizzontale del metatarsale osteotomizzato. La correzione ottenuta viene mantenuta applicando un apparecchio gessato per 40-60 gg.

### 2) OSTEOTOMIA SEMICIRCOLARE DELLA BASE SUL PIANO SAGITTALE:

È indicata per il trattamento delle seguenti patologie:

- *equinismo del I osso metatarsale* dovuto a brevità congenita o acquisita (esiti di lesioni traumatiche) o iatrogene del I osso metatarsale. Il I metatarsale, essendo breve per allineare la testa sullo stesso piano delle altre, deve equinizzarsi rispetto agli altri;
- *equinismo degli altri metatarsali* per loro insufficienza da cause congenite o acquisite (traumatiche);
- *piede cavo interno*, la varietà più frequente di piede cavo anteriore, caratterizzato dal fatto che la verticalizzazione si realizza sull'arco plantare interno, mentre l'asse del V metatarsale si mantiene normalmente orientato.

#### TECNICA CHIRURGICA

- Incisione longitudinale dorsale in corrispondenza degli spazi intermetatarsali per il II-III-IV metatarsale e longitudinale dorso-mediale per il I osso metatarsale; incisione longitudinale laterale per il V osso metatarsale.
- Dopo aver scheletrizzato il metatarso si pratica osteotomia semicircolare condotta perpendicolarmente in senso medio-laterale a tutto spessore a convessità prossimale e distante circa 0.5 cm dalla cartilagine di coniugazione. Nel caso del V metatarsale l'osteotomia sarà condotta a 1 cm dall'apice dell'apofisi metatarsale.
- Correzione manuale della deviazione assiale sul piano sagittale, previa sutura a strato e bendaggio elastico.

### 3) OSTEOTOMIA A V ALLA BASE DEI METATARSALI INTERMEDI:

Tale metodica è indicata per la correzione:

- dell'equinismo di uno o più metatarsali
- rigidità di una o più articolazioni tarso-metatarsali;
- piede rotondo o rotondo-triangolare strutturato;



- insufficienza del I raggio con conseguente sovraccarico sul II e III metatarsale non correggibile a livello del I raggio.

#### TECNICA CHIRURGICA

- Incisioni longitudinali dorsali a livello degli spazi intermetatarsali;
- scheletrizzazione metatarsale con osteotomia a V. L'osteotomia va condotta lievemente obliqua in senso dorso-plantare e prossimo-distale in modo che l'obliquità della superficie osteotomica prossimale si opponga alla caduta plantare del moncone diafisario;
- L'osteotomia viene condotta a livello dei punti di contatto tra metatarsali contigui in modo che il loro punto di incontro arrivi nel tessuto spugnoso con maggior consolidazione del focolaio osteotomico. Il carico precoce garantirà il buon allineamento dorsale dei metatarsali.

#### 4) OSTEOTOMIA DEL V METATARSALE:

È indicata soprattutto quando il metatarsale risulta deviato lateralmente, in modo significativo, nella parte distale della diafisi e del collo. In questi casi si possono usare due tipi di osteotomia:

##### A) OSTEOTOMIA A SCALINO con spostamento mediale del V metatarsale

###### TECNICA DI LEACH E IGROU

- Incisione cutanea longitudinale dorso-laterale a cavaliere dell'articolazione metatarso-falangea con estensione prossimale fin sulla parte distale della diafisi.
- Scheletrizzazione del collo metatarsale con osteotomia ed escissione di un segmento a gradino di osso sulla regione sottocapitata laterale
- Dislocazione della testa medialmente e stabilizzazione con filo a lento riassorbimento in fori praticati a circa 5 mm dall'osteotomia
- Gambaletto gessato con stecca di alluminio imbottita per il contenimento delle dita per 35 gg.

##### B) OSTEOTOMIA OBLIQUA DEL COLLO METATARSALE:

###### TECNICA DI SPONSEL

- Incisione cutanea longitudinale dorso-laterale con esposizione del terzo distale del V metatarsale.
- Scheletrizzazione del collo
- Osteotomia obliqua del collo metatarsale con un angolo da 40°-45° in direzione prossimale
- Dislocazione del frammento distale in direzione medio-prossimale e asportazione del becco nell'angolo laterale
- Sponzel consiglia di non effettuare fissazione interna e di non applicare apparecchio gessato, ma di concedere il carico immediatamente per quanto possibile<sup>9,13</sup>.

##### C) RESEZIONE DELLA QUINTA TESTA METATARSALE:

È indicata nelle neuropatie sensitivo-motorie a carico del piede in cui vi è la formazione di ulcere e callosità sotto la testa del V metatarsale e associazione di piccola borsite.

###### TECNICA

- Incisione centro-laterale sopra il terzo distale del metatarsale con esposizione della testa.
- Resezione del collo con asportazione della testa, capsuloplastica e sutura a strati.

#### 5) OSTEOTOMIA LINEARE DI ADDIZIONE NEL TRATTAMENTO CHIRURGICO DI UNA INSUFFICIENZA DEL I RAGGIO

L'insufficienza del I raggio può essere dovuta a brevità, varismo o ipermobilità del I metatarsale, lussazione dei sesamoidi e piede piatto. Nell'insufficienza del I raggio il metatarsale in genere si presenta più breve e varo. In questi casi l'osteotomia lineare di addizione consente la contemporanea correzione del varismo e allungamento del I metatarsale<sup>2</sup>.

###### TECNICA DI GARELLI

- Incisione mediale prolungata prossimalmente sino a ridosso dell'articolazione cuneo-metatarsale I.
- Scheletrizzazione del tratto prossimale del metatarsale per una lunghezza di circa 1 cm.
- Osteotomia del metatarsale risparmiando la corticale laterale, che dovrà essere fratturata con movimento di leva dello scalpello stesso mantenendone la continuità.
- Divaricazione del focolaio osteotomia medialmente, correggendo il varismo; il vuoto residuo viene colmato con un trapianto cuneiforme ricavato dall'esostosi del I metatarsale previamente asportato. L'allungamento del metatarsale è corrispondente alla distanza delle due superfici osteotomiche nel loro tratto intermedio.
- È necessario che sia stata garantita la continuità del rivestimento periosteo e della corticale laterale, poiché solo in questo modo la osteotomia di addizione sarà stabile senza necessità di sintesi o di apparecchio gessato.

#### 6) OSTEOTOMIA METATARSALE NEL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA DEFORMITA' DOVUTA A SINDROME DA SOVRACCARICO DEL I RAGGIO

Si tratta di un'osteotomia lineare della base del I metatarsale.

###### TECNICA

- Incisione sul lato mediale del I metatarsale e dell'alluce, prolungata prossimalmente fin dietro l'articolazione cuneo-metatarsale.
- Dissezione dei tendini estensore lungo ed estensore breve dell'alluce.
- Asportazione della cartilagine dell'articolazione interfalangea e collocazione di un punto dorsale per fissare il tendine estensore al periostio.
- Osteotomia lineare con direzione all'incirca perpendicolare alla superficie del suolo a circa 8 mm prossimalmente all'estremità del I metatarsale.
- Dislocazione del frammento distale del metatarsale in basso, sua fissazione nella spongiosa del frammento prossimale, e contemporaneamente elevazione della parte distale del frammento distale del metatarsale mettendo in tensione il tendine estensore.
- Sutura a strati e bendaggio compressivo per 10 giorni; apparecchio gessato a gambaletto consentendo il carico.

#### 7) OSTEOTOMIA E RESEZIONE DEL V METATARSALE NEL TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLA PICCOLA BORSITE

La piccola borsite viene causata spesso da una salienza ossea della superficie laterale della testa del V metatarsale ed è spesso riscontrata nei piedi piatti associati ad alluce valgo. Tale sporgenza ossea può essere dovuta ad un allungamento congenito o acquisito (post-traumatico) della testa del V meta-

tarso. Altre volte può essere dovuta a deviazione laterale della dialisi del V metatarsale che rende quindi la testa più prominente. Tra gli interventi chirurgici proposti per il trattamento di tale borsite, il più seguito consiste nella RESEZIONE DEL III LATERALE DELLA TESTA DEL V METATARSALE.

#### TECNICA CHIRURGICA

- Incisione cutanea dorso-laterale a partire dal punto di unione del III medio col III distale della diafisi del V metatarsale fino alla metà della dialisi della falange prossimale.
- Escissione della sporgenza laterale della testa includente fino al 40% della superficie articolare, con capsulorrafia laterale. E' consigliabile smussare i margini ossei con una raspa e resecare l'eventuale sporgenza plantare del condilo in linea con la diafisi.
- Sutura a strati e bendaggio compressivo.

### 8) RESEZIONE A V DEI METATARSALI INTER-MEDI

Questo intervento viene indicato nel trattamento chirurgico delle metatarsalgie da eccessiva lunghezza dei metatarsali centrali, associata o meno al loro equinismo e nelle condizioni in cui una patologia dei metatarsali adiacenti non trattabile, non ponga indicazioni a ristabilire il fisiologico assetto della ruota metatarsale.

#### TECNICA CHIRURGICA

- Incisione cutanea longitudinale dorsale a livello degli spazi intermetatarsali in corrispondenza del tratto prossimale della diafisi metatarsale.
- Osteotomia doppia a V di cui una effettuata prossimalmente ed una distalmente. Lo spessore del segmento osteotomizzato deve essere pari al plus metatarsale.
- La fissazione dei monconi non deve essere stabile ma effettuata con punto di filo transosseo a lento riassorbimento per permettere un adattamento col carico precoce.

### 9) RESEZIONE METATARSALE NEL TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL PIEDE CAVO ANTERIORE CON DEFORMITA' STRUTTURALE DELLO SCHELETRO

Gli interventi da scegliere per correggere la metatarsalgia causata dall'eccessiva verticalizzazione dei metatarsali sono:

#### A) RESEZIONE METATARSALE DORSALE A CUNEO DI LELIEVRE<sup>11</sup>

##### TECNICA CHIRURGICA

- Incisione cutanea dorsale all'altezza dell'articolazione di Lisfranc. Tale incisione a partenza dallo stiloide del V metatarsale si estende fino al rilievo formato dal tendine estensore del I dito.
- Si accede, quindi, all'interlinea articolare di Lisfranc e si libera l'articolazione cuneo-metatarsale e cuboide-metatarsale con scheletrizzazione del dorso dei metatarsi
- Si esegue una resezione cuneiforme a base dorsale a livello del 1/3 prossimale del metatarsale con asportazione del cuneo, allo scopo di elevare le teste dei metatarsali.
- Sutura a strati e bendaggio compressivo per 10 giorni, quindi apparecchio gessato permettendo al paziente di camminare.

#### B) ARTRODESI DELL'ARTICOLAZIONE DI LISFRANC TECNICA CHIRURGICA

- Si usa la stessa incisione cutanea della tecnica di Lelievre e si esegue una resezione cuneiforme con asportazione dei due versanti delle singole articolazioni tarso-metatarsali.
- Sutura a strati e bendaggio elastico con carico precoce al fine di permettere l'adattamento delle teste metatarsali in buona posizione.

### 10) RESEZIONE METATARSALE NELL'ARTROPLASTICA DELL'AVAMPIEDE IN PIEDE REUMATOIDE CON DEFORMITA' STRUTTURALE DELLO SCHELETRO

L'artroplastica dell'avampiede è indicata principalmente nella correzione delle deformità dell'articolazione metatarso-falangea. Di seguito illustreremo la tecnica di Clayton-Fowler:

- Incisione curva dorsale sopra le teste metatarsali divaricando ambedue i tendini estensori, entrare nelle articolazioni metatarso-falangee attraverso un'incisione trasversale e resecare una porzione della falange prossimale
- Asportare ogni inserzione di tessuto molle sulla testa metatarsale, resecando le teste metatarsali 5-7 mm prossimalmente alla giunzione testa-collo
- Limare i margini taglienti e riformare una ruota metatarsale degradando di 2 mm per volta le diafisi metatarsali a partire dalla I.
- Sutura per strati e bendaggio compressivo mantenendo le dita nella posizione desiderata. In alternativa si possono allineare le dita ai rispettivi metatarsali con fili di Kirshner endomidollari, tenendo distanziate le rime di resezione al fine di evitare l'artrodesi.

### 11) OSTEOTOMIA DI ALLUNGAMENTO METATARSALE CON FISSATORE ESTERNO NEL TRATTAMENTO DELLE BRACHIMETARSIE

Le brachimetarsie indicano condizioni congenite caratterizzata da prematura chiusura della cartilagine di coniugazione di uno o più metatarsali; spesso è bilaterale e interessa per lo più III e IV metatarsale.

Il trattamento chirurgico ha come fine quello di realizzare un riallineamento metatarsale in modo da eliminare anomalie nella distribuzione del carico e di correggere la posizione dorsalizzata del dito corrispondente<sup>10,12,15</sup>.

A) **OSTEOTOMIA A ZETA DEL METATARSO:** Consiste nel praticare una osteotomia della diafisi a zeta e scorrimento dei due frammenti fissandoli con 2 viti o cerchiaggi. E' possibile altresì apporre un innesto osseo autoplastico o omoplastico con fissazione tramite filo di Kirshner assiale.

B) **ALLUNGAMENTO PROGRESSIVO CON FISSATORE ESTERNO:** E' la tecnica maggiormente utilizzata. Consiste nell'effettuare un'osteotomia trasversale a livello della diafisi metatarsale previo allungamento dei tendini estensori. L'incisione avviene dorsalmente in corrispondenza del metatarso ipoplasico o nello spazio intermetatarsale in caso di doppia ipoplasia. Si posiziona il fissatore esterno avendo cura di iniziare l'allungamento dopo 7-10 giorni alla velocità di 0,5 mm al giorno.

## 12) OSTEOTOMIA E RESEZIONE NELLE METATARSALGIA ISOLATA DEL II RAGGIO

La metatarsalgia isolata del II raggio è quasi esclusiva del sesso femminile. Le cause possono essere iperestensione delle metatarso-falangee durante la fine della fase del rotolamento del passo che provoca la distensione plantare della capsula articolare; altra causa potrebbe essere riconducibile a maggior lunghezza del II metatarsale rispetto al I o brevità geometrica del I raggio per alluce valgo e nel piede cavo anteriore.

L'intervento eseguito sarà un'osteotomia a cuneo dorsale a livello del collo del II metatarsale<sup>16</sup>.

### TECNICA CHIRURGICA

- Incisione longitudinale dorsale
- Artrotomia medialmente ai tendini estensori e, se necessario, sinoviectomia
- Esecuzione di due fori trasversali paralleli rispettivamente nella testa e nel collo attraverso cui far passare un filo riassorbibile.
- Osteotomia e resezione del collo con sega oscillante con base dorsale di circa 2-3 mm prossimale alla superficie cartilaginea. La superficie plantare del metatarsale si lascia intatta in modo da costituire una cerniera per la riduzione.
- La testa viene iperestesa e ancorata nella posizione desiderata attraverso un filo transosseo o un filo di Kirshner endomidollare che conferisce maggiore stabilità.
- La deambulazione viene concessa in 2-3 giornata e il filo di Kirshner rimosso dopo 40 giorni.

### BIBLIOGRAFIA

1. VITTORE D., SIMONE C., Il Metatarso: Concetti di anatomia, biomeccanica e clinica. Ed. Aisa, 1995.
2. DE WULF A., L'insuffisance du premier rayon dans les métatarsalgies. Acta Orthop. Belg. 42:476-482, 1987.
3. DEBEN SE, POMEORI GC, Subtle cavus foot: diagnosis and management. J. Am. Acad. Ortop. Surg. 2014 Aug; 22(8):512-20. doi: 10.5435/JAAOS-22-08-512.
4. TOEPFER A, VON EISENHART-ROTHER R, HARRASSER N., Metatarsalgia: Differential diagnosis and therapy, Wien Med Wochenschr. 2016 Mar 2.
5. VITTORE D., MOLFETTA L., Influenza della calzatura e dell'ortesi nell'assetto biomeccanico nel piede dell'adulto. Chir. del Piede, vol. 6, n.4, 1982.
6. BERTOLINI G., Sul trattamento chirurgico della metatarsalgia. Min. Ort., 19, 743, 1968.
7. Schuh R1, Trnka HJ., Metatarsalgia: distal metatarsal osteotomies. Foot Ankle Clin. 2011 Dec;16(4):583-95. doi: 10.1016/j.fcl.2011.08.009.
8. Barouk L.S.: L'osteotomie cervico capitale de Weil dans les metatarsalgies medianes. Medicine et Chirurgie du Pied, 10 (1) 1994
9. GAGNON P.A., L'ostéotomie métatarsienne oblique dans le traitement de la kératose plantaire. Podologie, 6:215, 1968.
10. McGLAMRY D.E., COOPER G.T., Brachymetatarsia: surgical treatment. JAPA 59:260, 1969.
11. JAHSS M., Lelièvre Bunion Operation. AACOS Instructional Course Lectures. Saint Louis, C.V. Mosby Co., 21:285-309, 1972.
12. DETTONI A., MILANO L., PERETTI G., Allungamento metatarsale con fissatore esterno nelle brachimetatarsie. Chir. del piede, 18:241-5, 1994.
13. SPONSEL K.H., Bunionette connection by metatarsal osteotomy: preliminary report. Orthop. Clin. North Am., 7:809, 1976.
14. PIAT Ch, DENIS A., GOUTALLIER D., L'osteomie retrocapitale dans la luxation métatarso-phalangienne du II rayon. Les métatarsalgies statiques. Monographies de Podologie. Paris, Masson ed., 11:378-82,1990.
15. NOGARIN L., MAGNAN B., BRAGANTINI A., MOLINAROLI F., Ipometrie metatarsali congenite: tecniche di allungamento. Chir. del piede, 126:397, 1988.
16. VERRINA F., GULINO M.T., DAGNINO G., GIACCHE' P., POLLIANO F., FAVARELLI F., Trattamento chirurgico della metatarsalgia isolata del II raggio. Chir. del piede, 18:219-24, 1994.

# Vertebro e cifoplastica: quando nell'anziano

C. RUOSI, F. GRANATA, S. LICCARDO, G. COLELLA

Dipartimento di Sanità Pubblica – Sezione di Ortopedia. Università degli Studi di Napoli “Federico II”

## SOMMARIO

In Europa ed in Italia la durata media della vita aumenta progressivamente grazie alle migliorate condizioni socio-sanitarie della popolazione, e di conseguenza è previsto un numero sempre maggiore, negli anni futuri, di soggetti ultrasettantenni con relative patologie legate all'età. L'osteoporosi risulta essere tra le patologie di più frequente riscontro in pazienti anziani.

Le principali complicanze dell'osteoporosi sono legate all'aumentato rischio di frattura tipicamente a carico di femore prossimale, radio distale e colonna vertebrale. In particolare, le fratture del corpo vertebrale (FCV) corrispondono ad un cedimento di un segmento vertebrale, il collasso interessa più frequentemente la parte anteriore del corpo vertebrale. Attualmente sono disponibili sia trattamenti conservativi che invasivi. I trat-

tamenti non invasivi comprendono il riposo a letto, l'uso di farmaci antidolorifici e di ortesi. I trattamenti invasivi di uso più comune sono la vertebroplastica (VP) e la cifoplastica con palloncino (CP), definite anche come procedure di augmentation vertebrale. La VP e la CP sono procedure percutanee i cui obiettivi sono la riduzione del dolore e la stabilità della frattura da crollo vertebrale. Entrambe le procedure si basano sull'uso del polimetilmetacrilato (PMMA), una sostanza cementante che viene iniettata all'interno della vertebra fratturata attraverso i peduncoli, con lo scopo di provvedere alla stabilità meccanica della FCV. Entrambe le procedure, inoltre, richiedono metodiche mininvasive, sono relativamente semplici da eseguire in sale operatorie opportunamente attrezzate e necessitano di una degenza ospedaliera minima e minimo discomfort per il paziente e, se effettuate in tempi rapidi dall'insorgenza della

frattura, possono impedire una serie di complicanze e la cronicizzazione del dolore acuto.

Una volta posta indicazione per il trattamento di augmentation vertebrale, le prove d'efficacia attualmente disponibili non aiutano nella scelta tra VP e CP. I dati disponibili in letteratura non indicano la netta superiorità di una metodica, potendo considerare tuttavia la CP meno economica ma leggermente più efficace nel controllo del dolore e nel ripristino dell'altezza del corpo vertebrale.

La cifoplastica con palloncino e la vertebroplastica sono quindi procedure semplici da effettuare sempre di più e sempre più precocemente nei nostri anziani per migliorare sensibilmente la loro qualità di vita sia nel breve che nel lungo termine.

**Parole Chiave:** osteoporosi, crollo vertebrale, cifoplastica, vertebroplastica

## INTRODUZIONE

In Europa ed in Italia la durata media della vita aumenta progressivamente grazie alle migliorate condizioni socio-sanitarie della popolazione, e di conseguenza è previsto un numero sempre maggiore, negli anni futuri, di soggetti ultrasettantenni con relative patologie legate all'età. L'osteoporosi risulta essere tra le patologie di più frequente riscontro in pazienti anziani. Le principali complicanze dell'osteoporosi sono legate all'aumentato rischio di frattura tipicamente a carico di femore prossimale, radio distale e colonna vertebrale. Tra queste, le fratture vertebrali tendono a passare misconosciute perchè apparentemente meno invalidanti. Esse vengono definite fratture da compressione vertebrale (FCV) in quanto legate alla fragilità della vertebra e quindi caratteristiche dell'età anziana.

Le FCV corrispondono quindi ad un cedimento di un segmento vertebrale, il collasso interessa più frequentemente la parte anteriore del corpo vertebrale[9]. Ogni anno in tutto il mondo sono diagnosticate circa 1.4 milioni di fratture da compressione vertebrale (FCV)[1], sono spesso causa di dolore, disabilità, deformità vertebrali[2] e tali eventi possono spesso esitare in un negativo impatto socioeconomico, sia per gli alti costi dei trattamenti, sia per le conseguenze cliniche

della patologia[3, 12-15]. In molti casi le fratture guariscono nel giro di qualche mese, in altri casi, invece, i pazienti riportano dolore e disabilità che non rispondono alla terapia conservativa oppure necessitano di ricoveri ospedalieri e cure che si protraggono per lunghi periodi[8]. Le FCV multiple non trattate, possono esitare in ipercifosi toraciche progressive e dolorose, così come FCV singole ma ripetute nel tempo a vari livelli e trattate con terapia conservativa. L'osteoporosi come detto è sicuramente una delle principali cause di fratture da compressione vertebrale[9-11]. Visti i già citati costi socioeconomici, si rende assolutamente necessario lo sviluppo di strategie terapeutiche sempre più efficaci per il trattamento delle FCV. Gli obiettivi del trattamento dovrebbero essere il ripristino della mobilità, la riduzione del dolore e la prevenzione di nuove fratture [16-19]. Attualmente sono disponibili sia trattamenti conservativi che invasivi. I trattamenti non invasivi comprendono il riposo a letto, l'uso di farmaci antidolorifici e di ortesi spinali utili ad alleviare la sintomatologia dolorosa ed a migliorare la risposta al carico della colonna vertebrale [20-21].

I trattamenti invasivi di uso più comune sono la vertebroplastica (VP) e la cifoplastica con palloncino (CP), definite anche come procedure di augmentation vertebrale.

La VP e la CP sono procedure percutanee i cui obiettivi



sono la riduzione del dolore e la stabilità della frattura da crollo vertebrale. Entrambe le procedure si basano sull'uso del polimetilmetacrilato (PMMA), una sostanza cementante che viene iniettata all'interno della vertebra fratturata attraverso i peduncoli, con lo scopo di provvedere alla stabilità meccanica della FCV. La CP fa uso di uno speciale palloncino che viene gonfiato all'interno del corpo vertebrale fratturato prima dell'iniezione del PMMA con l'intento di correggere la cifosi susseguente la frattura e di controllare la distribuzione del cemento all'interno della vertebra.

La VP è una procedura molto simile che prevede l'iniezione del cemento senza l'uso preventivo del palloncino.

## INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI PER LA VERTEBROPLASTICA E LA CIFOPLASTICA CON PALLONCINO

Le seguenti indicazioni e controindicazioni provengono da una consesus del 2010 [23] tra oltre 160 esperti in augmentation vertebrale.

### Indicazioni:

- Fratture da compressione vertebrale osteoporotiche dolorose la cui sintomatologia non migliora dopo 2 o 3 settimane di terapia non chirurgica
- Ospedalizzazione dovuta a FCV dolorose
- Fratture patologiche dolorose
- Emangioma aggressivo
- Malattia di Kummel

### Controindicazioni assolute:

- FCV asintomatiche
- Anamnesi positiva per osteomielite vertebrale
- Allergia ai materiali utilizzati
- Coagulopatie irreversibili

### Controindicazioni relative:

- Presenza di radiculopatia
- Collasso del muro vertebrale posteriore con coinvolgimento midollare
- Riduzione dell'altezza del corpo vertebrale oltre il 70%
- Fratture patologiche multiple

Una volta posta indicazione per il trattamento di augmentation vertebrale, le prove d'efficacia attualmente disponibili non aiutano nella scelta tra VP e CP. Entrambe le procedure non sono raccomandate quando la FCV sia insorta da meno di un mese [25], anche se studi recenti dimostrano comunque una migliore gestione del dolore quando la vertebroplastica viene effettuata entro 2 giorni [26].

Le procedure di augmentation vertebrale sono indicate se la sintomatologia dolorosa persiste dopo oltre un mese di trattamento medico. La percentuale di compressione del corpo vertebrale è l'elemento discriminante nella decisione tra VP e CP. Con una perdita di altezza del corpo vertebrale inferiore al 30% trova indicazione la vertebroplastica, se la perdita di altezza del corpo vertebrale è invece superiore al 30% trova indicazione la cifoplastica con palloncino.

Qualora siano trascorsi oltre 3 mesi dalla frattura e sia indicata la procedura di augmentation vertebrale, dovrebbe essere usata solo la vertebroplastica, dato che la cifoplastica con palloncino non permetterebbe in ogni caso la correzione della cifosi.

## DISCUSSIONE

In letteratura, sono pochi gli studi che confrontano cifoplastica e vertebroplastica nel trattamento dei crolli vertebrali da osteoporosi, e ancora meno sono quelli di qualità. Generalmente vengono analizzati i risultati radiologici e clinici di questi trattamenti.

Nel suo studio [12] Liu ha messo a confronto i risultati clinici di pazienti sottoposti a vertebroplastica con quelli sottoposti a cifoplastica. I punteggi del dolore non differivano significativamente tra i gruppi di trattamento: sia vertebroplastica che cifoplastica si sono rivelati efficaci nel ridurre il dolore, attraverso la misurazione dello stesso con scala VAS. Il miglioramento percentuale nei punteggi del dolore alla scala VAS era 67,8% dopo la cifoplastica e 70,5% dopo vertebroplastica (senza differenza statisticamente significativa nei punteggi).

Dal punto di vista clinico c'era poca differenza tra i gruppi di trattamento, tranne che una capacità superiore di ripristinare l'altezza del corpo vertebrale a favore della cifoplastica. Tuttavia, vanno considerati i maggiori costi della cifoplastica. Questa, infatti, viene in genere eseguita in sala operatoria, in anestesia generale e richiede un pernottamento in ospedale. Ciò può comportare costi fino a 20 volte superiori rispetto a quelli per vertebroplastica, che possono essere eseguite in regime ambulatoriale, sotto sedazione.

Per tali motivi, gli autori consigliano di preferire la vertebroplastica alla cifoplastica per il trattamento dei crolli vertebrali da osteoporosi, senza dimenticare le possibili complicanze che possono associarsi ad entrambe le procedure, come l'aumentato rischio di nuova frattura vertebrale a un livello adiacente a quello restaurato.

In un altro studio [27] Dohm che confronta l'efficacia e la sicurezza di cifoplastica e vertebroplastica. Le due procedure hanno mostrato simili miglioramenti clinici (sollevio dal dolore, qualità della vita e riduzione nell'uso di farmaci oppioidi) e simili profili di eventi avversi (dolore procedurale, back pain, nuove fratture vertebrali, embolia del cemento). La durata della procedura e del ricovero sono più brevi con la vertebroplastica. La cifoplastica ha avuto un minor numero di perdite di cemento, un trend di sopravvivenza libera da frattura più lungo, e minor perdita di correzione della deformità a distanza di 24 mesi. Gli autori concludono affermando che la cifoplastica e la vertebroplastica forniscono un migliore risultato rispetto al trattamento conservativo e un rapporto costo-efficacia accettabile.

Nel suo studio [28] Evans mostra che la cifoplastica è associata a miglioramenti significativi nel lungo termine dei punteggi ottenuti con la scala analogica visiva (VAS) e degli Indici di disabilità Oswestry (ODIs) a breve e a lungo termine; riferisce di miglioramenti anche per l'altezza del corpo vertebrale (in particolare quella della porzione anteriore) e per l'angolo di cifosi. Se confrontata con la vertebroplastica, inoltre, la cifoplastica si associa a un più ridotto rischio di stravasamento di cemento e a tempi procedurali più lunghi. Non sono state riscontrate differenze significative nel breve termine alla VAS, nell'altezza posteriore del corpo vertebrale e per le fratture vertebrali ad un livello adiacente a quello trattato.

Lo studio di Hua Wang [29] dimostra che entrambe le procedure chirurgiche sono sicure ed efficaci nel trattamento dei crolli vertebrali osteoporotici, presentano risultati simili nel sollevio a lungo termine dal dolore, negli esiti funzionali, e nel rischio di nuove fratture adiacenti. La cifoplastica sembra

essere superiore alla vertebroplastica per quanto riguarda il sollievo a breve termine del dolore, la correzione dell'angolo di cifosi, la possibile fuoriuscita di cemento e ai problemi ad esso connessi. Inoltre, il miglioramento della cifosi può non solo procurare benefici alla postura, ma anche migliorare la funzione polmonare e la sopravvivenza dei pazienti. Tuttavia, la cifoplastica ha un tempo chirurgico più lungo e più alti costi del materiale rispetto alla vertebroplastica.

Un recente studio sulla popolazione americana eseguito da Sayari [30], ci mostra un rapido aumento del numero di procedure chirurgiche per il trattamento delle fratture vertebrali osteoporotiche eseguite dal 2005 con un picco nel 2008. Questo grazie alla crescente popolarità acquisita dalle due procedure nei primi anni 2000, quando la letteratura mostrava risultati promettenti e significativi miglioramenti clinici sia dopo cifoplastica sia dopo vertebroplastica.

Tuttavia, si è assistito ad un drastico crollo nel numero delle cifoplastiche e vertebroplastiche dal 2008 fino al 2012.

Questo può essere attribuibile a due trial clinici randomizzati (RCT) pubblicati nel 2009 sul *New England Journal of Medicine*, che ha mostrato come la vertebroplastica non sia più efficace rispetto ad un trattamento placebo nell'alleviare il dolore.

I due studi in questione sono quelli di David F. Kallmes [31] e di Rachele Buchbinder [32].

Nel primo studio, non vi era alcuna differenza significativa tra il gruppo vertebroplastica e il gruppo di controllo sia nella valutazione del dolore sia nel miglioramento della qualità della vita, a 1 e a 3 mesi dall'intervento (reale o fittizio). Entrambi i gruppi hanno avuto un miglioramento immediato della disabilità e dei punteggi del dolore dopo l'intervento. Nel secondo, non veniva riscontrato alcun effetto benefico della vertebroplastica rispetto ad una procedura placebo in pazienti con fratture vertebrali osteoporotiche dolorose in nessuno dei parametri valutati, a distanza di 1 settimana o 1, 3, o 6 mesi dal trattamento. In particolare, simili e significativi miglioramenti sono stati osservati in entrambi i gruppi rispetto al dolore durante la notte e a riposo, funzionamento fisico, la qualità della vita, e di miglioramento percepito. Gli autori concludono dicendo che non solo è l'efficacia a breve termine della vertebroplastica non è dimostrata, ma ci sono anche molti studi non controllati che suggeriscono che la vertebroplastica può aumentare il rischio di successive fratture vertebrali (in particolare a livelli adiacenti a quelli trattati) e di possibile fuoriuscita del cemento iniettato.

Nel suo studio [33], Cox ha valutato il volume e il tasso di utilizzo di vertebroplastica e cifoplastica negli Stati Uniti. Dall'analisi è emerso che dopo la pubblicazione dei due trial clinici randomizzati suddetti, dal 2009 i volumi e i tassi di utilizzo della vertebroplastica sono diminuiti drasticamente. Tuttavia, vi è una tendenza emergente verso l'esecuzione di più procedure di Cifoplastica, che in qualche modo attenua la diminuzione del volume totale delle procedure chirurgiche.

La ragione di questo persistente elevato numero di Cifoplastiche rispetto alle vertebroplastiche non è chiaro. Uno dei motivi potrebbe essere la mancanza di prove contro cifoplastica, in quanto i due principali studi clinici randomizzati di Buchbinder e Kallmes non hanno coinvolto la cifoplastica.

Inoltre, in una guida di pratica clinica pubblicata nel 2011, l'American Academy of Orthopaedic Surgeons sconsiglia fortemente la vertebroplastica per le fratture osteoporotiche acute in pazienti che non presentano danni neurologici e una raccomandazione di grado moderato per la cifoplastica in pazienti

con fratture vertebrali osteoporotiche con compressione del midollo spinale ma neurologicamente intatto e in quelli che hanno dolore persistente nonostante il trattamento conservativo. Un altro motivo potrebbe essere legato al fatto che le procedure di cifoplastica sono rimborsate con un costo superiore rispetto alla vertebroplastica.

## CONCLUSIONI

I dati disponibili in letteratura non indicano la netta superiorità di una metodica, potendo considerare tuttavia la CP meno economica ma leggermente più efficace nel controllo del dolore e nel ripristino dell'altezza del corpo vertebrale. Le FCV sono causa di alti costi sociali ed economici e possono esitare in invalidità progressive e dolore cronico. Se tali fratture sono diagnosticate in tempi brevi, è possibile intervenire con il ricorso alla CP evitando la comparsa di ipercifosi progressive dolorose, in caso non si riesca ad intervenire in tempi rapidi, la VP può sicuramente avere un ruolo nel controllo della sintomatologia dolorosa. Entrambe le procedure richiedono metodiche mininvasive, sono relativamente semplici da eseguire in sale operatorie opportunamente attrezzate e necessitano di una degenza ospedaliera minima e minimo discomfort per il paziente e, se effettuate in tempi rapidi dall'insorgenza della frattura, possono impedire una serie di complicanze e la cronicizzazione del dolore acuto. Si consiglia pertanto a tutti i pazienti di individuare strutture specialistiche nel proprio territorio che effettuino tale tipo di metodiche in modo da ricorrervi non appena si manifesti una dorsalgia acuta o una lombalgia acuta nell'arco della vita di routine, senza trascurare o far passare giorni o settimane dalla comparsa del sintomo. La cifoplastica con palloncino e la vertebroplastica sono quindi procedure semplici da effettuare sempre di più e sempre più precocemente nei nostri anziani per migliorare sensibilmente la loro qualità di vita sia nel breve che nel lungo termine.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17:1726-33
2. Silverman S. The clinical consequences of vertebral compression fracture. *Bone* 1992;13:S27-31
3. Lindsay R, Burge RT, Strauss DM. One year outcomes and costs following a vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16:78-85
4. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:225-35
5. Van Meirhaeghe J, Bastian L, Boonen S, et al. A randomized trial of balloon kyphoplasty and non-surgical management for treating acute vertebral compression fractures: vertebral body kyphosis correction and surgical parameters. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013; 38:971-83
6. Bastian L, Schils F, Tillman JB, et al. A randomized trial comparing 2 techniques of balloon kyphoplasty and curette use for obtaining vertebral body height restoration and angular-deformity correction in vertebral compression fractures due to osteoporosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34:666-75

7. Farrokhi MR, Alibai E, Maghami Z. Randomized controlled trial of percutaneous vertebroplasty versus optimal medical management for the relief of pain and disability in acute osteoporotic vertebral compression fractures. *J Neurosurg Spine* 2011; 14:561-69
8. Kanis JA, Johnell O. The burden of osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 583-8.
5. Ploeg WT, Veldhuizen AG, The B, Sietsma MS. Percutaneous vertebroplasty as a treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review. *Eur Spine J* 2006; 15:1749-58.
9. Care SB (2013) Health technology assessment of scheduled procedures vertebroplasty and kyphoplasty for osteoporotic vertebral compression fractures
10. Johnell O, Kanis J (2005) Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 16(Suppl 2):S3-S7. doi:10.1007/s00198-004-1702-6
11. Karlsson MK, Hasserijs R, Gerdhem P, Obrant KJ, Ohlin A(2005) Treatment of osteoporotic vertebral compression. Explosive interest for vertebroplasty and kyphoplasty. *Lakartidningen* 102(21):1644- 6, 1648
12. Liu JT, Liao WJ, Tan WC, Lee JK, Liu CH, Chen YH, Lin TB (2010) Balloon kyphoplasty versus vertebroplasty for treatment of osteoporotic vertebral compression fracture: a prospective, comparative, and randomized clinical study. *Osteoporos Int* 21(2):359-364. doi:10.1007/s00198-009-0952-8
13. Kim DH, Silber JS, Albert TJ (2003) Osteoporotic vertebral compression fractures. *Instr Course Lect* 52:541-550
14. Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, Bastian L, Tillman JB, Ranstam J, Eastell R, Shabe P, Talmadge K, Boonen S (2009) Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with nonsurgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. *Lancet* 373(9668):1016-1024. doi:10.1016/S0140-6736(09)60010-6
15. Ström O, Leonard C, Marsh D, Cooper C (2010) Cost-effectiveness of balloon kyphoplasty in patients with symptomatic vertebral compression fractures in a UK setting. *Osteoporos Int* 21(9):1599-1608. doi:10.1007/s00198-009-1096-6
16. Alexandru D, So W (2012) Evaluation and management of vertebral compression fractures. *Perm J* 16(4):46-51
17. Staples MP, Kallmes DF, Comstock BA, Jarvik JG, Osborne RH, Heagerty PJ, Buchbinder R (2011) Effectiveness of vertebroplasty using individual patient data from two randomised placebo controlled trials: meta-analysis. *BMJ* 43:d3952. doi:10.1136/bmj.d3952
18. Chandra RV, Yoo AJ, Hirsch JA (2013) Vertebral augmentation: update on safety, efficacy, cost effectiveness and increased survival? *Pain Physician* 16(4):309-320
19. National Institute for Health and Clinical Excellence (2013) Percutaneous vertebroplasty and percutaneous balloon kyphoplasty for the treatment of osteoporotic vertebral fractures, NICE Technology Appraisal Guidance 279. National Institute for Health and Clinical Excellence, London
20. Malmivaara A, Hakkinen U, Aro T, Heinrichs ML, Koskeniemi L, Kuosma E, Lappi S, Paloheimo R, Servo C, Vaaranen Vet al (1995) The treatment of acute low back pain—bed rest, exercises, or ordinary activity? *N Engl J Med* 332(6):351-355. doi:10.1056/NEJM199502093320602
21. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R (2000) Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 11(1):83-91
22. Liu JT, Liao WJ, Tan WC, et al. Balloon kyphoplasty versus vertebroplasty for treatment of osteoporotic vertebral compression fracture: A prospective, comparative, and randomized clinical study. *Osteoporos Int*.2010; 21:359-64.
23. Rollingshoff M, Zarghooni K, Schluter-Brust K, et al. Indications and contraindications for vertebroplasty and kyphoplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010; 130:765-74.;
24. Papanastassiou ID, Phillips FM, Van Meirhaeghe J, Berenson JR, Andersson GB, Chung G, Small BJ, Aghayev K, Vrionis FD. Comparing effects of kyphoplasty, vertebroplasty, and non-surgical management in a systematic review of randomized and non-randomized controlled studies. *Eur Spine J*. 2012 Sep; 21(9):1826-43
25. Lovi A, Teli M, Ortolina A, Costa F, Fornari M, Brayda-Bruno M. Vertebroplasty and kyphoplasty: complementary techniques for the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures: a prospective non-randomised study on 154 patients. *Eur Spine J* 2009; 18 Suppl 1:95-101.
26. Son S, Lee SG, Kim WK, Park CW, Yoo CJ. Early Vertebroplasty versus delayed vertebroplasty for acute osteoporotic compression fracture: are the results of the two surgical strategies the same? *J Korean Neurosurg Soc* 2014; 56:211-7.
27. Dohm M, Black CM, Dacre A, Tillman JB, Fueredi G; KAVIAR investigators. A randomized trial comparing balloon kyphoplasty and vertebroplasty for vertebral compression fractures due to osteoporosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Dec;35(12):2227-36. doi: 10.3174/ajnr.A4127. Epub 2014 Oct 9. PubMed PMID: 25300981.
28. Evans AJ, Kip KE, Brinjikji W, Layton KF, Jensen ML, Gaughen JR, Kallmes DF. Randomized controlled trial of vertebroplasty versus kyphoplasty in the treatment of vertebral compression fractures. *J Neurointerv Surg*. 2016 Jul;8(7):756-63. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-011811. Epub 2015 Jun 24. PubMed PMID: 26109687.
29. Wang H, Sribastav SS, Ye F, Yang C, Wang J, Liu H, Zheng Z. Comparison of Percutaneous Vertebroplasty and Balloon Kyphoplasty for the Treatment of Single Level Vertebral Compression Fractures: A Meta-analysis of the Literature. *Pain Physician*. 2015 May-Jun; 18(3):209-22. Review. PubMed PMID: 26000665.
30. Sayari AJ, Liu Y, Cohen JR, Van Halm-Lutterodt NI, Hai Y, Buser Z, Wang JC. Trends in vertebroplasty and kyphoplasty after thoracolumbar osteoporotic fracture: A large database study from 2005 to 2012. *J Orthop*. 2015 Oct. 27;12(Suppl 2):S217-22. doi: 10.1016/j.jor.2015.10.002. eCollection 2015 Dec. PubMed PMID: 27047226; PubMed Central PMCID: PMC4796529.
31. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med*. 2009; 361:569-579.
32. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med*. 2009; 361:557-568.
33. Cox M, Levin DC, Parker L, Morrison W, Long S, Rao VM. Vertebral Augmentation After Recent Randomized Controlled Trials: A New Rise in Kyphoplasty Volumes. *J Am Coll Radiol*. 2016 Jan; 13(1):28-32. doi: 10.1016/j.jacr.2015.08.025. Epub 2015 Nov 4. PubMed PMID: 26546300.



# Il registro delle fratture da fragilità per un migliore approccio diagnostico terapeutico

UMBERTO TARANTINO<sup>1</sup>, MAURIZIO FEOLA<sup>1</sup>

Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Fondazione Policlinico Tor Vergata Roma, Dipartimento di Chirurgia, Ortopedia e Traumatologia

## SOMMARIO

L'Italia è tra i Paesi con la maggiore aspettativa di vita al mondo: una popolazione che invecchia va più facilmente incontro a patologie cronico-degenerative quali le affezioni cardiovascolari, le neoplasie, il diabete, le demenze e l'osteoporosi. In Italia circa 5 milioni di persone sono affette da osteoporosi di cui l'80% sono donne in post-menopausa. L'osteoporosi è una patologia che, di per sé, non causa disabilità o morte, ma aumenta il rischio di incorrere in una frattura in seguito anche a traumi a bassa energia. Ogni anno in Italia il numero di ricoverati per frattura da fragilità è di oltre 130.000 individui; per quanto riguarda

le fratture del femore prossimale è interessante notare come ben il 46% di esse avvenga nei pazienti over-85. Tuttavia l'osteoporosi oggi rimane una patologia sottodiagnosticata e sottotrattata; solo il 15% dei pazienti con frattura da fragilità riceve un trattamento specifico per l'osteoporosi. Ciò è particolarmente rilevante se si considera che il rischio di una successiva frattura è aumentato nei pazienti con pregresse fratture. Al rischio di rifrattura si aggiungono altre conseguenze a lungo termine, come il dolore, la disabilità cronica ed anche la morte prematura. Quanto esposto rende evidente la necessità di un protocollo diagnostico-terapeutico basato sull'evidenza, che consenta di definire correttamente il percorso da adottare

nelle fratture da fragilità, riducendo significativamente il rischio di rifrattura. La verifica della qualità del processo di cura è possibile identificando specifici indicatori ed i relativi standard di trattamento. Tra gli strumenti che abbiamo oggi a disposizione per l'analisi di tali indicatori vi sono i registri epidemiologici. Questi, attraverso l'analisi dei database informatici, forniscono dati utili per determinare l'efficacia delle campagne preventive e i percorsi diagnostico-terapeutici. Il miglioramento degli standard di trattamento dell'osteoporosi comporterà una riduzione delle sue complicanze invalidanti e di conseguenza un miglioramento della salute dei cittadini.

## EPIDEMIOLOGIA DELLE FRATTURE DA FRAGILITÀ E LORO IMPATTO SOCIO-ECONOMICO

In Italia l'aspettativa di vita alla nascita è aumentata di 4 mesi per anno dal 1950 al 2010, raggiungendo nel 2015 80,1 anni per gli uomini e 84,7 anni per le donne. Attualmente il 20,3% della popolazione italiana ha un'età maggiore di 65 anni, mentre quelli di età superiore agli 85 anni costituiscono circa il 2,8%. Sulla base degli stessi dati, si stima che nell'anno 2050 gli individui di età superiore ai 65 anni saranno il 31% della popolazione italiana mentre i soggetti over-85 arriveranno a rappresentare il 6,8%<sup>1</sup>.

Circa 5 milioni di persone in Italia sono affette da osteoporosi di cui l'80% sono donne in post-menopausa<sup>2</sup>. Le stime prevedono che nel 2050, a seguito dell'aumento dell'aspettativa di vita, tale patologia interesserà oltre 7 milioni di persone. Non sono solo le donne di età superiore ai 50 anni, colpite in 1 caso su 3, ma ad esserne affetti sono anche gli uomini che risultano osteoporotici in 1 caso su 8<sup>3</sup>. L'osteoporosi conduce ad un progressivo indebolimento dell'osso fino ad esitare ad una frattura da fragilità. Esse avvengono in seguito a traumi caratterizzati da scarsa energia, come cadute da una altezza inferiore all'altezza del soggetto o anche in assenza di trauma.

I siti scheletrici generalmente riconosciuti come sede di fratture da fragilità sono quelli a maggiore contenuto di osso trabecolare, in cui l'attività metabolica è maggiore, ossia le vertebre, il femore prossimale, il polso, l'omero prossimale e la caviglia. Ogni anno in Italia il numero di ricoverati

per frattura da fragilità è di oltre 130.000 individui; solo nel 2012 sono state registrate, nella popolazione over-65, 93.400 fratture di femore prossimale, 8.200 di radio distale, 10.600 di omero prossimale, 6.500 di caviglia e 9.600 di vertebre<sup>4</sup>. Per quanto riguarda le fratture di femore è interessante notare come ben il 46% delle fratture avvenga nei pazienti over-85, l'unica fascia d'età in cui si è registrato un aumento del numero di ricoveri (+16% nelle donne e + 34% negli uomini) dal 2007 al 2012.

Questi risultati, ricavati dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), sono attendibili principalmente per le fratture di collo femore, le uniche alle quali fa seguito il ricovero ospedaliero nella quasi totalità dei casi<sup>5</sup>. I dati riguardanti le fratture da fragilità in altri siti scheletrici non sono invece altrettanto affidabili in quanto, non essendo sempre richiesta l'ospedalizzazione, la loro reale incidenza viene generalmente sottostimata. Si calcola, infatti, che le fratture di caviglia registrate siano un terzo di quelle realmente avvenute, quelle di omero un quarto e quelle di polso solo un quinto. Un discorso a parte meritano le fratture vertebrali, che risultano sintomatiche solo nel 30% dei casi (e di queste solo un terzo viene registrato) e asintomatiche addirittura nel 70% dei casi, a discapito di una corretta stima della loro incidenza.

Alla problematica della sottostima si aggiunge il fatto che il medico di Pronto Soccorso spesso preferisce dedicarsi al trattamento della sola frattura da fragilità, senza tener conto della condizione osteoporotica sottostante. Tutto ciò fa sì che l'osteoporosi rimanga una patologia sottodiagnosticata e sottotrattata. La maggior parte dei pazienti con frattura da fragi-



lità, infatti, non riceve un trattamento specifico per l'osteoporosi, come dimostrato in uno studio del 2004 su un campione di oltre 1600 pazienti con età superiore ai 50 anni, ricoverati per una frattura da fragilità (50% frattura di femore), in cui solo nel 15% dei casi erano stati prescritti farmaci per l'osteoporosi<sup>6</sup>. Ciò è particolarmente rilevante se si considera che il rischio di una successiva frattura è aumentato nei pazienti con pregresse fratture. Ad esempio, una delle fratture più sottovalutate, quella di polso, predispone ad un elevato rischio di rifrattura: una metanalisi del 2005 ha dimostrato che, dopo una frattura di polso, il rischio di incorrere in un'altra frattura di polso è aumentato di 3,3 volte<sup>7</sup>. Se si considerano, inoltre, tutti i soggetti con frattura da fragilità, nel 25% dei pazienti sono già presenti delle fratture vertebrali, spesso misconosciute, la cui prevalenza sale a oltre il 50% nel caso di soggetti con fratture femorali<sup>8</sup>. La maggior parte dei pazienti con frattura da fragilità, infatti, non riceve farmaci per l'osteoporosi dopo un evento fratturativo, come dimostrato in uno studio del 2004 su un campione di oltre 1600 pazienti con età superiore ai 50 anni, ricoverati per una frattura da fragilità (50% frattura di femore), in cui solo nel 15% dei casi erano stati prescritti farmaci per l'osteoporosi.

Al rischio di rifrattura si aggiungono altre conseguenze a lungo termine, come il dolore, la disabilità cronica ed anche la morte prematura. In particolare, le fratture di femore determinano gravi conseguenze in termini di costi sociali: la mortalità nel periodo immediatamente successivo alla frattura è del 5% e raggiunge il 20% entro un anno dall'evento; il 30% dei pazienti rimane affetto da una invalidità permanente; il 40% perde la capacità di camminare autonomamente; l'80% è incapace di svolgere autonomamente almeno un'attività della vita quotidiana<sup>9</sup>. A questi "costi sociali" si aggiungono anche i costi economici per il Sistema Sanitario Nazionale: il costo unitario di una frattura, secondo una stima del 2002, si aggira intorno ai 2500 € per le fratture di polso, 4000€ per quelle di omero e 13500€ per il femore<sup>10</sup>. A tali spese concorrono i costi dell'ospedalizzazione, con e senza chirurgia, dei centri di riabilitazione, dei farmaci, ecc. Si determina, inoltre, una perdita di produttività sia per i pazienti che ancora svolgono un'attività lavorativa, sia per chi presta loro assistenza. A tali costi, diretti ed indiretti, a carico del Servizio Sanitario Nazionale, si devono poi aggiungere le spese a carico del privato per le prestazioni assistenziali non rimborsate, come le spese di riabilitazione<sup>11</sup>.

Quanto esposto rende evidente la necessità di un protocollo diagnostico-terapeutico basato sull'evidenza, che consenta di definire correttamente il percorso da adottare nelle fratture da fragilità, riducendo significativamente il rischio di rifrattura<sup>12</sup>. Nell'approccio verso il paziente fratturato in cui si sospetta l'esistenza di una condizione di osteoporosi o per il quale sia già nota l'esistenza di un quadro osteoporotico, tutto il personale sanitario che prende in cura il paziente con frattura da fragilità non si può esimere dall'eseguire una valutazione globale seguendo un iter diagnostico-terapeutico ben definito<sup>13</sup>, che tenga conto del tipo di meccanismo traumatico e della presenza di fattori di rischio e che comprenda esami di laboratorio e diagnostici, come la radiografia della colonna dorso-lombare e densitometria ossa. Ad una corretta valutazione diagnostica deve seguire un corretto trattamento chirurgico e una corretta prevenzione terziaria, farmacologica e non farmacologica, mirata a ridurre il rischio di rifrattura. Un'adeguata alimentazione è importante nel trattamento non farmacologico dell'osteoporosi nel paziente con

frattura da fragilità; l'apporto dietetico quotidiano di calcio nella popolazione italiana è insufficiente specie nelle donne in postmenopausa e nell'età senile. La correzione di ipocalcemia è essenziale nel miglioramento della mineralizzazione dell'osso e nella riduzione del rischio di fratture vertebrali<sup>14</sup> e deve essere associata ad una correzione dell'ipovitaminosi D. È necessaria infatti una supplementazione con vitamina D da adottare senza limitazioni temporali che colmi questo deficit, associata ad un aumento dell'esposizione solare con effetti positivi sulla sua produzione.

Il solo trattamento non farmacologico, mirato a correggere i fattori di rischio modificabili, non è sufficiente a ridurre il rischio di rifrattura. Spesso, infatti, si rende necessario impostare una corretta terapia farmacologica antiosteoporotica sempre sulla base dell'inquadramento diagnostico accurato e del livello di evidenza mostrato nei trials clinici dai diversi farmaci.

## I REGISTRI EPIDEMIOLOGICI

Per molti anni i Registri Tumori hanno rappresentato in Italia l'unico strumento di rilevazione attendibile dell'incidenza di alcune patologie ed in particolare delle neoplasie. Negli ultimi decenni il nostro sistema Sanitario ha però sviluppato un processo di informatizzazione degli archivi ospedalieri che permette oggi di ottenere dati relativi a molte altre patologie a partire dalle sole SDO. L'uso degli archivi dei ricoveri ospedalieri consente di ottenere stime dell'incidenza delle malattie, ottenendo informazioni della distribuzione di alcuni eventi nel territorio nazionale e nelle varie fasce di età. L'uso di tali sistemi informativi si è notevolmente diffuso così che diverse specialità mediche usufruiscono della fonte SDO per disegnare studi epidemiologici, valutare nel tempo stime sull'impatto di una determinata patologia sulla popolazione e per la misura dell'efficacia di determinati programmi di screening e di prevenzione. La verifica della qualità del processo di cura è possibile identificando specifici *indicatori* (di struttura, processo ed esito) e i relativi *standard*, minimi, accettabili ed ottimali (golden standard). Gli indicatori vengono scelti in base ad una specifica strategia progettuale e devono possedere alcune caratteristiche essenziali: rilevanza, pertinenza, solidità scientifica, possibilità di standardizzazione, semplice e immediata valutazione, la dimostrata possibilità di un miglioramento, se possibile, una relazione multipla a più elementi del processo di cura. Gli standard possono essere identificati tenendo conto dei livelli di performance raggiunti nell'attuale pratica clinica e dei dati EBM.

Nell'ambito dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità ad essa correlate i più importanti indicatori di esito sono l'incidenza di nuove fratture, la mortalità nell'anno successivo alla frattura, la disabilità residua e il deterioramento della qualità di vita. Sono poche le nazioni in grado di rilevare in modo sistematico alcuni di questi indicatori, perché ciò richiede l'esistenza di un registro di tutte le fratture ed una elevata informatizzazione del sistema sanitario, che includa anche la Medicina Primaria. Anche nei paesi scandinavi, indubbiamente i primi a dotarsi di registri delle fratture, i dati disponibili si riferiscono quasi esclusivamente alle fratture di femore prossimale. D'altra parte una gestione sanitaria efficace ed efficiente di un problema esteso e complesso come quello delle fratture da fragilità è impossibile se non

si dispone di una rilevazione continua di questi indicatori. Oggi tra gli indicatori di un ospedale ove sia presente una Unità traumatologica vi è certamente il timing del trattamento delle fratture del femore prossimale. La Conferenza Permanente per i rapporti tra Stato e Regioni del 5 agosto 2014 ha stabilito la necessità per ogni ospedale di trattare almeno il 60% delle fratture di femore prossimale nei soggetti over 65 entro le 48 ore dall'ingresso in Pronto Soccorso per ridurre il rischio di complicanze in acuto e a lungo termine. Per l'attuazione di questo indicatore sono stati realizzati registri regionali per il monitoraggio sistematico da parte delle Autorità Sanitarie dei vari ospedali in cui viene controllato l'intervallo temporale tra frattura di femore ed intervento, individuando anche le comorbidità presenti e le complicanze in acuto emerse durante il ricovero. Un ritardo del trattamento, superiore alle 48 ore, determina una penalizzazione sul DRG rimborsato.

Purtroppo quanto realizzato per le fratture del femore prossimale non è ancora presente per gli altri siti di frattura. Tale registrazione è certamente più complessa per le fratture che non richiedono ricovero, che "transitano" solo nel Pronto Soccorso e che quindi non rientrano nel sistema classificativo delle SDO. Sarebbe necessario che il Sistema Sanitario Italiano disponga di un Registro nazionale delle fratture da fragilità che possa includere tutti i siti di frattura da fragilità per la rilevazione degli indicatori di esito citati. Tale Registro dovrebbe alimentarsi attraverso l'acquisizione dei dati degli accessi presso i vari P.S. distribuiti su tutto il territorio Nazionale, raccolti presso i Centri Regionali del Sistema Emergenza Urgenza, ed integrati con i dati forniti dalle SDO. Uno strumento possibile sarebbe quello di lavorare sulle Schede di Dimissione Ospedaliera per sviluppare codici ICD più precisi al fine di identificare le fratture da fragilità, inserendo, ad esempio, un codice specifico di fragilità ossea indicativo del trauma a bassa energia che ha determinato la frattura.

Uno dei vantaggi della disponibilità di un Registro sarebbe la programmazione del numero di posti letto necessari nei reparti di ortopedia nei prossimi anni. Nei paesi occidentali, per effetto del progressivo aumento del numero di anziani, viene previsto da molti un incremento del 50% circa del fabbisogno di posti letto di ortopedia nei prossimi 15-20 anni per far fronte all'aumento del numero assoluto di fratture di femore prossimale. Tuttavia, la diffusione del trattamento tempestivo dell'osteoporosi con farmaci sempre più efficaci nel ridurre il rischio di frattura potrebbe in parte o del tutto compensare questo fenomeno.

Appare quindi evidente che solo con un monitoraggio costante delle dinamiche epidemiologiche di questi fenomeni si possono programmare per tempo adeguamenti strutturali che richiedono anni per essere realizzati. L'istituzione del Registro Italiano delle Fratture da Fragilità potrebbe dare un contributo rilevante al SSN ed ai SSR nel monitorare il fenomeno delle fratture da fragilità ottenendo più precise valutazioni della loro incidenza e dei risultati delle campagne di prevenzione. Il registro sarebbe un valido strumento per decidere in modo più razionale l'allocazione di risorse e nel valutare l'efficacia degli interventi di politica sanitaria. Tutto ciò può portare ad un miglioramento degli standard di trattamento dell'osteoporosi con la realizzazione di programmi preventivi che, coinvolgendo tutte le fasce di età, determinano un miglioramento dello status osseo e la riduzione del rischio di frattura;

## CONCLUSIONI

Il costante invecchiamento della popolazione deve spostare l'attenzione verso patologie età-correlate come l'osteoporosi. La coscienza, anche politica, del rilievo sociosanitario di questa patologia è relativamente recente e ciò spiega il ritardo, non solo italiano, nella messa a punto di programmi organici di intervento sanitario, rispetto a quanto è già stato realizzato per altre patologie di vasto impatto. Enormi sono le conseguenze che l'osteoporosi e le fratture da fragilità hanno sulla nostra società in termini di costi economici legati al trattamento e costi sociali legati alla disabilità e alla mortalità.

Un Registro Nazionale delle fratture da fragilità consentirebbe di ottenere un quadro completo e realistico della situazione italiana, in modo da valutare in maniera più precisa l'entità del problema ed il suo impatto socioeconomico. Ciò, oltre agli innegabili benefici diretti per il paziente, porterà ad una riduzione del rischio di frattura nella popolazione anziana, con conseguente decremento della mortalità, delle disabilità, del numero di accessi in Pronto Soccorso e di ricoveri ospedalieri, con notevoli vantaggi per la Società e il Sistema Sanitario. Tra i benefici di un registro epidemiologico sulle fratture da fragilità vi sarebbe quello di conoscere la qualità dell'intervento sanitario a livello regionale e nazionale, di condurre confronti tra diverse realtà locali ed identificare le aree di miglioramento delle prestazioni del servizio sanitario

Vi sarebbe il vantaggio di definire standard assistenziali di riferimento, sia in termini di standard ottimali, che di standard minimi accettabili che una volta definiti dovrebbero essere "negoziati" a livello locale per essere poi ben accetti dai professionisti. Gli indicatori di qualità e gli standard non debbono mai essere utilizzati "con eccessiva burocratizzazione e senza una valutazione critica" ma debbono far parte sempre di un percorso concordato e condiviso di miglioramento professionale.

È ragionevole attendersi che attraverso un approccio razionale di gestione globale del problema della prevenzione e del trattamento delle fratture da fragilità, si possano realizzare sensibili economie di processo e si possano ipotizzare ragionevoli obiettivi temporali e quantitativi nella progressiva riduzione dell'impatto delle fratture da fragilità e delle loro complicanze.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Dati ISTAT 2015
- 2 Adami S, Giannini S, Giorgino R, Isaia G, Maggi S, Sinigaglia L, Filippini P, Crepaldi G, Di Munno O. (2003) The effect of age, weight, and lifestyle factors on calcaneal quantitative ultrasound: the ESOP study. *Osteoporos Int* 14(3):198-207
- 3 Reginster JY, Burlet N (2006) Osteoporosis: A still increasing prevalence. *Bone* 38:S4-S9
- 4 NSIS - Scheda di dimissione ospedaliera - Italia anno 2012 - Ministero della Salute - Direzione generale del sistema informativo e statistico sanitario
- 5 Tarantino U. et al (2010) The incidence of hip forearm humeral ankle and vertebral fragility fracture in Italy: results of 3 years multicentric study. *Arthritis Res Ther* 12(6):R226
- 6 Panneman MJ, Lips P, Sen SS, Herings RM (2004) Undertreatment with anti-osteoporotic drugs after hospitalization for fracture. *Osteoporos Int* 15(2):120-4

- 7 Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltvaev N. (2005) Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 16(6):581-9
- 8 Gallacher SJ, Gallagher AP, McQuillan C, Mitchell PJ, Dixon T. (2007) The prevalence of vertebral fracture amongst patients presenting with non-vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 18(2):185-92
- 9 Cooper C (1997) The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 103(2A):12S-19S
- 10 S.Bouee et al. (2006) Estimation of direct unit costs associated with non-vertebral osteoporotic fractures in five European countries. *Rheumatology Int* 26:1063-72
- 11 “L’Out of Pocket sanitario nelle regioni italiane” Analisi dei dati dell’indagine Istat Multiscopio 2005
- 12 Quaderni del Ministero della Salute (2010) Appropriatelyzza diagnostica e terapeutica nella prevenzione delle fratture da fragilità da osteoporosi, vol. 4. Istituto Poligrafico dello Stato.
- 13 Tarantino U, Resmini G. (2010) La gestione delle fratture da fragilità ossea. Raccomandazioni per chirurghi ortopedici. Springer
- 14 Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. (2009) Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women--the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Nutr J.* 29;8: 6

# L'osteomalacia oncogenica: inquadramento clinico-diagnostico

ANDREA PICCIOLI\*, MARIA SILVIA SPINELLI\*\*

\* Centro Oncologico Palazzo Baleani, Policlinico "Umberto I" - Roma

\*\* UOC di Ortopedia e Traumatologia, Ospedale "Fatebene Fratelli" - Roma

## ABSTRACT

L'osteomalacia oncogenica è una rara sindrome paraneoplastica. I segni clinici sono la comparsa di fratture patologiche multiple, il dolore osseo e la debolezza.

L'ortopedico che tratterà tali fratture patologiche potrebbe sospettare tale sindrome in presenza di esami sierologici che mostrano una ipofosfatemia e iperfosfaturia, accompagnati da alti livelli di FGF-23. Il responsabile di tale quadro sindromico è un tumore di natura mesenchimale solitamente benigno e sintomatico che spesso può essere di piccole dimensioni e la cui presenza dovrà essere indagata con esami di imaging, poiché l'unico trattamento efficace per tale patologia è la rimozione del tumore mesenchimale che è la causa della produzione di FGF-23.

Nel presente articolo gli autori attraverso una revisione della letteratura ne descrivono la patogenesi e descrivono i criteri per la diagnosi e il trattamento.

## INTRODUZIONE

L'osteomalacia oncogenica (OON), è una rara sindrome paraneoplastica, caratterizzata da ipofosfatemia, iperfosfaturia per riduzione del riassorbimento tubolare di fosfato, normali livelli di PTH, ridotti o normali i livelli di 1,25 di-idrossi vitamina D.

Tale quadro è causato dal Fibroblastic Growth Factor-23 (FGF-23), secreto da tumori mesenchimali benigni o maligni. Il quadro clinico nei pazienti con osteomalacia tumorale presenta caratteristicamente fratture, dolore osseo, dolore e/o debolezza muscolare, astenia e perdita di peso.

## FISIOPATOLOGIA ED ISTOLOGIA

L'OON è una sindrome molto rara. In letteratura [1] fino al 2015 sono stati descritti poco più di 350 casi e a causa della difficoltà nella diagnosi è molto probabile che tale numero sia sottostimato.

I tumori associati alla OON sono tumori mesenchimali solitamente di piccole dimensioni che si trovano nell'osso e nei tessuti molli. La loro natura è nella maggior parte dei casi benigna, ma sono stati descritti tumori maligni.

Istologicamente tali tumori si mostrano come composti da cellule immerse in una matrice mixoide o mixo-condroide, caratterizzati da un basso grado nucleare e attività mitotica assente o molto bassa. Nella matrice possono essere presenti delle grossolane calcificazioni o agglomerati di materiale condroide o osteoide.

Per questi aspetti sono spesso stati diagnosticati come emangiopericitomi, ma anche come fibromi non ossificanti o tumori a cellule giganti.

Il primo a descrivere l'OON è stato McCance nel 1947 [2] sebbene egli non abbia notato o descritto del materiale neoplastico in ciò che venne rimosso dal femore del paziente portatore della malattia. Il primo a creare un collegamento tra l'osteomalacia è una patologia neoplastica fu nel 1957 Prader [3] in un caso che egli chiamò e descrisse come granuloma riparativo a cellule giganti della costa. Nel 1991 Weidner [4] ha proposto una classificazione per i tumori che provocano l'OON, essa si suddivide in quattro categorie:

1. variante tessuto connettivo misto (phosphaturic mesenchymal tumor mixed connective tissue variant - PMTMCT)
2. variante osteoblastoma-like
3. variante fibroma non ossificante-like
4. variante fibroma ossificante-like.

La PMTMCT è la variante più frequente, diagnosticata nel 70%-80% dei casi. Può localizzarsi sia nell'osso che nei tessuti molli. Sebbene essa abbia un comportamento tipicamente benigno, è stata anche descritta la variante maligna. Le altre tre varianti sono tipicamente benigne nel comportamento e tendono a presentarsi nel tessuto osseo.

Il 70% di tutti i casi studiati risultano positivi testando gli antigeni del FGF-23 [5]. Altri recettori trovati in questi tumori sono quelli della somatostatina [6].

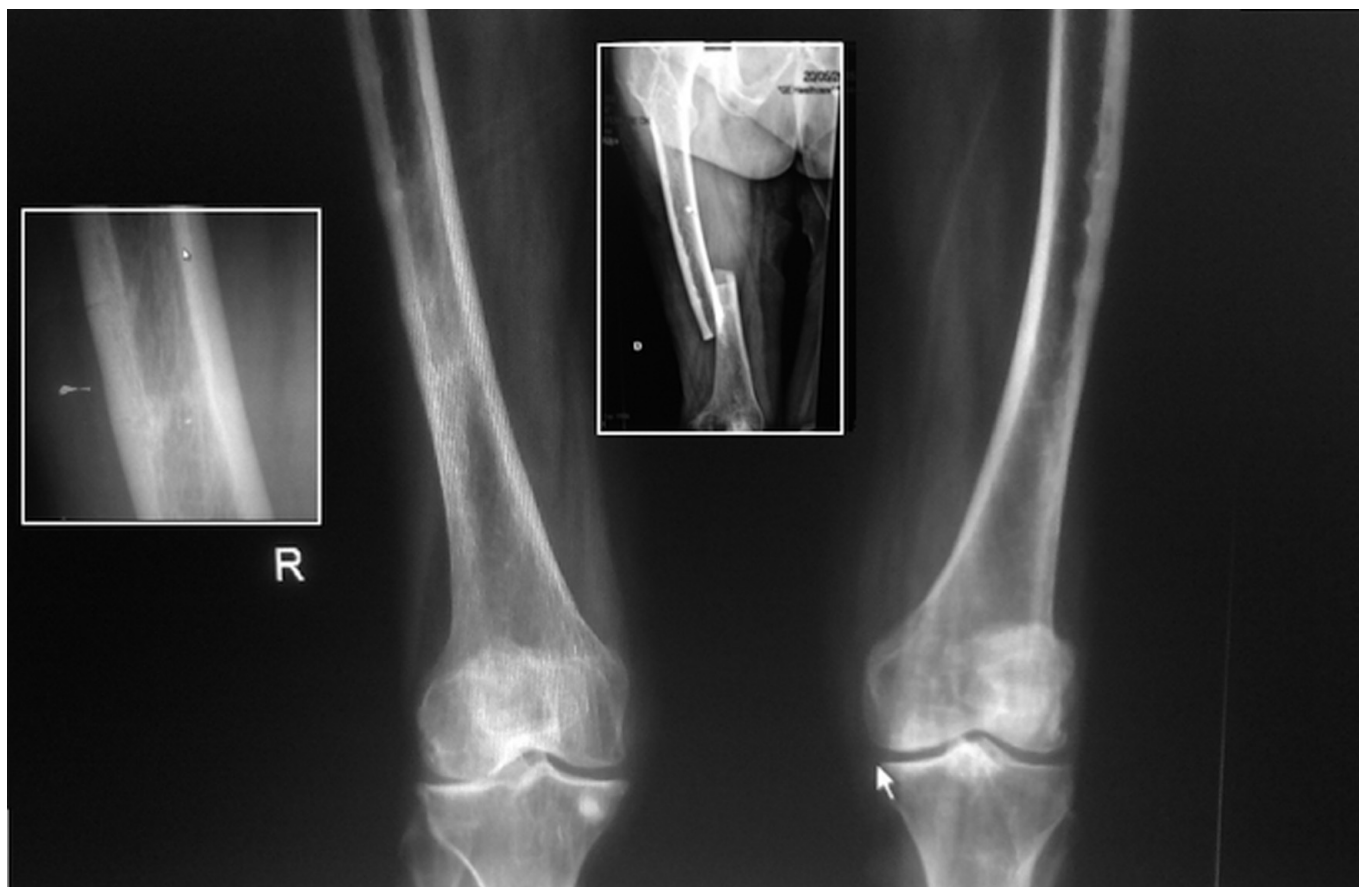
## QUADRO CLINICO E SIEROLOGICO

Il quadro clinico è caratterizzato da fratture patologiche multiple (fig.1), dolore muscolare e osseo, debolezza muscolare e astenia, collateralmente è presente anche riduzione dell'altezza e del peso.

Ogni sito anatomico può essere colpito, tuttavia la percentuale di distribuzione descritta dalla letteratura [7-8] è la seguente: 40%-50% arti inferiori, seguiti da testa e collo nel 15%-20% dei casi, tronco nel 15% - 20% e arti superiori nel 10%. Localizzazioni più rare sono le vertebre ed il bacino. Nei 308 casi di OON revisionati da Jiang et al. [7] la percentuale di donne affette era del 46% mentre quella degli uomini era del 54%. L'età media di insorgenza è tra i 40 - 45 anni.

Prima della diagnosi l'ortopedico dovrà trattare chirurgicamente le eventuali fratture patologiche seguendo le indicazioni classiche, ma in caso di molteplicità e ripetizione delle fratture patologiche e persistenza del dolore osseo e muscolare oltre che del grado di astenia, insieme a segni ra-





**Figura 1** Quadro radiografico di Osteomalacia Oncologica (cortesia dott. Raimondo Piana, SC Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino)

diologici di osteomalacia, si dovranno eseguire gli accertamenti sierologici.

La terapia dell'osteomalacia è la rimozione del tumore primitivo che produce il FGF-23.

Utile per la diagnosi sono i prelievi ematici per valutazione dei livelli di FGF-23.

Le anomalie biochimiche della OON sono:

- ipofostatemia
- normali o basse concentrazioni di calcio
- normale valore del PTH
- normale concentrazione della 25-idrossi vit. D
- normale funzionalità renale
- elevata frazione di escrezione di fosforo
- elevate concentrazioni sieriche di FGF-23.

La diagnosi differenziale della OOM va posta con tutte le condizioni di rachitismo/osteomalacia e di ipofosfatemia e fosfaturia (v. tab. 1-2).

È molto importante raccogliere l'anamnesi familiare e nutrizionale in modo da poter distinguere due forme di patologie con ipofosfatemia: acquisita ed ereditaria.

Tra i disordini acquisiti che presentano ipofosfatemia e rachitismo/osteomalacia ci sono: deficit nutrizionale di vit. D, deficit nutrizionale di Fosforo, sindrome di Fanconi.

Il deficit nutrizionale di vit. D è da distinguersi dalla OON per una ridotta concentrazione di Calcio nel siero e nelle urine, un basso livello di 25-OH vit. D, inferiore a 10 ng/mL (valore normale 25 ng/mL) ed elevata concentrazione di PTH. L'ipofostatemia e l'aumento di escrezione urinaria di fosforo in questi pazienti è secondaria all'aumento di concentrazione dei

PTH e dalla riduzione dell'assorbimento del fosforo nell'intestino. L'anamnesi nutrizionale può rilevare un ridotto up-take della vit. D o più spesso una alterazione nell'assorbimento dei grassi all'interno di un quadro più complesso di malassorbimento. Non c'è un aumento dei FGF-23 nel siero.

Il deficit nutrizionale di fosforo è caratterizzato da: elevate concentrazioni di  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , basse o normali concentrazioni di PTH, aumento del calcio nelle urine e riduzione di fosforo.

La sindrome di Fanconi è caratterizzata dalla deposizione di catene leggere delle immunoglobuline (Ig) nei reni e mostra un quadro clinico simile a quello della OON, ma è caratterizzato dalla presenza di amminoacidi nelle urine ed escrezione di catene leggere, oltre che da anemia.

La Malattia di Dent è una rara disfunzione del tubulo prossimale del rene caratterizzata da: ipercalciuria, nefrolitiasi, nefrocalcinosi e insufficienza renale progressiva e può inoltre provocare la sindrome di Fanconi.

Tra le forme ereditarie troviamo: il rachitismo ipofosfatemico X-linked, il rachitismo ipofosfatemico autosomico dominante, il rachitismo ipofosfatemico autosomico recessivo, esse hanno un quadro biochimico identico a quello della OON. Una anamnesi familiare positiva per tali malattie discriminerà queste dalla OON.

## DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

In caso di sospetto di OOM la diagnostica per immagini avrà lo scopo di trovare il tumore primitivo che produce l'FGF-23, la cui rimozione è la sola efficace terapia della OON.

Alle volte la neoplasia è palpabile e ben visibile, molto

Tabella 1 - Valori biochimici nel siero in Pazienti con Ipofosfatemia

<i>CONDIZIONI CLINICHE</i>	Pi	Ca	PTH	25(OH) D	1,25 (OH) <sub>2</sub>	FGF-23
OON (osteomalacia oncogenica)	B	N/B	N	N	N/B	A
Rachitismo X-linked	B	N/B	N	N	N/B	A/N
Rachitismo ipofostatemico autosomico dominante	B	N/B	N	N	N/B	A
Rachitismo ipofostatemico autosomico recessivo	B	N/B	N	N	N/B	A/N
Rachitismo Vit. D dipendente	B	B	A	N/B	B	?
Malattia di Dent	B	N/B	N	N	N/B	?
Deficit nutrizionale di vit. D	B	B	A	B	N/B	N
Deficit nutrizionale di fosforo	B	N/B	B	N	A	N/B
Iperparatiroidismo primario	B	A	A	N	A	N
Sindrome di Fanconi	B	N/B	N	N	N/B	?
Iperparatiroidismo post-trapianto	B	A	A	N	A/N	N

Tabella 2 - Valori biochimici nelle urine in Pazienti con Ipofosfatemia

<i>CONDIZIONI CLINICHE</i>	Pi	Ca
OON (osteomalacia oncogenica)	A	N
Rachitismo X-linked	A	N
Rachitismo ipofostatemico autosomico dominante	A	N
Rachitismo ipofostatemico autosomico recessivo	A	N
Rachitismo Vit. D dipendente	/	B
Malattia di Dent	A	/
Deficit nutrizionale di vit. D	/	B
Deficit nutrizionale di fosforo	B	A
Iperparatiroidismo primario	A	A
Sindrome di Fanconi	A	/
Iperparatiroidismo post-trapianto	A	/

Abbreviazioni: A= alto, N = normale; B = basso.

spesso però è di dimensioni piccole e completamente asintomatica localmente per cui la sua ricerca rappresenta una ulteriore sfida per il clinico. La sua localizzazione è ubiquitaria e non viene descritta alcuna prevalenza di sedi.

Per tale motivo è importante eseguire metodiche di diagnostica total-body che includano anche le estremità, spesso escluse da tali esami. Le metodiche primariamente coinvolte nell'indagine sono la RMN e la TAC total body con mdc. La scintigrafia sarà utilizzata con tracciante radioattivo analogo della somatostatina (come il  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrtyd), accompagnata dalla PET-TAC con  $^{18}\text{F}$ -FDG e gallio ( $^{68}\text{Ga}$ ). Il razionale di tale impiego deriva dall'evidenza dell'espressione, da parte dei tumori che inducono l'osteomalacia, di 5 recettori per la somatostatina. Uno degli analoghi della somatostatina più usati è l'Octrotide, che utilizzato nella scintigrafia ha dimostrato una capacità di diagnosi dei tumori fino al 95% dei pazienti con OOM [7]. Nonostante tale percentuale di successo le limitazioni di questa metodica sono molte e diverse, come i falsi positivi dovuti alla presenza di fratture patologiche spesso multiple e associate alla OMM, o di patologie infiammatorie articolari, oltre che la mancata definizione tridimensionale del sito, di grande utilità nella ricerca spaziale di tumori così piccoli. La determinazione spaziale tridimensionale del tumore è risolta con la PET-TAC che, utilizzata con analoghi della somatostatina potrebbe rappresentare una soluzione, ma in tale metodica le limitazioni sono rappresentate dal costo dell'esame, dai lunghi tempi di esecuzione e dalla difficile fruibilità della stessa [9].

Attualmente l'indicazione più corretta è quella di identificare lesioni sospette con esami di imaging funzionale e successivamente sulle stesse procedere con metodiche di imaging anatomico per la guida alla rimozione chirurgica.

## CONCLUSIONI

L'OON è una sindrome paraneoplastica molto rara, tuttavia la difficoltà diagnostica, la sovrapposizione del suo quadro clinico con quello di altre forme di osteomalacia e la difficoltà di sospettare e successivamente diagnosticare e trattare il tumore benigno o maligno che la provoca, sono elementi che riducono la possibilità di diagnosi della stessa, ed è possibile che venga non riconosciuta o trattata come altre forme di osteomalacia.

L'ortopedico si interfaccia con tale sindrome nel trattamento delle fratture patologiche che oltre al dolore osseo sono la sua manifestazione più eclatante.

Una volta sospettata tale rara patologia, il paziente va sottoposto ad uno screening più attento per la ricerca del tumore primitivo, la cui rimozione rappresenta l'unico trattamento per la cura dell'OON e delle sue più eclatanti manifestazioni cliniche quali l'osteomalacia, il dolore osseo e muscolare e soprattutto le fratture patologiche.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kumar R, Folpe AL, Mullan BP. Tumor-Induced Osteomalacia. *Transl Endocrinol Metab.* 2015 Summer; 7(3).
2. McCance RA. Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Q J Med.* 1947 Jan; 16(1):33-46.
3. Prader A, Illig R, Uehlinger E, Stadler G. Rickets following bone tumor. *Helv Paediatr Acta.* 1959 Dec; 14:554-65. German.
4. Weidner N. Review and update: oncogenic osteomalacia-rickets. *Ultrastruct Pathol.* 1991 Jul-Oct; 15(4-5):317-33. Review.
5. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, Bisceglia M, Bertoni F, Cho JY, Econs MJ, Inwards CY, Jan de Beur SM, Mentzel T, Montgomery E, Michal M, Miettinen M, Mills SE, Reith JD, O'Connell JX, Rosenberg AE, Rubin BP, Sweet DE, Vinh TN, Wold LE, Wehrli BM, White KE, Zaino RJ, Weiss SW. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2004 Jan; 28(1):1-30.
6. Duet M, Kerkeni S, Sfar R, Bazille C, Lioté F, Orcel P. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of tumor-induced osteomalacia. *Clin Nucl Med.* 2008; 33(11):752-6.
7. Jiang Y, Xia WB, Xing XP, Silva BC, Li M, Wang O, Zhang HB, Li F, Jing HL, Zhong DR, Jin J, Gao P, Zhou L, Qi F, Yu W, Bilezikian JP, Meng XW. Tumor-induced osteomalacia: an important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: Report of 39 cases and review of the literature. *J Bone Miner Res.* 2012 Sep; 27(9):1967-75.
8. Dadoniene J, Miglinas M, Miltiniene D, Vajauskas D, Seinins D, Butenas P, Kacergius T. Tumour-induced osteomalacia: a literature review and a case report. *World J Surg Oncol.* 2016 Jan 8; 14(1):4.
9. Kaneuchi Y, Hakozaiki M, Yamada H, Hasegawa O, Tajino T, Konno S. Missed causative tumors in diagnosing tumor-induced osteomalacia with (18)F-FDG PET/CT: a potential pitfall of standard-field imaging. *Hell J Nucl Med.* 2016 Jan-Apr; 19(1):46-8.

# Il trattamento integrato delle metastasi ossee nei tumori solidi

F. NICHETTI\*, P. INDELICATO\*, F. DE BRAUD\*, P.A. DAOLIO\*\*, S. BASTONI\*\*, M. PLATANIA\*

\* S. C. di Oncologia Medica 1. Dipartimento di Oncologia medica. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano

\*\* Centro di Chirurgia Oncologica Ortopedica. Dipartimento di Ortotraumatologia Generale e Chirurgie Ortopediche Specialistiche. Istituto Gaetano Pini - Milano

## ABSTRACT

Le metastasi ossee si riscontrano nel 20-40% dei pazienti affetti da tumori solidi, causando dolore, instabilità ossea e fratture patologiche. In quest'ambito, le evidenze disponibili sostengono l'utilizzo di trattamenti medici, radioterapici e chirurgici.

I trattamenti sistemici si basano per lo più sull'utilizzo di terapie mirate al controllo globale della malattia e farmaci ad azione osso specifica quali bifosfonati ed anticorpi monoclonali anti-

RANKL, che bloccando l'interazione tra cellule ossee e tumorali, inibiscono il rimodellamento tissutale. In caso di lesioni ossee localizzate, la radioterapia rappresenta la prima opzione di cura grazie alla sua azione di palliazione del dolore, ma anche per ridurre il rischio di frattura o per la cura di fratture patologiche già verificatesi. A questo proposito sono correntemente utilizzati schemi di radioterapia eterogenei tra loro e sono tuttora in corso studi clinici finalizzati ad individuare il frazionamento ottimale.

Infine, la chirurgia rappresenta la modalità terapeutica di scelta in caso di fratture instabili. Sono disponibili differenti approcci chirurgici in funzione della sede colpita.

Nonostante un trattamento multimodale, la prognosi di pazienti affetti da tumore del polmone con secondarismi ossei rimane negativa. In questa revisione, vengono descritte le terapie attualmente disponibili per il trattamento delle metastasi ossee, focalizzando l'attenzione sulla loro efficacia nel tumore del polmone non a piccole cellule.

## INTRODUZIONE/EPIDEMIOLOGIA

Il tessuto osseo rappresenta uno dei potenziali distretti di localizzazione secondaria di malattia oncologica. Questa sede è infatti coinvolta frequentemente nei tumori della mammella e della prostata, tuttavia anche altri tumori solidi quali il carcinoma del polmone (sia a piccole che non a piccole cellule), della tiroide e del rene metastatizzano all'osso approssimativamente nel 30-40% dei casi.

Nel 40-80% dei casi, le metastasi ossee sono presenti alla diagnosi, e nell'80% dei casi si tratta di multiple localizzazioni ossee piuttosto che singole [3]. La presenza di metastasi ossee influenza negativamente la prognosi del paziente oncologico, con una sopravvivenza media che va da un minimo di 6 mesi (8.1 versus 15.1 in pazienti senza secondarismi ossei) per le metastasi da tumore del polmone, ad alcuni anni per quelle da tumore della prostata, della tiroide o della mammella [4, 5].

## CENNI DI FISIOPATOLOGIA

Affinchè si sviluppi una lesione metastatica in sede ossea è necessaria una interazione tra cellule neoplastiche e quelle del tessuto sano. Le metastasi ossee si classificano come osteolitiche od osteoaddensanti.

Attraverso l'espressione di citochine e fattori di crescita tra cui TGF-beta, ET1, IGF-1, RANKL ed altre, si verifica un'attivazione prevalente di osteoclasti od osteoblasti, dalla quale dipenderà la natura osteolitica od osteoaddensante della lesione [6].

Nelle lesioni osteolitiche i fattori rilasciati dalle cellule neoplastiche provocano il reclutamento e l'attivazione degli osteoclasti, con conseguente aumento del riassorbimento os-

seo. A sua volta, l'elevata osteolisi riduce l'integrità ossea, induce la liberazione di fattori che stimolano la crescita tumorale ed incrementano ulteriormente dell'attività degli osteoclasti. Questo processo è inoltre alla base dello sviluppo della sintomatologia dolorosa.

Al contrario, nelle lesioni osteoaddensanti le cellule tumorali secernono fattori che stimolano gli osteoblasti, responsabili della formazione di nuovo tessuto osseo. Nonostante l'apposizione di nuova matrice ossea, anche le lesioni osteoaddensanti presentano una componente osteolitica che riduce l'integrità strutturale, esponendo ugualmente il paziente al dolore ed al rischio di frattura[7].

## PRESENTAZIONE CLINICA

La presentazione clinica dei pazienti con metastasi ossee è spesso caratterizzata da dolore osseo severo che necessita di trattamento palliativo.

Inizialmente questo può presentarsi ben localizzato oppure diffuso, con un tipico peggioramento durante la notte non attenuato dal riposo. Il dolore alle estremità tende ad essere ben definito, contrariamente a quello a carico della colonna o della pelvi che risulta spesso vago e diffuso. Si distingue un dolore "meccanico", dovuto alla perdita ossea focale nel contesto di una lesione litica, e uno "funzionale", dovuto all'alterazione strutturale del tessuto sovratteso da cellule maligne e non più in grado di sostenere il carico di stress fisiologico giornaliero[4,8]. Altri eventi frequenti sono instabilità ossea e fratture patologiche, compressione midollare ed ipercalcemia. Queste complicanze dovute al continuo rimaneggiamento osseo provocano un aumento della morbilità, frequenti ospedalizzazioni ed una riduzione della qualità della vita [9].



## DIAGNOSI

Le localizzazioni ossee rappresentano spesso un reperto radiologico incidentale, in quanto rimangono clinicamente misconosciute fino a quando diventano sintomatiche, causando dolore o altre manifestazioni (es. instabilità ossea, fratture ecc.). A differenza del carcinoma mammario, attualmente in tumori solidi quali il tumore del polmone non è raccomandato un screening per una diagnosi precoce [10]. Le attuali linee guida ESMO (European Society for Medical Oncology) raccomandano infatti l'esecuzione di una scintigrafia ossea solo in presenza di dolore osseo, ipercalcemia o elevate livelli di fosfatasi alcalina [11].

In caso di sospetto clinico di coinvolgimento osseo, le lesioni possono essere ulteriormente indagate e caratterizzate attraverso tecniche di imaging, tra cui radiografia standard, TC, RMN, PET [12].

L'utilizzo della TC risulta essere ideale per definire le dimensioni delle lesioni e per valutare l'estensione del coinvolgimento corticale. Una RMN è più idonea invece per valutare un eventuale coinvolgimento midollare ed è più sensibile nell'individuare lesioni a carico di colonna e pelvi [13]. La specificità della PET con FDG nell'individuare secondarismi ossei è maggiore rispetto quella della scintigrafia ossea (approssimativamente 90% vs 70%) mentre la sensibilità è sovrapponibile dopo un appropriato follow-up [14].

## TRATTAMENTO MEDICO

Il trattamento ottimale delle metastasi osteolitiche prevede la collaborazione di un team multidisciplinare. Sulla base delle caratteristiche del paziente e della malattia, è possibile l'intervento di diverse figure cliniche, come lo specialista oncologo, il radioterapista, il terapeuta del dolore, l'ortopedico, il fisiatra, il neurochirurgo. Il trattamento può infatti essere locale o sistemico. Il trattamento farmacologico delle metastasi ossee si fonda su due principali categorie di farmaci: quelli che bloccano l'interazione tra le cellule del tessuto osseo, principalmente osteoclasti, e le cellule tumorali e quelli ad azione antitumorale diretta [15]. In quest'ultima categoria rientrano i farmaci chemioterapici, i farmaci a bersaglio molecolare e le terapie ormonali. La terapia ormonale è utilizzata soprattutto nel tumore della mammella ed in quello della prostata. Per il tumore della mammella ormono-sensibile, il trattamento ormonale rappresenta oggi la prima scelta, garantendo spesso un sollievo dai sintomi e un significativo miglioramento del performance status dei pazienti. La risposta alla terapia ormonale ha una durata media di 15 mesi, ma non è infrequente osservare casi di malattia stabile per anni [13,16]. Similmente, nel tumore della prostata è possibile osservare un beneficio dal trattamento ormonale nell'80% dei casi, con una durata mediana della risposta anche a livello delle lesioni ossee di circa 2 anni [13]. Tuttavia l'utilizzo di terapie ormonali a sua volta ha un effetto negativo sulla struttura ossea, e la quasi totalità di questi tumori diviene col tempo resistente al trattamento. Pertanto, fatta eccezione per i tumori della mammella e della prostata, nella stragrande maggioranza dei tumori solidi, la chemioterapia rappresenta il trattamento indicato per il controllo sistemico di malattia. Per tumori relativamente chemio-sensibili il beneficio della chemioterapia sulle lesioni ossee è limitato, e il trattamento si concentra quindi sull'utilizzo di farmaci a bersaglio osseo e sulla radioterapia.

## BIFOSFONATI

I bifosfonati rappresentano la prima categoria di farmaci ad azione specifica sull'osso per il trattamento delle lesioni metastatiche osteolitiche. Si tratta di analoghi sintetici dei pirofosfati inorganici (PPi), la cui struttura chimica viene modificata per garantire un miglior assorbimento osseo ed una resistenza all'idrolisi enzimatica [17]. Grazie alla capacità di legare il difosfato di calcio (contenuto nell'idrossiapatite), i bifosfonati si concentrano nella matrice ossea ed in particolare nei siti di attivo rimodellamento, dove vengono così internalizzati dagli osteoclasti. A livello intracellulare, l'azione farmacologica di questi composti si esplica attraverso l'inibizione della farnesil-difosfato-sintasi, un enzima coinvolto nella prenilazione di proteine leganti il GTP intracellulare. Bloccandone la prenilazione, viene impedito l'ancoraggio di queste proteine alla membrana cellulare, evitandone così l'interazione con diversi ligandi e quindi lo svolgimento di funzioni cellulari quali il riarrangiamento citoscheletrico, il traffico vescicolare e la formazione di microvilli. L'esito di queste interazioni è il blocco dell'attività di riassorbimento osseo e l'apoptosi degli osteoclasti [18]. L'azione dei bifosfonati non si esaurisce probabilmente solo sugli osteoclasti, ma è diretta anche contro le cellule cancerose; bloccando infatti gli osteoclasti viene impedito il rilascio di fattori coinvolti nei processi di proliferazione, invasione ed adesione all'interno del tessuto osseo delle cellule neoplastiche, in particolare di TFG beta [19].

Nella pratica clinica sono utilizzate due principali tipologie di bifosfonati, il pamidronato disodico e l'acido zoledronico. Entrambi questi composti si somministrano ad intervalli di 3-4 settimane, con dosaggi e tempi di somministrazione differenti: 90 mg endovena in 2-4 ore per il pamidronato, 4 mg endovena in 15 minuti per l'acido zoledronico.

L'efficacia dei bifosfonati nel prevenire o ritardare gli eventi scheletrici (SRE, *skeletal-related events*) è stata dimostrata in diversi studi clinici, ed è stato riscontrato anche un miglioramento della sopravvivenza complessiva. Per quanto concerne ad esempio il tumore del polmone, uno studio ha dimostrato un miglioramento di sopravvivenza di circa 200 giorni in 87 pazienti con dolore osseo rispetto a pazienti asintomatici non trattati [20]. Un altro grande studio randomizzato condotto da Rosen et al. su pazienti con metastasi ossee da tumori solidi (ad eccezione di mammella e prostata) trattati con l'acido zoledronico 4 mg ha riportato una riduzione del 31% del rischio di eventi scheletrici e un prolungamento del tempo medio di incidenza di questi (236 vs 155 giorni rispetto a gruppo placebo) [21]. Sulla base di questi dati, in accordo con le linee guida americane ASCO, l'utilizzo di bifosfonati è indicato nel trattamento dell'ipercalcemia maligna e nella prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti con metastasi ossee da tumore della mammella, da mieloma multiplo e in altri tumori solidi, e l'inizio della terapia è raccomandato subito alla prima comparsa di metastasi ossee [13,22,23].

I bifosfonati vengono assorbiti a livello osseo, non metabolizzati ed escreti a livello renale. La loro tollerabilità è generalmente buona, ma sono possibili diversi effetti collaterali. Il più comune è rappresentato da una reazione di ipersensibilità al momento dell'infusione, che si verifica più frequentemente alla prima somministrazione. Le manifestazioni cliniche sono generalmente costituite da una sindrome simil-influenzale con febbre, artralgie e mialgie che si sviluppano entro 24 ore dall'infusione. L'ipocalcemia è un effetto collaterale possibile, ma generalmente asintomatico. A causa dell'escrezione

renale, il pamidronato disodico e l'acido zoledronico possono provocare insufficienza renale, e pertanto la loro somministrazione non è indicata per i pazienti con clearance della creatinina (ClCr) inferiore a 30 ml/ml. Pazienti con ClCr tra 30 e 60 ml/min devono ricevere dosi ridotte, ed è raccomandato un monitoraggio della creatinina sierica prima di ogni somministrazione. Nei pazienti in trattamento è inoltre aumentato il rischio di osteonecrosi della mandibola, specialmente se portatori di problematiche dentali preesistenti. Pertanto, tutti i pazienti devono ricevere una valutazione odontoiatrica prima dell'avvio della terapia [17,18].

## ANTICORPI ANTI-RANKL

Denosumab è un anticorpo monoclonale IgG2 completamente umanizzato che ha come ligando il Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL). RANKL è una citochina secreta dagli osteoblasti ed implicata nell'osteoclastogenesi. Attraverso il legame con il proprio recettore, questa molecola è in grado di indurre la proliferazione delle cellule osteoblastiche e la produzione di metalloproteasi coinvolte nel riassorbimento osseo [18]. Dato il ruolo di RANKL sul tessuto osseo, denosumab rappresenta un approccio terapeutico promettente per il trattamento delle metastasi ossee. Questo farmaco viene somministrato alla dose di 120 mg ogni 4 settimane per via sottocutanea. Una volta iniettato, a differenza dei bifosfonati, non si accumula a livello osseo, viene successivamente metabolizzato e non subisce un processo di escrezione renale. Date queste caratteristiche, denosumab condivide con i bifosfonati solo alcune delle caratteristiche di tossicità, tra cui l'ipocalcemia e il rischio di osteonecrosi della mandibola; al contrario, sono rare le reazioni di fase acuta durante la somministrazione ed inoltre può essere somministrato in pazienti con ridotta funzione renale [13,17]. Sono stati condotti studi clinici di fase III su pazienti affetti da tumore prostatico e mammario, in cui è stata dimostrata una superiorità di denosumab rispetto all'acido zoledronico nella capacità di ritardare l'occorrenza del primo evento scheletrico [24]. In uno studio condotto su pazienti con malattia oncologica avanzata (esclusi tumori a primitività mammaria o prostatica) denosumab non ha evidenziato una superiorità statisticamente significativa nella prevenzione degli eventi scheletrici [25]. Una successiva meta-analisi di tre studi randomizzati ha dimostrato che denosumab ritarda significativamente il tempo del primo evento scheletrico e dei successivi, senza però una differenza rispetto all'acido zoledronico in termini di sopravvivenza complessiva, tempo alla progressione di malattia, miglioramento del dolore e profilo di sicurezza [26]. Infine, un recente studio di fase III condotto selettivamente su pazienti affetti da

tumore del polmone ha confermato la superiorità di denosumab sull'acido zoledronico, con un vantaggio anche in termini di sopravvivenza complessiva [27]. Date queste evidenze, denosumab oggi è utilizzato per la prevenzione degli SRE in pazienti oncologici con tumori solidi, ma non per i casi di mieloma multiplo né per l'ipercalemia maligna.

Dato il costo e l'impegno logistico per i pazienti a sottoporsi a una terapia con bifosfonati o denosumab, risulta oggi importante capire quali di loro possono beneficiare maggiormente di questo trattamento. E' necessario pertanto prendere in considerazione il tipo di malattia, la sua estensione, l'aspettativa di vita, la probabilità che si verifichi un evento osseo e la possibilità per il paziente di sottoporsi al trattamento. Sulla base dei risultati degli studi clinici, il verificarsi di un primo evento osseo non rappresenta un fallimento del trattamento, che può quindi essere continuato allo scopo di ritardare l'occorrenza di eventi successivi.

Le linee guida indicano oggi di somministrare un trattamento con bifosfonati o denosumab in pazienti affetti da tumori solidi, tra cui il carcinoma polmonare, con un'aspettativa di vita di almeno sei mesi, con secondarismi ossei come principale sede di metastatizzazione o con multiple sedi coinvolte da malattia tra cui il tessuto osseo. Le linee guida americane (ASCO) non raccomandano un agente farmacologico specifico rispetto ad altri. Infatti, sebbene denosumab abbia mostrato alcuni vantaggi rispetto ai bifosfonati, il suo maggiore costo non sempre lo rende il miglior trattamento possibile. La scelta deve essere quindi individualizzata sul singolo paziente (vedi tabella 1).

## TRATTAMENTO RADIOTERAPICO

La radioterapia è oggi una tecnica comprovata per il trattamento delle metastasi ossee sintomatiche; l'obiettivo di questa metodica è infatti rappresentato principalmente dalla palliazione del dolore, dalla riduzione del rischio di frattura e dalla promozione della guarigione di fratture patologiche. Attraverso le nuove tecniche di centratura computerizzata, è oggi possibile la somministrazione di una dose di raggi ad un'area circoscritta, con il minimo coinvolgimento di tessuti sani circostanti. Complessivamente, la probabilità di garantire al paziente un sollievo dal dolore è di circa il 60 – 80%, come riportato in termini di tasso di risposta in grandi trial clinici [28, 29].

Il trattamento radioterapico può essere somministrato a frazione unica o in dosi multi-frazionate. Esistono infatti multipli schemi di trattamento, che vanno dalla singola somministrazione di 8 Gy fino a 60 Gy in 30 frazioni [30]. Pertanto numerosi trial clinici e revisioni sistematiche hanno indagato l'eventuale superiorità di un regime rispetto agli altri.

Tabella 1

Principio attivo	Modalità di somministrazione	Indicazioni all'utilizzo
Pamidronato disodico	90 mg ev in 2-4 ore, ogni 4 settimane	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Ipercalemia maligna</li> <li>· Prevenzione SRE nel mieloma multiplo</li> <li>· Prevenzione SRE in tumore della mammella</li> </ul>
Acido Zoledronico	4 mg ev in 15 minuti, ogni 4 settimane	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Ipercalemia maligna</li> <li>· Prevenzione SRE nel mieloma multiplo</li> <li>· Prevenzione SRE in ogni tumore solido</li> </ul>
Denosumab	120 mg sottocute ogni 4 settimane	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Prevenzione SRE in ogni tumore solido</li> </ul>

Tra gli studi principali, i trials “*The United Kingdom Bone Pain Trial Working Party*”, “*The Dutch Bone Metastases Study*” e “*The Radiation Therapy Oncology Group*” hanno confrontato rispettivamente la somministrazione unica di 8 Gy con regimi di 20 Gy in cinque frazioni, 24 Gy in sei frazioni e 30 Gy in dieci frazioni.

Confrontando l'evidenza raccolta da questi studi, non emerge una differenza significativa in termini di sollievo dal dolore. Il trattamento con una singola frazione tuttavia ha mostrato il limite di richiedere un secondo trattamento radiante in una percentuale doppia o comunque maggiore di casi [31, 32, 33]. Studi comparativi successivi hanno confermato questo dato [34]. Pertanto questo regime potrebbe non essere vantaggioso in pazienti lungo sopravvivenuti con metastasi ossee dolorose. Inoltre il regime multi-frazionato ha mostrato un vantaggio nel trattamento di pazienti con dolore neuropatico, anche se questo dato richiede ancora ulteriori conferme [35]. Il regime ipofrazionato mantiene comunque alcuni vantaggi: consente un minore impegno logistico per il paziente, ha un favorevole rapporto costo/efficacia e garantisce un controllo del dolore in tempi più stretti. Nonostante sia stata dimostrata la non inferiorità della singola frazione, ancora oggi emergono molte differenze geografiche sul tipo di regime adottato. Una revisione di Popovic M. et al. ha mostrato ad esempio come ci sia una maggiore prescrizione del regime a singola dose in centri clinici universitari e minore in strutture private [30].

Appare dunque chiaro che nella pratica clinica è necessario personalizzare il trattamento sulla base del contesto clinico, della primitività oncologica, delle caratteristiche individuali del paziente, dell'aspettativa di vita ed anche della volontà del paziente. Ad esempio, un trattamento multi frazionato è ottimale per pazienti affetti da tumore della mammella lungo sopravvivenuti e in buone condizioni generali; al contrario, data la ridotta aspettativa di vita di pazienti con tumore del polmone metastatico a livello osseo, un regime a singola frazione può risultare più adeguato.

Nonostante i miglioramenti nelle tecniche di centratura, la radioterapia inevitabilmente comporta alcuni effetti collaterali e rischi clinici. A seconda dell'area trattata, è indispensabile evitare un coinvolgimento delle strutture circostanti sensibili alle radiazioni. Nel contesto delle neoplasie a origine polmonare, ad esempio, non è infrequente osservare l'insorgenza di una polmonite post-attinica, con possibile evoluzione verso la fibrosi interstiziale. Reazioni infiammatorie cutanee, mucositi, nausea e vomito rappresentano invece effetti collaterali più frequenti, ma solitamente facilmente trattabili [13].

Infine, un'opzione terapeutica emergente è oggi la radioterapia stereotassica (*Stereotactic Body RadioTherapy, SBRT*). Si tratta di una tecnica che prevede la somministrazione mono o ipofrazionata di una dose elevata di radiazioni in una area altamente circoscritta, sede di metastasi ossea. In particolare, questo trattamento è utilizzato nelle metastasi ossee a livello della colonna vertebrale. Evitando il coinvolgimento del midollo spinale e dei tessuti circostanti, è possibile somministrare una dose di 16-24 Gy in una singola o tre frazioni, fino ad un massimo di 30-35 Gy in cinque frazioni. La SBRT non è priva di rischi. Tra questi è frequente una riacutizzazione del dolore (*pain flare*) immediatamente dopo il trattamento. Un trial prospettico ha individuato questa complicanza nel 68,3% dei pazienti trattati, più frequentemente il giorno dopo la somministrazione [36]. Studi clinici hanno indagato fattori predittivi l'insorgenza del “*pain flare*”. In particolare, il frazionamento in più dosi è risultato correlato ad una minore insorgenza del

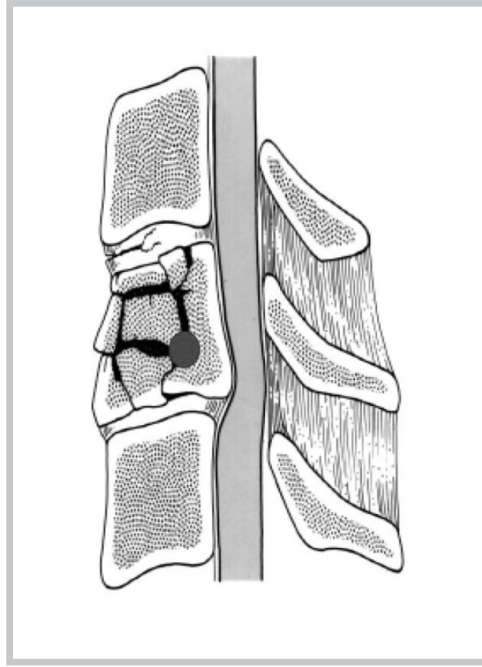
dolore [37, 38]. Inoltre, la profilassi con desametasone somministrato un'ora prima del trattamento e per i quattro giorni seguenti si è dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza di questa complicanza [39]. Un'altra grave possibile complicanza è la mielopatia post-attinica, che può condurre alla paralisi del paziente, anche se oggi è osservata con minore frequenza grazie ad un miglioramento degli schemi di somministrazione. Infine, in pazienti affetti da metastasi osteolitiche, una necrosi vertebrale indotta dalle radiazioni è in grado di provocare fratture vertebrali, che possono comportare una compressione midollare e che richiedono un trattamento chirurgico di vertebroplastica a cielo aperto o per via percutanea. L'incidenza di questa complicanza è stata stimata essere circa dell'11% - 39%, ed è stato proposto uno score predittivo in grado di individuare i pazienti ad alto rischio (*spinal instability neoplastic score, SINS*) [40].

## TRATTAMENTO ORTOPEDICO

Come detto la scelta di ogni trattamento va discussa collegialmente dal team di specialisti coinvolti nella cura del paziente. La valutazione globale deve considerare: l'istotipo del tumore, la presenza di metastasi viscerali, la presenza di frattura patologica o di una *impending fracture*, le condizioni generali (*performance status ECOG/Karnovsky*, ecc.), la sede della lesione e la prognosi *quod-vitam* [41,42,43,44,45]. È molto difficile standardizzare il trattamento, dato il numero delle variabili e la difficoltà nella maggioranza dei casi a formulare una prognosi precisa. Nel corso degli anni, molte società scientifiche hanno proposto linee guida utili a schematizzare la terapia ortopedica che, se basata solo sulla esperienza personale del clinico, oscilla tra un prudente astensionismo e un pericoloso overtreatment chirurgico. Il Gruppo di Studio sulle Metastasi Ossee della Società Italiana di Ortopedia (SIOT) ha pubblicato recentemente le linee guida [46] per il trattamento delle metastasi scheletriche delle ossa lunghe e del rachide coinvolgendo un pannel plurispecialistico che ha coinvolto oncologi, radioterapisti, terapisti del dolore e ortopedici. Lo studio si concretizza in un algoritmo che, considerando tutti i fattori sopra elencati, porta ad una scelta ragionata che comprende le terapie palliative incurante, la chirurgia mini invasiva, sino alle tecniche di chirurgia maggiore come le grandi resezioni segmentarie, le corporectomie vertebrali e le ricostruzioni protesiche.

Le localizzazioni metastatiche del rachide (vedi figure 1, 2, 3 e 4) rappresentano circa il 50% di tutte le metastasi scheletriche. Il trattamento chirurgico va considerato per la cura del dolore da compressione delle strutture ossee o nervose, del dolore di tipo meccanico da instabilità conseguente alla distruzione delle strutture articolari, della comparsa di deficit neurologici da compressione midollare o radicolare [47,48]. La prognosi dei pazienti con metastasi spinali è da considerarsi infausta, e il trattamento chirurgico comporta spesso un elevato rischio di complicanze. Uno studio di Tatsui H. et al. ha ad esempio dimostrato che la diagnosi di metastasi osteolitiche spinali da tumore del polmone è associata ad una sopravvivenza media ad un anno del 22% [49]. Inoltre la primitività polmonare è stata associata ad una maggiore mortalità a trenta giorni dall'intervento [50]. Data la prognosi infausta e le possibili complicanze post-chirurgiche, quali deficit neurologici e infezioni postoperatorie, è importante selezionare accuratamente i pazienti in grado di trarre un reale beneficio





**Figura 1.**  
RMN rachide cervico-dorsale senza contrasto (esame eseguito con acquisizione sagittale T1 pesata). Localizzazione paravertebrale di lesione a primitività polmonare all'altezza di D3 con interessamento dello spigolo posteriore, coinvolgimento del forame di coniugazione ed impronta sul sacco durale.

**Figura 2.**  
Rappresentazione grafica di lesione metastatica spinale determinante crollo vertebrale e compressione midollare.

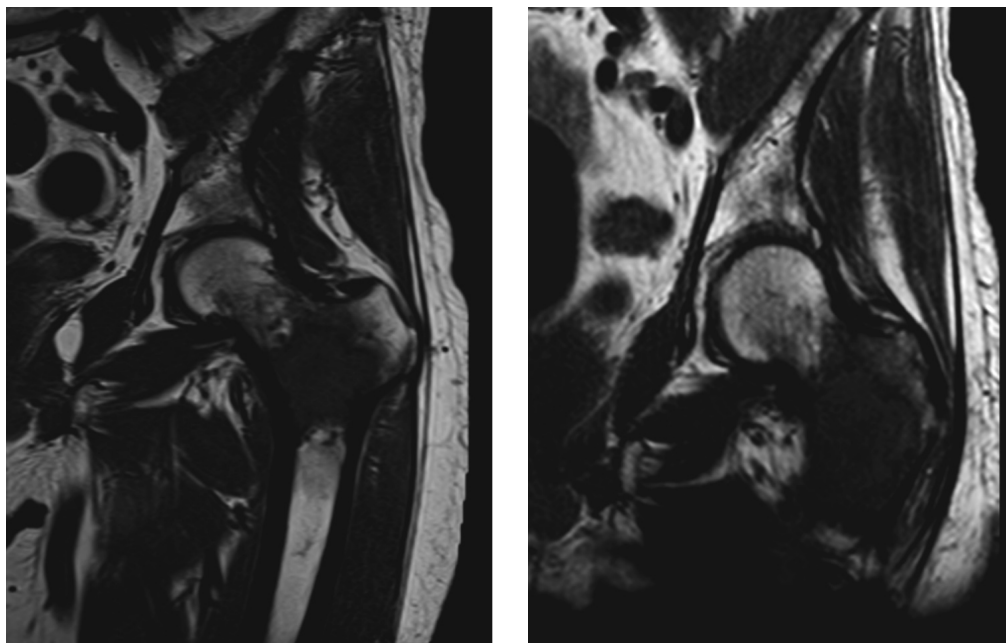


**Figura 3-4.**  
RMN torace. Malattia ossea a livello dei somi vertebrali D11, D12, L2, L3.

dalla chirurgia. L'algoritmo proposto dalla SIOT prevede una attenta valutazione preoperatoria da parte dell'anestesista per stabilire il rischio peri-operatorio. I pazienti non valutati idonei ad un trattamento chirurgico (ASA 4-5) vengono quindi indirizzati alle terapie palliative: radioterapia, radiofrequenza, crioterapia, vertebroplastica. Quest'ultima tecnica consiste nella iniezione di cemento poli-metil-metacrilato nella sede della lisi. Può essere eseguita in anestesia locale e sedazione sotto guida TC. È indicata nel trattamento del dolore di origine meccanica da instabilità vertebrale o nella prevenzione di una impending fracture. Non viene eseguita se è presente un coinvolgimento del muro vertebrale posteriore o ampia distruzione del soma per il rischio di spandimento del cemento nel canale midollare e i conseguenti danni neurologici. Nei pazienti operabili vanno considerati oltre al dolore la presenza di danni neurologici e il tempo di insorgenza del danno. Se il danno neurologico non è recuperabile il paziente viene inviato alle cure palliative. In caso di insorgenza acuta del deficit neurologico è indicato un trattamento di laminectomia decompressiva e stabilizzazione vertebrale. Nei casi in cui la valutazione multidisciplinare consideri il paziente a buona prognosi, la moderna chirurgia vertebrale consente di eseguire un debulking

della lesione o una corpectomia. Questi interventi possono essere eseguiti con accesso posteriore, anteriore o combinato. Sono in genere preceduti da embolizzazione del segmento per ridurre il rischio di sanguinamento intraoperatorio. Sono infatti da un alto rischio di complicazioni perioperatorie (infezioni, embolie, danni neurologici) e sono da eseguirsi in centri di riferimento. Il debulking ha lo scopo di ridurre il dolore e il rischio neurologico mediante l'asportazione intraliesionale del tumore. Va quindi seguito, quando possibile, da radioterapia in quanto il rischio di ripresa locale di malattia resta alto. La corpectomia, tecnica ovviamente più complessa, ha il vantaggio di ridurre il rischio di recidiva locale e viene riservata alle lesioni uniche a buona prognosi come da carcinoma renale a cellule chiare, da sarcomi o a lesioni molto vascolarizzate in cui il debulking rappresenterebbe un intervento ad elevato rischio di sanguinamento non controllabile. Nel caso di metastasi da carcinoma polmonare questa tecnica può trovare indicazione per lesioni uniche da contiguità, quando cioè la neoplasia primitiva infiltra direttamente un corpo vertebrale e la chirurgia per la rimozione del T. possa prevedere contestualmente la rimozione della metastasi con margini chirurgici adeguati [51,52,53,54].





**Figure 5-6.**  
 RMN coxofemorale sx  
 senza mdc: indagine  
 eseguita pre (sx) e post (dx)  
 trattamento radioterapico  
 locale. estesa localizzazione  
 a livello femorale con  
 segni di interruzione  
 della corticale in regione  
 intertrocanterica. Nella  
 maggior parte dei casi è  
 necessario ricorrere alla  
 chirurgia per un ripristino  
 della funzione dell'arto

Le metastasi a carico delle ossa tubulari degli arti sono prevalentemente localizzate a livello delle metaepifisi e meno frequentemente delle regioni diafisarie. In particolare le sedi più frequenti sono rappresentate dal femore prossimale in tutta la regione intertrocanterica e dall'omero prossimale seguite dalla metaepifisi prossimale della tibia (vedi figure 5-6). Oltre ai criteri di valutazione generale sulla prognosi, è fondamentale in questi pazienti lo studio locale della malattia attraverso le immagini radiografiche standard, la tac e la risonanza magnetica, in modo da stabilire le possibilità di osteosintesi o di ricostruzione più valide e ridurre il rischio di reinterventi legati al fallimento degli impianti ortopedici [55,57,62,72]. Anche in questi pazienti la flow chart prevede preventivamente una valutazione anestesiológica sulla operabilità. I pazienti che non possono essere sottoposti a chirurgia vengono inviati alle cure palliative che comprendono la radiofrequenza, la crioterapia, la chemioelettroterapia, la terapia del dolore in associazione al posizionamento di tutori ortopedici rimovibili che consentano l'immobilizzazione del segmento [64,66,69,71]. Nei pazienti candidati a chirurgia oltre al dolore va valutato il rischio di frattura, la presenza di una frattura e l'estensione di malattia nell'osso e nelle parti molli. I pazienti con prognosi inferiore a 6 mesi vengono in genere trattati mediante osteosintesi semplice o debulking della lesione, armatura con chiodi o placche e zeppaggio della lesione mediante cemento (polimetilmetacrilato). Quando però la metastasi interessa le regioni metaepifisarie in modo molto ampio, l'osteosintesi o l'armatura non possono garantire una buona stabilità con il rischio di una rapida mobilizzazione e un fallimento dell'impianto. In questi casi la scelta tra una chirurgia "maggiore" come l'impianto di una megaprotesi e l'astensione da qualunque chirurgia può risultare molto difficile e deve coinvolgere oltre i medici anche il paziente ed i famigliari per evidenti problemi etici e psicologici.

Le localizzazioni a livello articolare meta-epifisario nei pazienti con lesioni uniche e a buona prognosi traggono maggior beneficio da una chirurgia radicale: asportazione in blocco della lesione e impianto di megaprotesi oncologiche articolari con le quali oggi è possibile ricostruire qualunque grossa articolazione (spalla, gomito, anca, ginocchio, caviglia). In particolare esistono evidenze di miglioramento della sopravviven-

za per la chirurgia radicale nel trattamento delle metastasi da carcinoma renale a cellule chiare [56,58,59,61].

Il trattamento delle localizzazioni metastatiche a carico del bacino varia in modo importante in rapporto alla sede. Le sedi non articolari o non sottoposte a carico diretto vengono in genere trattate in modo palliativo con tecniche non chirurgiche o mini invasive. Così metastasi dell'ala iliaca o delle branche ileo ed ischio pubiche possono solitamente essere curate in modo conservativo. Più complesso è il trattamento delle sedi peri acetabolari per la funzione di carico e appoggio con l'epifisi femorale. Nelle lesioni parziali che mantengono una integrità del fondo acetabolare è consentita una chirurgia di debulking e armatura mediante cemento e differenti mezzi di sintesi (placche o fili di Kirschner). Quando la sostituzione ossea da parte del tumore primitivo renda impossibile la chirurgia conservativa, si rende necessaria la resezione acetabolare e la ricostruzione con protesi custom made o mega protesi oncologiche di acetabolo. Anche in questo caso gli interventi di ricostruzione maggiore vanno discussi nella equipe multidisciplinare per il notevole rischio perioperatorio.

## CONCLUSIONI

Le metastasi osteolitiche rappresentano una frequente complicanza nei pazienti oncologici, e ne condizionano la prognosi e la qualità di vita. Le terapie farmacologiche sistemiche, la radioterapia e la chirurgia rappresentano i trattamenti utilizzati per alleviare la sintomatologia e prevenire il rischio di complicanze come le fratture patologiche. Data la complessità della gestione del paziente e la presenza di diverse opzioni terapeutiche, è necessario un approccio multidisciplinare coordinato in grado di garantire il miglior trattamento integrato. Sono inoltre in corso di studio nuove modalità di trattamento. Tra queste, i radionuclidi, quali Stronzio-89 e Samario-153, somministrati per via sistemica in pazienti con malattia ossea diffusa, rappresentano una promettente opzione terapeutica. Per la malattia ossea localizzata, la radioterapia stereotassica sta emergendo come possibile alternativa ai trattamenti standard. In futuro, è opportuno che vengano investite risorse per studiare programmi di screening al fine di indivi-

duare precocemente lesioni all'esordio ed evitare l'insorgenza di complicanze. Nuovi trial clinici dovranno inoltre essere mirati ad individuare gli schemi di trattamento radioterapico ottimali e nuove opzioni farmacologiche più efficaci ed con costi di trattamento più contenuti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. GLOBOCAN 2008 v1.2 Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [internet]. Lyon, France: International Agency for research on cancer. <http://globocan.iarc.fr> (29 November 2011, date last accessed).
2. P.Goldstraw et al. *J Thorac Oncol*, 2:706,2007.
3. Kuchuk M, Kuchuk I, Sabri E, Hutton B, Clemons M, Wheatley-Price P. The incidence and clinical impact of bone metastases in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015 Aug;89:197-202.
4. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006; 12:6243s-6249s.
5. Kuchuk M, Addison CL, Clemons M, Kuchuk I, Wheatley-Price P. Incidence and consequences of bone metastases in lung cancer patients. *J Bone Oncol*. 2013 Jan 17;2: 22-9.
6. Siclari VA, Guise TA, Chirgwing JM. Molecular interactions between breast cancer cells and the bone microenvironment drive skeletal metastases. *Cancer metastasis Rev* 2006;25:621-633.
7. Kakonen SM, Mundy GR. Mechanism of osteolytic bone metastases in breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97(Suppl):834-9.
8. Pockett RD, Castellano D, McEwan P et al. The hospital burden of disease associated with bone metastases and skeletal-related events in patients with breast cancer, lung cancer or prostate cancer in Spain. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010; 19: 755-760.
9. Plunkett T, Smith P, Rubens R. Risk of complications from bone metastases in breast cancer: implications for management. *Eur J Cancer* 2000;36:476-482.
10. Iordanidou L, Trivizaki E, Saranti S et al. Is there a role of whole body scan in early stage of non small cell lung cancer patients. *J BUON* 2006;11:491-497.
11. D'Addario G, Fruh M, Reck M et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practise Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; Suppl 5v116-v119.
12. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. The non-invasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest* 2003;123(suppl.):147S-56S.
13. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10th edition, 2015. Lippincott Williams and Wilkins.
14. Gayed I, Vu T, Johnson M, Macapinlac H, Podoloff D. Comparison of bone and 2-deoxy-2 [18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in the evaluation of bone metastases in lung cancer. *Mol Imaging Biol* 2003;5:26-31.
15. Green MC, Hortobagyi GN. Systemic treatments: chemotherapy. In Jasmin C, Coleman RE, Coia LR, et al., eds. *Textbook of bone metastases*. Chichester, England: Wiley; 2005:261.
16. Dalmau E, Armengol-Alonso A, Muñoz M, Seguí-Palmer MÁ. Current status of hormone therapy in patients with hormone receptor positive (HR+) advanced breast cancer. *Breast*. 2014 Dec;23(6):710-20.
17. Chabner BA, Longo DL, Harrison's manual of Oncology. 2nd edition, 2014. McGraw Hill Education.
18. Verron E, Schmid-Antomarchi H, Pascal-Mousseillard H, Schmid-Alliana A, Scimeca JC, Bouler JM. Therapeutic strategies for treating osteolytic bone metastases. *Drug Discov Today*. 2014 Sep;19(9):1419-26.
19. Gnant M, Clézardin P. Direct and indirect anticancer activity of bisphosphonates: a brief review of published literature. *Cancer Treat Rev*. 2012 Aug;38(5):407-15.
20. Zarogoulidis K, Boutsikou E, Zarogoulidis P, Eleftheriadou E, Kontakiotis T, Lithoxopoulou H, et al. The impact of zoledronic acid therapy in survival of lung cancer patients with bone metastasis. *Int J Cancer*. 2009 Oct 1;125(7):1705-9.
21. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004 Jun 15;100(12):2613-21.
22. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial--the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*. 2003 Aug 15;21(16):3150-7.
23. Hillner BE, Ingle JN, Berenson JR, Janjan NA, Albain KS, Lipton A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol*. 2000 Mar;18(6):1378-91.
24. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5132-9.
25. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20;29(9):1125-32.
26. Sun L, Yu S. Efficacy and safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Oncol*. 2013 Aug;36(4):399-403.
27. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, Henry DH, Woll PJ, Manegold C, Solal-Celigny P, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol*. 2012 Dec;7(12):1823-9.
28. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:798-804.
29. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahl E: A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol* 2003, 42:620-633.
30. Popovic M, den Hartogh M, Zhang L, Poon M, Lam H, Bedard G, Pulenzas N, Lechner B, Chow E. Review of international patterns of practice for the treatment of painful bone metastases with palliative radiotherapy from 1993 to 2013. *Radiother Oncol*. 2014 Apr;111(1):11-7.
31. Bone Pain Trial Working Party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomized comparison with multifraction schedule over 12 months of patient follow-up. *Radiother Oncol* 1999;52:111-121.
32. Steenland E, Leer J, van Houwelingen H, et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone

- metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999; 52:101–109.
33. Tong D, Gillick L, Hendrickson F. The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982;50:893–899.
  34. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012 Mar; 24(2):112-24.
  35. Roos DE, Turner SL, O'Brien PC, Smith JG, Spry NA, Burmeister BH. Randomized trial of 8 Gy in 1 versus 20 Gy in 5 fractions of radiotherapy for neuropathic pain due to bone metastases (Trans-Tasman Radiation Oncology Group, TROG 96.05). *Radiother Oncol*. 2005 Apr;75(1):54-63.
  36. Chiang A, Zeng L, Zhang L, et al. Pain flare is a common adverse event in steroid-naïve patients after spine stereotactic body radiation therapy: a prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:638–642.
  37. Redmond KJ, Sahgal A, Foote M, Knisely J, Gerszten PC, Chao ST, et al. Single versus multiple session stereotactic body radiotherapy for spinal metastasis: the risk-benefit ratio. *Future Oncol*. 2015;11(17):2405-15.
  38. Pan HY, Allen PK, Wang XS, Chang EL, Rhines LD, Tatsui CE, et al. Incidence and predictive factors of pain flare after spine stereotactic body radiation therapy: secondary analysis of phase 1/2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Nov 15;90(4):870-6.
  39. Khan L, Chiang A, Zhang L, Thibault I, Bedard G, Wong E, et al. Prophylactic dexamethasone effectively reduces the incidence of pain flare following spine stereotactic body radiotherapy (SBRT): a prospective observational study. *Support Care Cancer*. 2015 Oct;23(10):2937-43.
  40. Sahgal A, Whyne CM, Ma L, Larson DA, Fehlings MG. Vertebral compression fracture after stereotactic body radiotherapy for spinal metastases. *Lancet Oncol*. 2013 Jul;14(8):e310-20.
  41. Bohm P. The surgical treatment of bony metastases of the spine and limb. *J. Bone Joint Surg. Br*. 2002; 84B: 521-529.
  42. Forsberg JA. Estimating survival in patients with operable skeletal metastases: an application of a Bayesian belief network. *PLoS ONE* 2011; 6:e19956.
  43. Forsberg JA. External validation of the Bayesian estimated tools for survival models in patients with surgically treated skeletal metastases. *BMC Cancer* 2012 ; 12:493.
  44. Katagiri H. Prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastases. *J. Bone Joint Surg Br* 2005 ; 87 – B 698 -703.
  45. Saad F. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2007 2007;110:1860-7).
  46. *Giornale Italiano Ortopedia Traumatologia* 2014;40:1-15.
  47. Wise JJ. Complication, survival rates and risk factors of surgery for metastatic disease of the spine. *Spine* 24(18): 1943-1951, 1999.
  48. Harrington KD. Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer suppl*. Oct 15, 80: 1614-1627, 1997.
  49. Tatsui H, Onomura T, Morishita S, et al. Survival rates of patients with metastatic spinal cancer after scintigraphic detection of abnormal radioactive accumulation. *Spine* 1996;21:2143–2148.
  50. Finkelstein JA, Zaveri G, Wai E, et al. A population based study of surgery for spinal metastases. Survival rates and complications. *J Bone Joint Surg* 2003;85:1045–1050.
  51. Boriani S, Gasbarrini A. Point of View. *Spine*, 2005; Vol. 30; N°19: 2227-2229.
  52. Sundaresan N. Treatment of neoplastic spinal cord compression: results of a prospective study. *Neurosurgery* 29:645-650, 1991.
  53. Sundaresan N, Surgery for solitary metastases of the spine. Rationale and results of the treatment. *Spine* 27:1802-1806, 2002.
  54. Sundaresan N. Indications and results of combined anterior-posterior approaches for spine tumor surgery. *J. Neurosurg*. 85: 438-446, 1996.
  55. Capanna R, Campanacci DA. The treatment of metastasis in appendicular skeleton. *J Bone and Joint Surg Br*, 2001; 83(4): 471-81.
  56. Durr HR. Surgical treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. *Clin Orthop Rel Res*, 1999; 367:283-290.
  57. Durr HR. Surgical treatment of bone metastases in patients with breast cancer. *Clin Orthop Rel Res*, 2002; 396, 191-196.
  58. Fuchs B. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma. Significance of surgical treatment. *Clin Orthop Rel Res*, 2005; 431:187-192.
  59. Hansen BH. The Scandinavian Sarcoma Group skeletal metastasis register. Survival after surgery for bone metastases in the pelvis and extremities. *Acta Orthop Scand*, 2004 (suppl 311);75:11-15.
  60. Jacofsky DJ. Management of pathologic fractures of the proximal femur – State of the art. *J Orthop Trauma*, 2004; 18: 459-469.
  61. Jung ST. Treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. *Clin Orthop Rel Res* 2003; 409:223-231.
  62. Koizumi M. Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. *Ann Oncol*, 2003; 14:1234-1240.
  63. Barwood SA. The incidence of acute cardiorespiratory and vascular dysfunction following intramedullary nail fixation of femoral metastases. *Acta Orthop Scand* 2000; 71:147-152.
  64. Bickels J. The biology and role of cryosurgery in the treatment of bone tumors. *Muskuloskeletal Cancer Surgery*. 136-145, Kluwer Academic publ. 2001.
  65. Dijkstra S. Treatment of pathological fractures of the humeral shaft due to bone metastases – A comparison of intramedullary locking nail and plate osteosynthesis with adjunctive bone cement. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22; 621-626.
  66. Goetz MP. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 15;22(2):300-6.
  67. Harrington KD. Orthopaedic management of extremity and pelvic lesions. *Clin Orthop*. 1995;312:136-147.
  68. Harrington KD. The use of methylmethacrylate as an adjunct in the internal fixation of malignant neoplastic fractures. *J Bone Joint Surg* 1972; 54A: 1665-1676.
  69. Henshaw RM. Treatment of bone lesions with cryoprobes. *Techn. Orthop*. 22(2):134-142, 2007.
  70. Marcy PY. Percutaneous cementoplasty for pelvic bone metastasis. *Support Care Cancer*. 2000 Nov;8(6):500-3.
  71. Nakatsuka A. Radiofrequency ablation combined with bone cement injection for the treatment of bone malignancies. *J Vasc Interv Radiol*. 2004 Jul;15(7):707-12.
  72. Sim FH. Operative treatment – General considerations. In: Diagnosis and management of metastatic bone disease – A multidisciplinary approach. Ed. Sim FH, Raven Press, New York, 1987, pp. 161-170.



# Ematoma spontaneo del retto addominale nell'anziano, complicanza di terapia anticoagulante e antiaggregante piastrinica: caso clinico

R.M. CARLESÌ<sup>1</sup>, M.C. CASTOLDI<sup>2</sup>, A.G. RAMPOLDI<sup>3</sup>, P. CENTELEGHE<sup>4</sup>, G. GATTO<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Clinica Ortopedica CTO, ASST Gaetano Pini/CTO - Milano

<sup>2</sup> UO Radiologia CTO, ASST Gaetano Pini/CTO - Milano

<sup>3</sup> UO Radiologia Interventistica, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda

<sup>4</sup> UO Cardiologia Riabilitativa CTO, ASST Gaetano Pini/CTO - Milano

## SOMMARIO

L'ematoma spontaneo del muscolo retto addominale è un'evenienza clinica non comune, spesso non riconosciuta, caratterizzato dalla presenza di una massa addominale palpabile causa di dolore addominale. L'emorragia può svilupparsi spontaneamente o originare dai rami dell'arteria epigastrica inferiore. La causa più frequente è la terapia anticoagulante.

Il sospetto diagnostico, inizialmente clinico, deve essere rapidamente confermato dagli esami di diagnostica per immagini fra cui l'ecografia ma soprattutto mediante la tomografia computerizzata.

Il trattamento è spesso conservativo ma in caso di sanguinamento attivo è necessario eseguire un'embolizzazione percutanea dei rami sanguinanti. La chirurgia è indicata in caso di fallimento della procedura endovascolare o per la rottura intraperitoneale dell'ematoma causa di grave instabilità emodinamica e sindrome compartimentale addominale.

## INTRODUZIONE

I farmaci anticoagulanti sono impiegati per la prevenzione e la terapia del tromboembolismo venoso (TEV), dopo sostituzione valvolare cardiaca, nella fibrillazione atriale e nella trombofilia. La principale complicanza dei farmaci anticoagulanti è il sanguinamento, soprattutto nei pazienti anziani, in quelli con insufficienza renale, quando sono impiegate dosi terapeutiche e quando sono associati agli antiaggreganti piastrinici [1,2,3].

L'ematoma del muscolo retto addominale (ERA) è caratterizzato dalla presenza di una raccolta di sangue nella guaina del muscolo, secondario alla rottura dell'arteria epigastrica inferiore o superiore o dei loro rami. Può formarsi a seguito di un trauma diretto o svilupparsi spontaneamente soprattutto nei pazienti che assumono farmaci anticoagulanti a volte in associazione con antiaggreganti piastrinici, in questi casi è stata ipotizzata una patogenesi di origine microvascolare risultata di una diffusa microangiopatia indotta dall'eparina o un'arteriosclerosi dei piccoli vasi. Si manifesta con una massa palpabile in uno dei quadranti addominali inferiori, causa d'importante dolore addominale. La diagnosi è effettuata mediante ecografia e tomografia computerizzata (TC) dell'addome e della pelvi. Il trattamento può essere conservativo o di radiolo-

gia interventistica attraverso l'embolizzazione percutanea del vaso lesionato e i risultati sono buoni con un basso rischio di mortalità. In alcuni rari casi il trattamento può essere chirurgico [4]. Gli Autori presentano un caso di ERA in un paziente che assumeva terapia anticoagulante e doppia antiaggregante piastrinica dopo un intervento di artroprotesi d'anca.

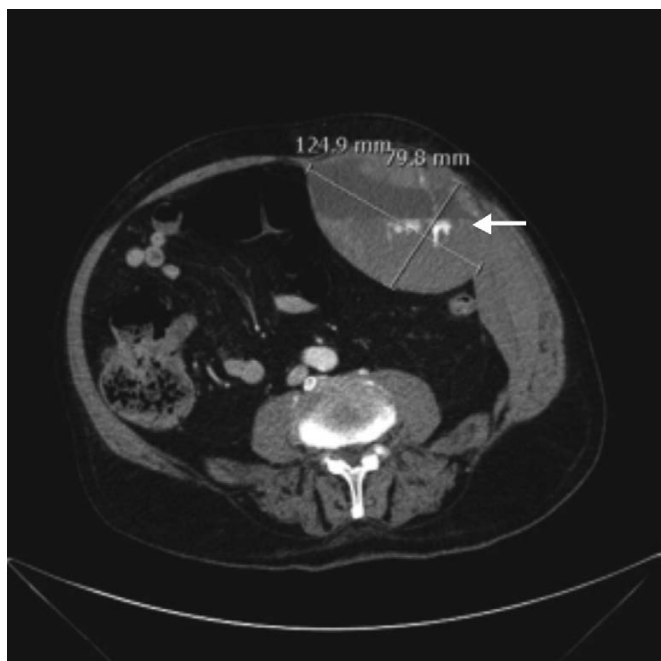
## CASO CLINICO

Uomo di 71 anni, altezza 168 cm, peso 74 kg, indice di massa corporea 26.2 Kg/m<sup>2</sup>, ricoverato in Unità Operativa di riabilitazione specialistica in sesta giornata post-operatoria dopo aver effettuato un intervento di artroprotesi d'anca per frattura del collo del femore.

In anamnesi recente angioplastica coronarica con impianto di stent medicato e sostituzione valvolare mitralica con protesi meccanica e singolo bypass aorto-coronarico. Affetto da fibrillazione atriale permanente e ipertensione arteriosa, in trattamento con warfarin ed enoxaparina 6000 U.I. x 2, in attesa di sospendere l'enoxaparina una volta stabilizzato l'international normalized ratio (INR), clopidogrel 75 mg e acido acetilsalicilico 100 mg. Pressione arteriosa 130/80 mm Hg, frequenza cardiaca 76/min, frequenza respiratoria 21/min, SO<sub>2</sub> 97%, apirettico. Elettrocardiogramma con ritmo sinusale senza segni d'ischemia. Paziente stabile emodinamicamente. Alvo chiuso alle feci da 48 ore. Esami ematochimici nella norma tranne INR 1.85.

Il giorno successivo al ricovero il paziente lamentava tosse e importante dolore addominale. Obiettivamente presenza di chiazze cianotiche ed ecchimotiche periombelicali e ai quadranti inferiori dell'addome (segno di Cullen). Dolenzia alla palpazione anche superficiale dell'addome in regione periombelicale e in ipogastrio. Presenza di massa dura in regione periombelicale maggiore a sx. lungo il decorso del muscolo retto e segno di Carnett positivo. L'addome nei fianchi e in fossa iliaca bilaterale era trattabile, all'ascoltazione scarsi borborigmi e alvo chiuso alle feci. Veniva sottoposto a radiografia dell'addome che non evidenziava livelli idroaerei e ad esame ecografico che ha mostrato la presenza di un ERA per cui veniva sottoposto urgentemente a TC con mezzo di contrasto (mdc) da cui risultava voluminoso ematoma del muscolo retto addominale di sx. con diametri assiali di 12x8x15 cm ed estensione longitudinale di 25 cm, caratterizzato da livello liquido-corpulato con componente declive iperdensa (Fig. 1).





**Figura 1. TC con mezzo di contrasto: esame diagnostico per sanguinamento in atto. Il mezzo di contrasto stravasato si stratifica all'interno dell'ematoma (freccia)**

In fase contrastografica arteriosa si osservava qualche puntiforme focolaio periferico di stravasato di mezzo di contrasto, più evidente in fase tardiva ove il mezzo di contrasto stravasato si stratificava anche all'interno dell'ematoma. La ricostruzione angiografica TC dimostrava inoltre che l'arteria epigastrica inferiore di sinistra era la probabile responsabile dell'emorragia. L'angiografia in seguito eseguita evidenziava plurime petecchie emorragiche rifornite da rami dell'arteria epigastrica inferiore. Con microcatetere in sede si è proceduto all'embolizzazione del vaso mediante miscela di colla chirurgica (Glubran 2) e Lipiodol ottenendo l'occlusione dell'arteria a valle fino ai rami più distali (fig. 2).

Dopo l'embolizzazione i parametri emodinamici rimanevano stabili e la sintomatologia di tensione addominale è progressivamente regredita. Nel postoperatorio veniva sospeso solo il warfarin, ripreso poi in 6° giornata. La TC con mezzo di contrasto eseguita per controllo a 13 giorni di distanza dimostrava l'assenza di sanguinamento attivo, l'ematoma si presentava diversamente apparendo più disomogeneo per coaguli interni, con scomparsa del livello fluido-corpuscolato. Nel post-operatorio venivano somministrate 4 unità di emazie concentrate e il paziente era dimesso in 22° giornata in buone condizioni generali.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'ERA può essere secondario a trauma diretto o insorgere spontaneamente ed è dovuto all'accumulo di sangue tra le fasce anteriore e posteriore del muscolo retto addominale. Sopra l'ombelico il muscolo è racchiuso dalle spesse aponeurosi del muscolo obliquo esterno, obliquo interno e trasverso mentre sotto la linea arcuata (circa 5 cm sotto l'ombelico), le aponeurosi provvedono alla formazione di un solo foglietto anteriore, mentre il versante posteriore dei muscoli è separato dalla cavi-



**Figura 2. Risultato diagnostico di procedura di embolizzazione dell'arteria epigastrica inferiore: l'arteria è occlusa distalmente da miscela di colla chirurgica e Lipiodol (freccia)**

tà addominale soltanto dalla fascia trasversalis e dal peritoneo parietale. Questo permette grossi movimenti della parte bassa del muscolo ma è anche un'area di debolezza che predispone alla rottura dei rami dell'arteria epigastrica inferiore all'interno del muscolo [1]. L'arteria epigastrica inferiore nasce dal contorno supero-mediale dell'arteria iliaca esterna e si dirige verticalmente in avanti, in alto e medialmente penetrando nella guaina del muscolo retto. Nel suo tragitto nella parte bassa dell'addome è più laterale e superficiale, non essendosi ancora posizionata dietro il muscolo retto. Fornisce rami al muscolo terminando a livello dell'ombelico nel reticolo di anastomosi con l'epigastrica superiore, ramo mediale di divisione terminale della mammaria interna.

Sempre più numerosi sono i pazienti che assumono farmaci anticoagulanti, a volte in associazione a uno o due antiaggreganti piastrinici aumentando così il rischio di sanguinamento [1, 2, 5, 6]. Numerosi sono i casi descritti di ERA dopo puntura sottocutanea di EBPM per puntura diretta dei rami dell'arteria epigastrica inferiore soprattutto quando la puntura è eseguita nella zona ipogastrica, dove l'arteria decorre più laterale e non si è ancora posizionata sotto il muscolo retto. Questo avviene soprattutto nelle donne e nei pazienti magri con scarso tessuto sottocutaneo. Per diminuire il rischio di puntura accidentale è preferibile, soprattutto quando l'iniezione sottocutanea non è eseguita da personale sanitario, eseguirla nel muscolo deltoide [7]. È stato descritto anche un caso di ERA a seguito d'iniezione d'insulina. Altre possibili cause possono essere un violento colpo di tosse o starnuto, una forzata defecazione, energiche torsioni del dorso o manovre di Valsalva [5,8]. Sono stati inoltre documentati casi isolati di ERA durante un test da sforzo, la gravidanza e la dialisi peritoneale. In altri casi l'ERA insorge come complicanza di malattie sistemiche come l'emofilia, la leucemia, le collagenopatie, nella cirrosi epatica e un caso è stato riportato in un paziente affetto da sindrome di Klippel-Trenaunay, forse per la rottura di ectasiche anastomosi artero-venose.

L'ERA è spesso monolaterale ma è stato descritto un caso bilaterale, è localizzato nella parte bassa dell'addome ed è la più comune causa di patologia non neoplastica di questa regione [9]. L'incidenza è di 1.2-1.5 casi/anno nei pazienti sottoposti a esame ecografico per dolore addominale acuto ma si prevede un aumento dei casi per l'uso più diffuso di farmaci anticoagulanti in associazione agli antiaggreganti piastrinici. Più frequente nella 6° e 7° decade e nelle donne, per una minore massa muscolare e una maggiore flaccidità della parete addominale in seguito alla gravidanza, nei pazienti con CICr bassa, raro nei bambini [3,5].

L'ERA è la più comune causa di patologia non neoplastica della regione e la diagnosi differenziale deve essere fatta soprattutto con l'appendicite, l'ostruzione urinaria, la colecistite, l'infarto intestinale, il volvolo intestinale, strangolamento erniario, calcolosi renale o coledoco, la rottura o la dissezione di un aneurisma dell'aorta addominale, la torsione di cisti ovarica e la gravidanza [10]. Il sintomo principale è il dolore a volte molto severo. In alcuni pazienti è presente inoltre tachicardia, anoressia, nausea o vomito. Il paziente può andare incontro a shock emorragico quando l'ematoma si complica con una perforazione intraperitoneale. Nella maggior parte dei casi può verificarsi solo un modesto calo del valore di emoglobina. All'esame obiettivo è presente una massa palpabile lungo il retto addominale che non oltrepassa la linea arcuata. Con il paziente in posizione supina facendo sollevare la testa dal cuscino, mettendo così in tensione i muscoli addominali, in caso di massa intramuscolare il dolore s'intensificherà e la tumefazione sarà più fissa ma ancora palpabile (segno di Carnett positivo); viceversa, in caso di tumefazione intraddominale, la tensione dei muscoli ne renderà più difficile, se non impossibile, la palpazione (segno di Fothergill). Tra i segni tardivi (dopo 2-3 giorni) c'è la comparsa di chiazze cianotiche ed ecchimotiche cutanee periombelicali (segno di Cullen) o ai fianchi (segno di Grey-Turner).

L'esame clinico non è sufficiente per porre una corretta diagnosi ed è necessario eseguire una radiografia dell'addome per escludere la presenza di segni di occlusione intestinale, un'ecografia dell'addome e spesso un approfondimento con TC con mezzo di contrasto. La tecnica ultrasonografica può essere indicata nei pazienti che non presentano segni emodinamici di sanguinamento e rappresenta uno strumento utile per diagnosticare la lesione della parete muscolare. È un esame non-invasivo, di facile accessibilità, di basso costo, tuttavia dipendente dall'operatore che se inesperto può fallire la diagnosi. Soprattutto l'ecografia è limitata dal punto di vista diagnostico non consentendo di differenziare gli ematomi dagli ascessi, né di dimostrare all'interno dell'ematoma sanguinamenti attivi che richiedono un trattamento immediato perché dotati di potenziale clinico evolutivo [10].

La TC rappresenta l'esame "gold standard" per la diagnosi di ERA: oltre a consentire l'esclusione di altre patologie addominali in possibile diagnosi differenziale clinica, permette la valutazione accurata delle dimensioni e dell'estensione dell'ERA e dimostra l'eventuale sanguinamento attivo all'interno dell'ematoma [5]. In particolare, la presenza di livello fluido-corpuscoletto a componente declive iperdensa, caratteristica riscontrata nel caso presentato, è tipica degli ematomi molto recenti osservati in pazienti coagulati. Le ulteriori informazioni fornite dalle fasi contrastografiche TC consistono nella dimostrazione dell'entità dello stravasato di mdc, della sede e numero di focolai emorragici che, nel caso di pazienti scoagulati, sono di solito piccoli e multipli [4]. Inoltre, come per

altri distretti corporei, la fase contrastografica arteriosa aiuta a identificare l'arteria lesa, velocizzando i tempi angiografici del cateterismo selettivo, obbligatorio per procedere all'embolizzazione del vaso [4,11]. È stata proposta in base all'esame TC una classificazione dell'ERA in tre tipi: 1°) L'ematoma è intramuscolare, unilaterale e non disseca i piani fasciali. 2°) L'ematoma è intramuscolare, mono o bilaterale: non c'è evidenza di emorragia intraperitoneale ma il sangue si dispone anche tra il muscolo e la fascia trasversalis, segno di probabile disturbo della coagulazione. Si presenta disomogeneo con componente cellulare declive ad alta densità (circa 85 unità di Hounsfield). 3°) L'ematoma può anche non visualizzarsi, un versamento ematico è presente tra la fascia trasversalis e il muscolo, nel peritoneo e nello spazio peri-vescicale [12].

Negli ERA di I tipo il trattamento di scelta è conservativo, l'ematoma tende ad autolimitarsi andando incontro a un tamponamento tra la guaina del muscolo e l'inserzione tendinea del muscolo retto. Bisogna valutare se è necessario sospendere i farmaci anticoagulanti, la cui sospensione in alcuni pazienti può predisporre a un aumento del rischio di trombosi. È fondamentale un attento monitoraggio delle condizioni cliniche del paziente e dell'evoluzione dell'ematoma per evitare il rischio d'infezione. A volte si rende necessario la somministrazione di liquidi, trasfusioni di emazie concentrate e/o plasma, più frequente è l'uso di farmaci analgesici per il controllo del dolore. Negli ERA di II tipo il sanguinamento attivo all'interno dell'ematoma è quasi sempre sostenuto da lesioni di piccoli rami dell'arteria epigastrica inferiore. In questi casi, l'embolizzazione percutanea rappresenta a oggi il trattamento di scelta. Qualunque sia il materiale embolizzante scelto (particelle emostatiche riassorbibili, colla, microspirali), è importante che l'occlusione comprenda il tratto di vaso a monte e a valle della lesione e che siano valutati con cateterismo selettivo anche i vasi possibilmente implicati nella rete di collaterali di rifornimento dell'ematoma. Con queste precauzioni, l'embolizzazione percutanea si è dimostrata in grado di arrestare l'emorragia nel 100% dei casi [4]. L'evoluzione descritta dell'ematoma presentato a 12 giorni di distanza dalla procedura di embolizzazione, quando è apparso disomogeneo e privo di livello di separazione fluido-corpuscoletto, è del tutto coerente con quanto osservato negli ematomi subacuti di parete trattati con successo in pazienti scoagulati.

L'indicazione all'intervento chirurgico si pone in caso di fallimento della procedura endovascolare, quando l'ERA si è rotto in peritoneo (ERA di III tipo) o quando è causa di sindrome compartimentale acuta con aumento della pressione addominale (> 25 cm H<sub>2</sub>O) e disfunzione multiorgano. La rottura intraperitoneale è a maggior rischio di decesso (50%) nei confronti dei pazienti trattati in modo conservativo [4,13]. Nei casi di sanguinamento maggiore può essere necessario neutralizzare l'effetto dell'anticoagulante. Per i NAO oggi abbiamo a disposizione solo l'antidoto del dabigatran (idarucizumab) da utilizzarsi solo in caso di sanguinamento potenzialmente fatale o non controllato con emostasi locale, negli interventi chirurgici di emergenza e nelle procedure urgenti da eseguirsi entro 12 ore dall'ultima somministrazione del farmaco. L'antidoto degli inibitori del fattore X° attivato (rivaroxaban, apixaban e edoxaban) non è ancora disponibile [14,15]. In pochi casi può essere necessario procedere allo svuotamento dell'ERA, soprattutto quando va incontro a infezione, intervento che è eseguito in anestesia generale o attraverso una piccola incisione in anestesia locale [5,10].

## CONCLUSIONI

La diagnosi di ERA deve essere sospettata nei pazienti che accusano dolore addominale acuto e presentano una massa addominale nei quadranti inferiori dell'addome ai lati della linea mediana, soprattutto se anziani e in terapia anticoagulante. È necessaria una rapida diagnosi mediante esame clinico, ecografia e TC dell'addome e della pelvi. Il trattamento è spesso conservativo ma in presenza di un sanguinamento attivo dimostrato dalla TC all'interno dell'ERA, è indicato procedere ad embolizzazione percutanea dei rami sanguinanti al fine di assicurare la stabilità emodinamica ed evitare il rischio di rottura dell'ERA. Questo trattamento, scarsamente invasivo in rapporto alla chirurgia, consente il mantenimento della terapia anticoagulante in pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

Quando l'ematoma si è rotto in peritoneo e il paziente manifesta segni d'instabilità emodinamica, è necessario eseguire una laparotomia d'urgenza.

## BIBLIOGRAFIA

- Denard PJ, Fetter JC, Zacharski LR. Rectus sheath hematoma complicating low-molecular weight heparin therapy. *Int J Lab Hematol* 2007; 29:190-4.
- Stillman K, Kellar J. Rectus sheath hematoma: an unfortunate consequence of novel anticoagulants. *West J Emerg Med* 2015; 16:420-1.
- Mendoza MF, Diez AM, Villeta R, et al. Spontaneous haematoma of the anterior rectus abdominis muscle. *Cir Esp* 2016; 94:294-9.
- Rimola J, Perendreu J, Falcó, et al. Percutaneous arterial embolization in the management of rectus sheath hematoma. *AJR* 2007; 188:497-502.
- Cherry WB, Mueller PS. Rectus sheath hematoma: review of 126 cases at a single institution. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:105-10.
- Dewilde W, Oirbans T, Verhengt F, et al. The Woest Trial. *The Lancet*. Doi:10.1016/S0140-6736(12)62177-1.
- Kayrak M, Bacaksiz A, Yazici M. Is enoxaparin injection from the abdominal wall safe in elderly people. *Can Fam Physician* 2008; 54:1246-8.
- Patel S, Thyagarajan B, Lalani I. Spontaneous rectus sheath haematoma secondary to severe coughing in a patient with no other precipitating factors. *BMJ Case Rep*. doi:10.1136/bcr-2016-214362.
- Yamada Y, Ogawa K, Shiomi E, et al. Images in cardiovascular medicine. Bilateral rectus sheath hematoma developing during anticoagulant therapy. *Circulation* 2010; 121:1778-9.
- Klinger PJ, Wetscher G, Glaser K, et al. The use of ultrasound to differentiate rectus sheath hematoma from other acute abdominal disorders. *Surg Endosc* 1999; 13:1129-34.
- Yoon H.C., Lee D.H., Soon Y.Y. et al. A case of rectus sheath hematoma due to Foley catheterization after acute urinary retention. *Am J Em Med*. doi:10.1016/j.ajem.2011.03.020.
- Berná JD, Zuazu I, Madrigal M, et al. Conservative treatment of large rectus sheath hematoma in patients undergoing anticoagulant therapy. *Abdom Imaging* 2000; 25:230-4.
- Osinbowale O, Bartholomew JR. Rectus sheath hematoma. *Vascular Medicine* 2008; 13:275-9.
- Levy JH, Ageno W, Chan NC, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14:623-7.
- Aktas H, Inci S, Dogan P, Izgu I. Spontaneous rectus sheath hematoma in a patient treated with apixaban. *Intractable Rare Dis Res* 2016; 5:47-9.

# Valutazione degli outcomes dopo protesi di primo impianto di anca e ginocchio: quale ruolo ha la salute psicologica del paziente?

## *Optimal improvement in function after total hip and knee replacement: how deep do you know your patient's mind?*

GIUSEPPE SOLARINO\*, GIOVANNI VICENTI, ANTONELLA ABATE, FRANCESCO RIFINO, BIAGIO MORETTI

\* Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico di Bari

Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Bari, Cliniche Ortopediche Policlinico di Bari

### ABSTRACT

La patologia degenerativa artrosica di anca e ginocchio determina dolore ed impotenza funzionale progressivamente ingravescenti. In seguito a fallimento dei trattamenti conservativi, la sostituzione protesica articolare rappresenta una valida opzione terapeutica. Le aspettative del paziente riguardo a tale tipo di chirurgia sono molto elevate e, qualora queste non vengano raggiunte, il risultato ottenuto non potrà essere considerato ottimale. Negli ultimi anni si è molto indagato rispetto alla componente psicologica e sociale del paziente sottoposto a chirurgia protesica elettiva di anca e di ginocchio, fondamentalmente al fine di comprendere i fattori capaci di inficiare i risultati finali e dunque limitarli contribuendo a migliorare gli outcomes. Abbiamo condotto uno studio pro-

spettico su un totale di 280 pazienti affetti da patologia degenerativa a carico di anca e ginocchio e sottoposti a chirurgia protesica. Abbiamo poi estrapolato e rielaborato i dati ottenuti, considerando un gruppo di pazienti di età superiore ai 65 anni, per un totale di 245 soggetti, di cui preovvederemo ad illustrare i risultati. All'ingresso sono stati valutati l'Harris Hip Score (HHS) e il Knee Society Score (KSS); abbiamo quindi somministrato una serie di test volti a valutare l'aspetto sociale e psicologico del paziente: SF-36, Mini-Mental Status Examination (MMSE), Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R), Coping Orientation to Problems Experienced (BRIEF-COPE), Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS). I pazienti sono stati valutati ad un successivo follow-up clinico e radiografico a 1 mese, 3 mesi e 6 mesi.

L'HHS ed il KSS hanno mostrato una correlazione lineare con i dati ottenuti dai test SCL-90 e MMSE. Nessuna delle variabili considerate è risultata capace di influenzare i valori post-operatori di HHS e KSS; tuttavia l'entità dell'incremento di queste ultime è risultato correlato dai valori ottenuti dalla SCL-90-R, scala VAS, scolarità e MMSE.

I fattori psicologici e le condizioni mentali del paziente possono influenzare l'outcome ed il grado di soddisfazione del paziente sottoposto a chirurgia protesica di anca e ginocchio. Strategie capaci di identificare e intervenire in tali ambiti devono essere messe in atto al fine di migliorare i risultati connessi alla procedura.

**Keywords:** Artroprotesi di ginocchio, artroprotesi di anca, outcomes, fattori psicologici, complicanze

### INTRODUZIONE

La sostituzione protesica di anca e ginocchio rappresenta ormai una procedura validata in quadri di osteoartrosi refrattari a trattamento conservativo<sup>1</sup>.

Il numero di pazienti sottoposti a tale tipo di chirurgia appare in continuo aumento; ciò risulta non soltanto correlato all'incremento dell'età media della popolazione ma anche alle aspettative relative alla qualità di vita nel paziente anziano. Con tali presupposti si comprende come mai la sostituzione protesica totale di anca e ginocchio sia una delle procedure più ampiamente praticate in tutti i continenti<sup>2-4</sup>.

Gli obiettivi di tale chirurgia sono la risoluzione della sintomatologia dolorosa e il recupero della funzione, con conseguente miglioramento della qualità di vita. Tuttavia, alcuni pazienti, continuano a lamentare dolore di grado moderato-severo che persiste anche a distanza di tempo dall'immediato post-operatorio, in assenza peraltro di segni patologici clinici e radiografici<sup>5-7</sup>. Tutto questo contribuisce ad esacerbare la

diversa percezione del paziente e del chirurgo rispetto al risultato finale; il chirurgo tende infatti a sottovalutare il vissuto riferito dal paziente non riscontrando un'obiettività clinica e strumentale dirimente rispetto ad una problematica connessa con la procedura.

Tutto questo deriva, a nostro avviso nella maggior parte dei casi, dalla mancanza di dialogo attivo tra medico e paziente a partire dal primo incontro in cui il processo decisionale è spesso prerogativa del solo operatore e non scelta consapevole ed informata del paziente. Il medico spesso manca di un approccio empatico che gli consenta di comprendere lo stato emotivo del suo paziente e dunque di riconoscere se egli si trovi in una condizione psicologica e sociale tali da poter comprendere a pieno le problematiche eventualmente connesse alla procedura e ridimensionare eventuali aspettative eccessive. Il paziente va "selezionato" e se non idoneo ad una chirurgia che richiede una componente psicologica soggettiva e di collaborazione importante, preparato in modo che possa giungere all'intervento in maniera consapevole e motivate.



Fattori psicologici quali salute mentale, stati ansioso-depressivi, aspettative del paziente risultano capaci di influenzare gli outcomes in chirurgia protesica<sup>8</sup>. Lo stato emotivo e la modalità di elaborazione del dolore fisico e mentale rappresentano i principali predittori di dolore residuo persistente a seguito di chirurgia protesica di anca e ginocchio<sup>9-12</sup>.

I pazienti affetti da malattie "croniche", come ad esempio fasi avanzate di osteoartrosi, mostrano una maggiore prevalenza di sintomi psicologici capaci di influenzare motivazione, energia, capacità di affrontare la malattia e aderenza a protocolli riabilitativi post-operatori<sup>13</sup>.

Vissers et al. hanno evidenziato come pazienti con punteggi pre-operatori bassi rispetto alle condizioni complessivamente definite come di salute mentale e psicologica mostravano più alti livelli di insoddisfazione dopo protesi totale di ginocchio<sup>14</sup>.

Nel nostro studio abbiamo valutato i pazienti candidati ad intervento di sostituzione protesica di anca e ginocchio in fase pre-operatoria (da 1 a 3 mesi prima dell'intervento) e, successivamente, 6 mesi dopo l'intervento. Abbiamo quindi indagato la presenza di stati ansioso-depressivi in fase pre-operatoria e la relazione tra tali condizioni, fattori psicologico-sociali e risultati funzionali nel post-operatorio.

## MATERIALI E METODI

Abbiamo condotto uno studio prospettico presso la nostra Clinica Unversitaria- Policlinico di Bari, nel periodo compreso tra Aprile 2011 e Novembre 2014, per un totale di 245 pazienti affetti da osteoartrosi di anca o ginocchio di età superiore ai 65 anni. Abbiamo ottenuto l'approvazione del nostro Comitato Etico e acquisito il consenso informato scritto da parte dei pazienti inclusi nello studio. I criteri di inclusione prevedevano età compresa tra 65 e 75 anni, capaci di fornire consenso scritto dopo adeguata informazione; pazienti con accertate comorbidità psichiatrica e/o neurologica sono stati esclusi dal campione. Pazienti affetti da più di due patologie sistemiche ovvero revisioni di impianto pre-esistente sono stati parimenti esclusi.

Ai pazienti è stato proposto di partecipare allo studio in fase pre-operatoria, entro 1-3 mesi dall'intervento, generalmente al loro primo accesso per gli accertamenti pre-operatori. In presenza di elegibilità del paziente ed acquisizione del consenso informato, un medico in formazione specialistica eseguiva una valutazione obiettiva quantificata nelle scale HHS e KSS; uno psicologo con esperienza somministrava poi i test psicologici utili ai fini dello studio.

## PARAMETRI DI MISURAZIONE

### *Dolore e funzione*

Le scale Harris Hip Score (HHS) e Knee Society Score (KSS) sono state utilizzate per quantificare dolore e limitazione funzionale. La scala HHS è stata sviluppata per valutare i risultati funzionali a seguito di chirurgia protesica dell'anca ed intende valutare i diversi gradi di disabilità e dunque le opzioni terapeutiche presenti in caso di patologia degenerativa dell'anca. Essa è comprensiva di valutazione del dolore, funzione, deformità, ampiezza di movimento. Consiste di 10 quesiti per un punteggio massimo di 100.

La scala KSS è comprensiva di due punteggi ottenuti ri-

spettivamente dalla Knee Score e la Function Score. La prima valuta dolore, ampiezza di movimento, stabilità; la seconda valuta invece la deambulazione su superfici inclinate, la capacità di salire e scendere le scale. Il punteggio massimo (100 punti) si ha in presenza di un ginocchio ben allineato in assenza di dolore (knee score) e dalla possibilità di deambulare e salire/scendere le scale senza note patologiche e senza limitazioni funzionali (function score).

### *Fattori socio-dermografici:*

La valutazione ha compreso la raccolta di informazioni riguardanti età, livello di istruzione, residenza, stato civile e nucleo familiare, professione.

### *MMSE:*

Il *Mini-Mental Status Examination* permette di valutare rapidamente e in maniera semplice la funzione cognitiva riguardo alla capacità del paziente di orientarsi, livello di attenzione, capacità di calcolo, linguaggio e abilità motoria. Ogni sezione del test comprende una serie di domande e comandi ed il soggetto riceve un punto per ogni risposta corretta. Il punteggio massimo è di 30; quando inferiore a 20 si parla di deficit cognitivo.

### *SCL-90:*

La Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R) è un test psicométrico capace di valutare una serie di problematiche psicologiche e di riconoscere sintomi patologici (1). Consiste di 90 domande per un totale di 12-15 minuti di durata, comprensiva di 9 ambiti che indagano su sintomi specifici e 3 ambiti generici.

### *BRIEF-COPE:*

La Brief COPE (Carver, 1997) è un questionario autogestito dal paziente tramite il quale è possibile estrapolare la disposizione di un soggetto rispetto a determinate situazioni. Esso consiste di 14 ambiti; nel nostro studio abbiamo considerato solo l'ambito relativo al support sociale e religioso.

### *APAIS:*

La scala APAIS (Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale APAIS<sup>15</sup>) è stata introdotta nel 1996; consiste in un questionario composto da 6 ambiti, tra cui viene anche analizzata l'entità dell'ansia e la necessità di ricevere informazioni. Il punteggio assegnato dal paziente a ciascun ambito varia tra 1 e 5.

### *SF-36:*

La SF-36 è un questionario generico, completo e semplice da somministrare. Ad oggi rappresenta il presidio maggiormente utilizzato in diverse branche della Medicina per indagare il benessere mentale e fisico del paziente dal suo personale punto di vista. Consiste di 36 quesiti; è estremamente pratico, ripetibile e fornisce parametri validi rispetto alla salute mentale e fisica del paziente.

## PROCEDURE

Ai pazienti in attesa di un intervento di protesi di anca o ginocchio afferenti alla nostra Unità Operativa è stato proposto di partecipare allo studio. Dopo aver fornito adeguata informazione riguardo alla natura ed alle modalità dello studio,

VARIABILI	
SCOLARITA'	38% ELEMENTARE/NESSUNA 41% MEDIA 21% SUPERIORE/ALTRO
Sc90som	52.6±21.9
Scl90dep	50.7±20.1
Scl90anz	45.7±18.0
Vas	51.5±31.0
Apainsax	9.1±4.3
Bcopesoc	7.9±5.1
Bcoperel	4.4±1.9
Sf36sg	58.9±20.3
Mmsec	27.9±2.3

	PRE-OPERATORIO	POST-OPERATORIO
HARRIS HIP SCORE (HHS)	36.5 ± 1.0	82.8 ± 5.2
KNEE SOCIETY SCORE (KSS)	49.0 ± 1.0	82.9 ± 7.9

previa acquisizione del consenso informato, si procedeva alla valutazione psicologica pre-operatoria (entro 1-3 mesi dalla data dell'intervento). L'esame clinico e radiografico veniva programmato in pre e post-operatorio (1, 3 e 6 mesi).

L'intervento chirurgico veniva eseguito da 1 tra 4 chirurghi esperti, in 180 pazienti in anestesia spinale, nei rimanenti casi (65) in anestesia generale. Tutti i pazienti hanno ricevuto la stessa terapia antalgica nel post-operatorio. Tutti i chirurghi hanno utilizzato la stessa via d'accesso chirurgica (via laterale diretta per l'anca ed accesso paratuleo mediale per il ginocchio).

La profilassi perioperatoria è stata praticata con Cefazolina con protocollo short ed eparina a basso peso molecolare per la prevenzione della trombosi venosa profonda. In tutti i casi è stato posizionato un drenaggio in aspirazione, rimosso a 24 ore dall'intervento. Dopo l'esecuzione degli rx nel post-operatorio tutti i pazienti sono stati avviati allo stesso protocollo di fisioterapia per le successive 3 settimane.

## STATISTICA

L'analisi dei dati è stata effettuata utilizzando modelli di regressione lineare per determinare:

- L'associazione tra variabili socio-demografiche, MMSE, SCL-90, BRIEF-COPE, APAIS, SF-36 e HHS/KSS prima della chirurgia.
- L'associazione tra variabili socio-demografiche, MMSE, SCL-90, BRIEF-COPE, APAIS, SF-36 e HHS/KSS dopo la chirurgia.

Abbiamo utilizzato il software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versione 19.0 (Chicago, IL) per condurre l'analisi.

## RISULTATI

Nel periodo compreso tra Aprile 2011 e Novembre 2014, hanno afferto alla nostra Struttura 412 pazienti candidati a

chirurgia protesica di anca e ginocchio. Tutti i pazienti rispettavano i criteri di inclusione del nostro Studio; soltanto 280 pazienti hanno accettato di partecipare allo Studio e sono stati invitati a rispondere al questionario in fase pre-operatoria; di questi pazienti, 245 avevano un'età compresa tra i 65 ed i 75 anni. Nessun paziente è stato perso nel follow-up. (Tabella 1)

Prima dell'intervento i valori dell' HHS erano compresi tra 36.5 ± 1.0; quelli della KSS tra 49.0 ± 1.0. Dopo la chirurgia, i valori dell' HHS risultavano tra 82.8 ± 5.2; quelli della KSS tra 82.9 ± 7.9. Tutti i pazienti hanno evidentemente mostrato un miglioramento clinico nel post-operatorio (Tabella 2).

I valori della HHS e KSS in pre-operatorio hanno mostrato una correlazione lineare con la sc90som ( $r^2 = 0.13$ ;  $F = 5.26$ ;  $p = 0.03$ ), con la scl90dep ( $r^2 = 0.12$ ;  $F = 4.54$ ;  $F = 0.04$ ) e con la mmsec ( $r^2 = 0.16$ ;  $F = 7.7$ ;  $p = 0.009$ ).

Nessuna delle variabili considerate ha influenzato i valori ottenuti alla HHS e alla KSS nel post-operatorio; tuttavia l'entità dell'incremento degli score funzionali è risultato influenzato dalla sc90som (coef = 0.32;  $t = 2.46$ ;  $p = 0.026$ ), dalla scala vas (coef = -0.15,  $t = 2.57$ ,  $p = 0.021$ ), dal grado di scolarizzazione (coef = 1.8;  $t = 2.93$ ;  $p = 0.01$ ) e dal MMSE (coef = 1.94,  $t = 3.28$ ;  $p = 0.005$ ).

Le strategie di Coping non hanno mostrato alcuna correlazione con l'entità del miglioramento nel post-operatorio.

## DISCUSSIONE

Sintomi quali ansia e depressione sono tipicamente associati a pazienti affetti da osteoartrosi severa. La percezione dello stato di salute complessivo da parte di questa tipologia di pazienti (SF-36) non risulta correlata a fattori psicologici; ciò potrebbe derivare tuttavia dal fatto che il questionario SF-36 è indicativo di aspetti generici relativi alla salute mentale del paziente e non indaga aspetti altamente specifici e correlati al disagio dettato da tale condizione patologica (in particolare ansia e depressione)<sup>8</sup>.

Nel nostro Studio abbiamo riscontrato che fattori psicologici (som SCL-90), stato mentale, VAS e scolarizzazione presentavano una correlazione con il grado di ripresa funzionale in seguito a protesizzazione di anca e ginocchio. Ciò permette di asserire che i fattori psicologici hanno un ruolo nell'outcome dopo protesi di anca e ginocchio<sup>8</sup>. Tali condizioni possono, dunque, inficiare i programmi di riabilitazione post-operatoria e compromettere la percezione di benessere da parte del paziente<sup>16,17</sup>.

I disordini psicosomatici possono essere considerati una condizione cronicizzante, capace di influenzare l'intensità del dolore e della limitazione funzionale. I sistemi fisiologici di modulazione del dolore possono risentire di una condizione di somatizzazione cronica di un disagio psicologico<sup>18</sup>. La somatizzazione del dolore può inoltre determinare lunghi periodi di inattività e promuovere l'instaurarsi di altre condizioni patologiche quali obesità e diabete<sup>19</sup>.

Alcune ricerche evidenziano che circa il 50% dei soggetti affetti da dolore post-operatorio a 6 mesi dalla chirurgia protesica di ginocchio possono sviluppare una condizione di dolore cronico<sup>20-22</sup>. Tale condizione potrà difficilmente essere gestita in maniera efficace con terapie farmacologiche e approcci psicologici<sup>23-25</sup>. Ciò determinerà quindi una tendenza progressiva a vita sedentaria e isolamento sociale<sup>26,27</sup>.

Nell'ambito di alcune teorie psicologiche ad orientamento cognitivo comportamentale, il concetto di coping ha assunto un ruolo di rilievo; in tale ambito tale approccio può influenzare il risultato finale, migliorando la predisposizione psicologica e l'approccio mentale del paziente alla chirurgia<sup>28</sup>; nel nostro studio tuttavia non appaiono evidenti correlazioni tra il coping e i risultati funzionali a seguito di intervento chirurgico.

Tuttavia, riconoscere in fase pre-operatoria i pazienti a rischio di risultati sfavorevoli in fase post-operatoria attribuibili ad un disagio prevalentemente di tipo psicologico può contribuire a mettere in atto approcci adeguati al fine di ridurre la loro sofferenza e l'incidenza di dolore e disabilità cronica. Percorsi di tutoraggio psicologico possono essere messi in atto prima e dopo la chirurgia; in alcuni casi lo stesso intervento può essere rimandato fino al raggiungimento di una condizione mentale che renda il soggetto partecipe del percorso chirurgico e del successivo processo riabilitativo.

Il paziente deve essere reso partecipe del percorso intrapreso: alla consapevolezza della scelta chirurgica deve corrispondere la volontà e la possibilità di partecipazione al percorso successivo di riabilitazione. Ogni paziente potrà contribuire in maniera differente a tale percorso, in particolare soggetti con MMSE inferiori alla norma ovvero affetti da sintomi di ansia e depressione necessitano di approcci dedicati al fine di ottenere risultati soddisfacenti. Nel nostro studio il livello di scolarità ha mostrato una correlazione con l'entità del miglioramento clinico in fase post-operatoria. Papakostiodu et al non hanno evidenziato risultati analoghi ai nostri<sup>29</sup>. Sebbene non siano stati condotti studi di comparazione rispetto a tale tematica, i dati disponibili suggeriscono che una migliore comprensione da parte dei pazienti tramite tecniche comportamentali e cognitive, migliora la loro collaborazione in fase post-operatoria riducendo la paura del dolore connessa alla mobilizzazione<sup>30,31</sup>.

Seppure esistano degli interventi psicosociali sotto forma di progetti educazionali mirati ai pazienti affetti da osteoartrite severa che decidano di sottoporsi a chirurgia protesica, essi mancano di un processo di selezione e di identificazione di soggetti a rischio di dolore cronico e disabilità. Per questo motivo, anche qualora tali percorsi vengano applicati, i risultati appaiono ad oggi ancora modesti<sup>32</sup>.

Sintomi depressivi possono contribuire a risultati deludenti a seguito di protesizzazione di ginocchio principalmente rispetto a risoluzione del dolore, ripresa funzionale e qualità di vita<sup>23,33</sup>; Sullivan et al tuttavia hanno ridimensionato il ruolo dei disturbi depressivi, riconoscendoli come solo in parte responsabili di outcomes sfavorevoli dopo chirurgia protesica<sup>34</sup>.

Nel nostro studio non abbiamo rilevato una correlazione diretta tra risultati funzionali nel post-operatorio e sintomi depressivi e di ansia in fase pre-operatoria; tuttavia questi ultimi hanno mostrato una correlazione lineare con l'entità del miglioramento in fase post-operatoria. La maggior parte degli studi ad oggi disponibili riguardo alla persistenza della sin-

omatologia dolorosa in fase post-operatoria è limitata a pochi mesi; riteniamo che un periodo valido di follow up debba ricoprire un lasso temporale di almeno 2 anni avendo sintomi quali ansia e depressione lunga latenza e lenta possibilità di risoluzione.

Sepucha et al hanno affermato che l'informazione del paziente da parte del medico riguardo gli aspetti patologici dell'osteoartrosi e la modalità chirurgica possa migliorare la qualità dei risultati<sup>35</sup>. Braddock et al hanno evidenziato come una adeguata informazione venga fornita in meno del 15% dei casi<sup>36</sup>.

La comunicazione al paziente comprensiva della condivisione degli obiettivi è parte fondamentale del processo decisionale del paziente ma nella maggior parte dei casi è praticamente omessa da parte dei chirurghi<sup>37</sup>.

Abbiamo considerato tra le nostre variabili la necessità del paziente di ricevere informazioni (APAIS-INFO) e non abbiamo riscontrato alcuna correlazione con gli outcomes. Tuttavia continuiamo a fornire una attenta informazione prima della chirurgia tramite incontri dedicati a gruppi di 6-7 pazienti e familiari. In tali occasioni si descrivono in termini comprensibili obiettivi del trattamento, procedure chirurgiche e protocolli riabilitativi. Riteniamo ciò possa contribuire in maniera efficace ad aumentare la consapevolezza e la partecipazione del paziente al percorso da intraprendere, migliorando finalmente i risultati.

Le attuali norme legislative in materia sanitaria raccomandano l'importanza di fornire una adeguata informazione ai pazienti e familiari durante il processo decisionale. La scelta condivisa migliora infatti i risultati post-operatori e riduce i costi sociali. La consapevolezza delle procedure chirurgiche da parte dei pazienti migliora la consapevolezza relativa ai risultati ottenibili, riducendo insoddisfazione e rivasole<sup>35,38</sup>.

La adeguata selezione del paziente, la condivisione delle aspettative e dei risultati, la prevenzione di complicanze prevedibili e l'ottimizzazione di percorsi pre e post operatori possono contribuire a migliorare i risultati finali<sup>39</sup>.

I punti di forza del nostro studio sono sicuramente il disegno prospettico, l'utilizzo di questionari validati, sia clinici che psicologici. Tra i limiti sicuramente c'è quello di non aver considerato separatamente pazienti affetti da artrosi dell'anca e del ginocchio; tuttavia una review recente evidenzia come la correlazione tra fattori psicologici e protesizzazione di ginocchio sia più evidente semplicemente perché risultano numericamente minori gli studi disponibili rispetto alla chirurgia protesica dell'anca<sup>8</sup>. Un altro limite è legato alla mancanza di uniformità temporale nella somministrazione dei questionari in fase pre-operatoria; la pianificazione operatoria purtroppo non può essere sempre adeguatamente rispettata mancando presso la nostra Struttura una Unità Operativa dedicata alla sola Chirurgia Protesica. Desmuelles et al hanno evidenziato come una maggiore attesa abbia un impatto negativo sui risultati funzionali, dolore e qualità di vita nel periodo post-operatorio<sup>40</sup>. McHugh et al. hanno indicato come termine massimo di attesa un periodo non superiore ai 3 mesi<sup>41</sup>. Non abbiamo infine considerato la presenza di comorbidità che possono evidentemente condizionare la ripresa funzionale in fase post-operatoria, aumentando l'incidenza di complicanze e riducendo l'aderenza del soggetto al progetto riabilitativo. Tuttavia i pazienti con comorbidità maggiori sono stati esclusi nella fase iniziale di arruolamento. Il nostro valore medio di follow up è stato di 6 mesi; follow up maggiori sono a nostro avviso necessari in particolare in pazienti affetti da patologie croniche.



## CONCLUSIONI

La chirurgia protesica di anca e ginocchio appare nella maggior parte dei casi risolutiva rispetto alla sintomatologia dolorosa e ripristino funzionale in quadri di severa osteoartrite. In una percentuale di casi non trascurabile, tuttavia, il dolore residuo e l'insoddisfazione da parte del paziente rappresentano una problematica importante, che inficia i risultati e dunque la qualità di vita del paziente. Spesso il chirurgo non riesce a riconoscere le cause del dolore cronico post-operatorio, non avendo riscontri patologici clinici e/o radiografici. In linea con la produzione internazionale riteniamo che, la selezione del paziente insieme ad un adeguato training pre-operatorio personalizzato, in particolare nei pazienti affetti da gravi quadri degenerativi spesso associati a sintomi psicologici quali ansia e depressione, rappresenti un requisito fondamentale per la piena riuscita di tale tipo di chirurgia. L'informazione adeguata da parte del medico rispetto alla procedura ed agli obiettivi perseguibili rappresenta un presupposto fondamentale.

## BIBLIOGRAFIA

- Räsänen, P. et al. Effectiveness of hip or knee replacement surgery in terms of quality-adjusted life years and costs. *Acta Orthop.* 78, 108–15 (2007).
- Kurtz, S., Ong, K., Lau, E., Mowat, F. & Halpern, M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J. Bone Joint Surg. Am.* 89, 780–5 (2007).
- Learmonth, I. D., Young, C. & Rorabeck, C. The operation of the century: total hip replacement. *Lancet (London, England)* 370, 1508–19 (2007).
- Losina, E. et al. Cost-effectiveness of total knee arthroplasty in the United States: patient risk and hospital volume. *Arch. Intern. Med.* 169, 1113–21; discussion 1121–2 (2009).
- Brander, V. A. et al. Predicting total knee replacement pain: a prospective, observational study. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 27–36 (2003).
- Jones, C. A., Voaklander, D. C., Johnston, D. W. & Suarez-Almazor, M. E. Health related quality of life outcomes after total hip and knee arthroplasties in a community based population. *J. Rheumatol.* 27, 1745–52 (2000).
- Wylde, V., Dieppe, P., Hewlett, S. & Learmonth, I. D. Total knee replacement: is it really an effective procedure for all? *Knee* 14, 417–23 (2007).
- Vissers, M. M. et al. Psychological factors affecting the outcome of total hip and knee arthroplasty: A systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* 41, 576–588 (2012).
- Wylde, V., Hewlett, S., Learmonth, I. D. & Dieppe, P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain* 152, 566–72 (2011).
- Faller, H., Kirschner, S. & König, A. Psychological distress predicts functional outcomes at three and twelve months after total knee arthroplasty. *Gen. Hosp. Psychiatry* 25, 372–373 (2003).
- Forsythe, M. E., Dunbar, M. J., Hennigar, A. W., Sullivan, M. J. L. & Gross, M. Prospective relation between catastrophizing and residual pain following knee arthroplasty: two-year follow-up. *Pain Res. Manag. J. Can. Pain Soc. = J. la société Can. pour le Trait. la douleur* 13, 335–41 (2008).
- Sullivan, M. et al. The role of presurgical expectancies in predicting pain and function one year following total knee arthroplasty. *Pain* 152, 2287–93 (2011).
- M, D.-V. M. Recovery after total hip or knee arthroplasty: physical and mental functioning. *Int. J. Pediatr.* (2012).
- Vissers, M. M. et al. Functional capacity and actual daily activity do not contribute to patient satisfaction after total knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet. Disord.* 11, 121 (2010).
- Moerman, N., van Dam, F. S., Muller, M. J. & Oosting, H. The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS). *Anesth. Analg.* 82, 445–51 (1996).
- McGrady, A., McGinnis, R., Badenhop, D., Bentle, M. & Rajput, M. Effects of depression and anxiety on adherence to cardiac rehabilitation. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 29, 358–64 (2009).
- Glazer, K. M., Emery, C. F., Frid, D. J. & Banyasz, R. E. Psychological predictors of adherence and outcomes among patients in cardiac rehabilitation. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 22, 40–6 (2002).
- Fillingim, R. B. et al. Sex-related psychological predictors of baseline pain perception and analgesic responses to pentazocine. *Biol. Psychol.* 69, 97–112 (2005).
- Heuts, P. H. T. G. et al. Pain-related fear and daily functioning in patients with osteoarthritis. *Pain* 110, 228–35 (2004).
- Harden, R. N. et al. Prospective examination of pain-related and psychological predictors of CRPS-like phenomena following total knee arthroplasty: a preliminary study. *Pain* 106, 393–400 (2003).
- Kennedy, D. M., Hanna, S. E., Stratford, P. W., Wessel, J. & Gollish, J. D. Preoperative function and gender predict pattern of functional recovery after hip and knee arthroplasty. *J. Arthroplasty* 21, 559–66 (2006).
- Kennedy, D. M., Stratford, P. W., Hanna, S. E., Wessel, J. & Gollish, J. D. Modeling early recovery of physical function following hip and knee arthroplasty. *BMC Musculoskelet. Disord.* 7, 100 (2006).
- Fortin, P. R. et al. Outcomes of total hip and knee replacement: preoperative functional status predicts outcomes at six months after surgery. *Arthritis Rheum.* 42, 1722–8 (1999).
- McAlindon, T. E., Cooper, C., Kirwan, J. R. & Dieppe, P. A. Determinants of disability in osteoarthritis of the knee. *Ann. Rheum. Dis.* 52, 258–62 (1993).
- Van Baar, M. E., Dekker, J., Lemmens, J. A., Oostendorp, R. A. & Bijlsma, J. W. Pain and disability in patients with osteoarthritis of hip or knee: the relationship with articular, kinematic, and psychological characteristics. *J. Rheumatol.* 25, 125–33 (1998).
- Campbell, L. C., Clauw, D. J. & Keefe, F. J. Persistent pain and depression: a biopsychosocial perspective. *Biol. Psychiatry* 54, 399–409 (2003).
- Keefe, F. J. et al. Analyzing pain in rheumatoid arthritis patients. Pain coping strategies in patients who have had knee replacement surgery. *Pain* 46, 153–60 (1991).
- Kendell, K., Saxby, B., Farrow, M. & Naisby, C. Psychological factors associated with short-term recovery from total knee replacement. *Br. J. Health Psychol.* 6, 41–52 (2001).
- Papakostidou, I. et al. Factors affecting the quality of life after total knee arthroplasties: a prospective study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 13, 116 (2012).
- Thorn, B. E. et al. A randomized clinical trial of targeted cognitive behavioral treatment to reduce catastrophizing in chronic headache sufferers. *J. Pain* 8, 938–49 (2007).



31. Woods, M. P. & Asmundson, G. J. G. Evaluating the efficacy of graded in vivo exposure for the treatment of fear in patients with chronic back pain: a randomized controlled clinical trial. *Pain* 136, 271–80 (2008).
32. McDonald, S., Hetrick, S. & Green, S. Pre-operative education for hip or knee replacement. *Cochrane database Syst. Rev.* CD003526 (2004).
33. Fisher, D. A., Dierckman, B., Watts, M. R. & Davis, K. Looks good but feels bad: factors that contribute to poor results after total knee arthroplasty. *J. Arthroplasty* 22, 39–42 (2007).
34. Sullivan, M. et al. Psychological determinants of problematic outcomes following Total Knee Arthroplasty. *Pain* 143, 123–129 (2009).
35. Sepucha, K. et al. Factors associated with the quality of patients' surgical decisions for treatment of hip and knee osteoarthritis. *J. Am. Coll. Surg.* 217, 694–701 (2013).
36. Braddock, C. et al. 'Surgery is certainly one good option': quality and time-efficiency of informed decision-making in surgery. *J. Bone Joint Surg. Am.* 90, 1830–8 (2008).
37. Weinstein, J. N., Clay, K. & Morgan, T. S. Informed patient choice: patient-centered valuing of surgical risks and benefits. *Health Aff. (Millwood)*. 26, 726–30 (2007).
38. Research, A. I. for. Shared-Decision-Making and Benefit Design; Engaging Employees and Reducing Costs for Preference-Sensitive Conditions. Robert Wood Johnson Found. (2013).
39. Drexler, M., Dwyer, T., Chakraverty, R., Farno, a. & Backstein, D. Assuring the happy total knee replacement patient. *Bone Joint J.* 95 B, 120–123 (2013).
40. Desmeules, F., Dionne, C. E., Belzile, E., Bourbonnais, R. & Frémont, P. The burden of wait for knee replacement surgery: effects on pain, function and health-related quality of life at the time of surgery. *Rheumatology (Oxford)*. 49, 945–54 (2010).
41. McHugh, G. A., Luker, K. A., Campbell, M., Kay, P. R. & Silman, A. J. Pain, physical functioning and quality of life of individuals awaiting total joint replacement: a longitudinal study. *J. Eval. Clin. Pract.* 14, 19–26 (2008).



**SETTIMO CONVEGNO DI TRAUMATOLOGIA CLINICA E FORENSE**

**14° Corso di Ortopedia, Traumatologia e Medicina Legale**

## **LE BIOTECNOLOGIE**

*CAUSE, RESPONSABILITÀ E RIMEDI NELLA  
NON GUARIGIONE DELLE FRATTURE OSSEE:  
IMPLICAZIONI BIOTECNOLOGICHE E CHIRURGICHE  
ASPETTI CLINICI E MEDICO LEGALI*



**Presidenti:**

*G. Dell'Osso, F.M. Donelli, G. Varacca*

**18 – 19 Novembre 2016**

**Terme Bezieri - Salsomaggiore Terme (PR)**



Evento Patrocinato SIOT





# TIMEO e AITOG:

una sinergia  
al servizio  
della  
divulgazione  
scientifica  
legata alla  
terapia del  
paziente  
anziano

## In uscita il volume 5 della collana AITOG

**Vol. 1:** Il timing delle fratture del femore prossimale nell'anziano

ISBN: 978-88-86891-87-5 176 pp. - Prezzo di copertina Euro 50,00

**Vol. 2:** La patologia metabolica traumatica e degenerativa della colonna vertebrale nell'anziano

ISBN: 978-88-97162-19-3 204 pp. - Prezzo di copertina Euro 50,00

**Vol. 3:** L'osso dell'anziano: presente e futuro

ISBN: 978-88-97162-32-2 360 pp. - Prezzo di copertina Euro 60,00

**Vol. 4:** Le fratture dell'omero prossimale nel paziente anziano

ISBN: 978-88-97162-52-0 292 pp. - Prezzo di copertina Euro 60,00

**Vol. 5:** Il piede dell'anziano. Aspetti degenerativi post-traumatici e diabetici

ISBN: 978-88-97162-59-9 120 pp. - Prezzo di copertina Euro 50,00



ACQUISTA LA TUA COPIA TELEFONANDO AL **031.789085**  
OPPURE SCRIVICI A [customerservice@griffineditore.it](mailto:customerservice@griffineditore.it)





# JONEXA

## COMPOSIZIONE

Jonexa è un liquido viscoelastico sterile, incolore, apirogeno, a pH neutro e con osmolalità compatibile con il liquido sinoviale. **Jonexa è un derivato dall'hylastan, un gel di ialuronato di sodio (HA) chimicamente crosslinkato con divinilsulfone e un liquido di ialuronato di sodio.** Jonexa è una miscela composta da un gel di hylastan e un liquido a base di HA nel rapporto gel-liquido di 80:20. Lo ialuronato di sodio utilizzato nella preparazione del Jonexa è ottenuto da fermentazione batterica. Lo ialuronano (ialuronato di sodio) è uno zucchero complesso naturale appartenente alla famiglia dei glicosaminoglicani costituita da un polimero a catena lunga di unità disaccaridiche ripetute di D-glicuronato di sodio e N-acetil-D-glucosamina, unite per mezzo di legami glicosidici  $\beta$ -1,3 e  $\beta$ -1,4.

1 ml di Jonexa contiene polimeri di ialuronano (modificati e immo-  
dificati)  $10,5 \pm 1$  mg, cloruro di sodio 8,5 mg, idrogeno fosfato disodico eptaidrato 2,2 mg, diidrogeno fosfato sodicomoidrato 0,26 mg, acqua per preparazioni iniettabili (WFI) q.b.

## CARATTERISTICHE

Jonexa è metabolizzato nell'organismo in modo biologicamente simile allo ialuronano. Lo ialuronano è uno dei componenti del liquido sinoviale e ne determina le caratteristiche di viscoelasticità. Le proprietà meccaniche (viscoelastiche) di Jonexa sono simili a quelle del liquido sinoviale e superiori rispetto a quelle delle soluzioni a base di ialuronano immo-  
dificato di simile concentrazione. Jonexa ha un'elasticità (storage modulus  $G'$ ) a 5 Hz fra i 20 e i 150 Pascal (Pa) ed una viscosità dinamica (shear viscosity) ( $\eta$ ) compresa tra i 30 e i 100 Pascal/secondo (Pa·s) misurata a  $1 \text{ s}^{-1}$ . L'elasticità e la viscosità del liquido sinoviale del ginocchio in soggetti di età compresa fra i 18 e i 27 anni, misurate con una tecnica sovrapposibile a 2,5 Hz, sono rispettivamente pari a  $G' = 117 \text{ Pa}$  e  $G'' = 45 \text{ Pa}$ . Le siringhe precaricate con Jonexa sono sterilizzate al termine di ogni processo produttivo mediante calore.

## INDICAZIONI E USO

- Jonexa ricostituisce temporaneamente la viscoelasticità del liquido sinoviale;
- Jonexa apporta benefici clinici ai pazienti in tutti gli stadi di artrosi delle articolazioni;
- Jonexa è più efficace nei pazienti che utilizzano attivamente e regolarmente l'articolazione affetta dalla patologia;
- **Jonexa raggiunge il suo effetto terapeutico tramite la viscosupplementazione, un processo attraverso il quale lo stato fisiologico e le caratteristiche reologiche dei tessuti dell'articolazione artrosica vengono ripristinati. Jonexa è indicato per l'uso intra-articolare soltanto da parte di un medico per il trattamento sintomatico del dolore associato all'artrosi del ginocchio. La viscosupplementazione con Jonexa è indicata per alleviare il dolore e le limitazioni funzionali, permettendo un movimento più esteso dell'articolazione.**

## CONTROINDICAZIONI

- Non somministrare Jonexa a pazienti con ipersensibilità nota (allergia) alle preparazioni a base di ialuronano (ialuronato di sodio).
- Jonexa non deve essere utilizzato in presenza di infezioni o gravi infiammazioni o di dermatopatie o infezioni cutanee nell'area sede dell'iniezione.
- Jonexa non deve essere utilizzato se prima dell'iniezione si è verificato un versamento intra-articolare di notevole entità.
- Jonexa non deve essere iniettato nell'articolazione in presenza di stasi venosa o linfatica nell'arto affetto dalla patologia.

## AVVERTENZE

- Non usare in concomitanza disinfettanti contenenti sali di ammonio quaternario per la preparazione della cute in quanto in loro presenza lo ialuronano potrebbe precipitare.
- Non iniettare al di fuori dell'articolazione o nei tessuti o nella capsula sinoviale.
- Non iniettare all'interno di un vaso.

## PRECAUZIONI

- La sicurezza e l'efficacia di Jonexa per condizioni diverse dall'artrosi del ginocchio non sono state stabilite.
- Come per tutte le procedure invasive relative alle articolazioni, si raccomanda che il paziente eviti qualsiasi attività motoria eccessiva dopo l'iniezione intra-articolare e che riprenda la piena attività entro qualche giorno.
- Jonexa non è stato sperimentato nelle donne in gravidanza o in bambini/ragazzi di età inferiore a 18 anni.
- Deve essere adottata una tecnica di somministrazione rigorosamente asettica.
- Non usare Jonexa se la confezione è aperta o danneggiata. Il contenuto della siringa è sterile e monouso. Il contenuto della siringa deve essere usato immediatamente dopo l'apertura della confezione. Gettare ogni residuo di hylastan SGL-80 inutilizzato. Non risterilizzare Jonexa.

## EFFETTI INDESIDERATI

- In uno studio clinico controllato, gli effetti indesiderati a carico del ginocchio target più frequentemente riportati durante la fase di trat-

tamento iniziale considerati correlati al trattamento di studio e/o alla procedura includono artralgia, rigidità e edema articolare.

- "Altri" effetti indesiderati (quelli verificatisi non a carico del ginocchio target) considerati correlati al trattamento di studio e/o alla procedura comprendevano contusione, disgeusia (alterazione del senso del gusto), cefalea, irritazione cutanea, nausea e vomito.
- Gli effetti indesiderati riportati nella fase di ripetizione del trattamento per il ginocchio target e gli "altri" effetti indesiderati sono risultati simili per natura e frequenza agli eventi che si sono manifestati durante la fase iniziale del trattamento.
- Il profilo di sicurezza dalla fase iniziale del trattamento dello studio è stato confermato durante la fase di ripetizione del trattamento, indicando nessun aumento di effetti collaterali nei pazienti sottoposti a trattamento ripetuto con Jonexa.

## DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE

- Iniettare a temperatura ambiente.
- Attenersi rigorosamente a tecniche asettiche.
- L'uso di anestetici topici e sottocutanei non è necessario; il loro utilizzo è a discrezione del medico.
- Utilizzare solo aghi dal calibro 18 al calibro 20.
- Rimuovere il liquido sinoviale o il versamento prima di ogni iniezione di Jonexa. Aspirare delicatamente l'articolazione.
- Non utilizzare la stessa siringa per aspirare il liquido sinoviale e per iniettare Jonexa, ma usare lo stesso ago da calibro 18 a calibro 20.
- Estrarre la siringa di Jonexa dalla confezione tenendo stretto il corpo della siringa senza toccare lo stelo dello stantuffo.
- Prestare particolare attenzione durante la rimozione del beccuccio della siringa di Jonexa utilizzando procedure strettamente asettiche.
- Per garantire una tenuta perfetta ed evitare la fuoriuscita durante la somministrazione, assicurarsi che l'ago sia saldamente inserito sulla siringa tenendo ben saldo il connettore Luer.
- Non serrare o esercitare un'eccessiva pressione durante l'applicazione dell'ago o la rimozione della protezione dell'ago in quanto si potrebbe rompere la punta della siringa.
- Iniettare Jonexa solo nello spazio sinoviale.

## LINEE GUIDA PER IL DOSAGGIO

Il regime di trattamento raccomandato è di un'iniezione intra-articolare secondo lo schema posologico di una iniezione (4 ml) di Jonexa o due iniezioni (4 ml ciascuna) di Jonexa a distanza di due settimane l'una dall'altra.

Il regime di trattamento può essere ripetuto dopo 26 settimane dal trattamento iniziale se giustificato dai sintomi del paziente.

## DURATA DELL'EFFETTO

È stata dimostrata una durata massima dell'effetto del Jonexa fino a 26 settimane dopo una singola iniezione o dopo due iniezioni. **È stata anche dimostrata la durata dell'effetto di un ciclo ripetuto di trattamento con Jonexa fino ad ulteriori 26 settimane.** Il trattamento con Jonexa interessa solo l'articolazione sede dell'iniezione e non produce un effetto sistemico generale.

## CONTENUTO PER 1ml

Jonexa contiene i componenti elencati nella Tabella 1.

Tabella 1: Componenti di Jonexa

Componente	Contenuto per 1 ml
Polimeri di ialuronano (modificati e immo- dificati)	$10,5 \pm 1$ mg
Cloruro di sodio	8,5 mg
Idrogeno fosfato disodico eptaidrato	2,2 mg
Diidrogeno fosfato sodico monoidrato	0,26 mg
Acqua per preparazioni iniettabili	q.b.

## CONFEZIONE

Il contenuto di ogni siringa di Jonexa è sterile e apirogeno. Jonexa è fornito in una siringa di vetro da 5 ml precaricata con circa 4 ml di Jonexa.

Conservare Jonexa a una temperatura fra 2 e 30°C.

Repertorio Ministeriale dei dispositivi medici: 284766/R

Codice CND: P900402

Dispositivo Medico  $\text{CE}$  0086

1 siringa pre-riempita da 5 ml  
contenente 4 ml di Hylastan

150,00 €

Dispositivo Medico

**SOFT GEL**

**80%**

**ACIDO  
IALURONICO  
CROSS-LINKATO**

**20%**

**ACIDO  
IALURONICO  
LINEARE A BASSO  
PESO MOLECOLARE**

## **SCOPRI L'INSIEME CHE FA LA DIFFERENZA**

1 SIRINGA DA 5 ml  
PRE-RIEMPITA  
CON 4 ml  
DI HYLASTAN SGL-80  
Prezzo: Euro 150,00



**IN MONOSOMMINISTRAZIONE  
per ciclo terapeutico semestrale**