



Il trattamento della necrosi avascolare della testa femorale con *core decompression* e utilizzo di cellule staminali e fattori di crescita: l'esperienza della Clinica Ortopedica

Valentina Caretti, Pietro Costa, Mario Mosconi, Francesco Benazzo

*Clinica Ortopedica e Traumatologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Il trattamento della necrosi avascolare della testa femorale con core decompression e utilizzo di cellule staminali e fattori di crescita: l'esperienza della Clinica Ortopedica

La necrosi avascolare della testa femorale è una patologia che porta al collasso della testa del femore e quindi alla sostituzione protesica in pazienti giovani. Dal momento che una delle ragioni per cui dopo lo sviluppo della lesione necrotica i processi riparativi si rivelano insufficienti può essere il ridotto numero di cellule progenitrici a livello dell'epifisi prossimale del femore sono state proposte modalità di trattamento volte a stimolare e guidare il rimodellamento osseo al fine di conservare il più a lungo possibile l'integrità della testa femorale. Per questo motivo abbiamo studiato gli effetti su sintomatologia clinica, stadio di malattia e volume dell'osteonecrosi del trapianto di concentrato di cellule staminali mesenchimali autologhe e di concentrato piastrinico direttamente nel sito della lesione necrotica. Tra il 2005 e il 2010 sono stati trattati con questa metodica 12 pazienti (14 anche) affetti da necrosi avascolare della testa femorale in stadio precoce (un'anca in stadio I, dieci anche in stadio II, tre in stadio III) secondo la classificazione di Arlet e Ficat. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a *core decompression* e trapianto di midollo autologo ottenuto dalla cresta iliaca omolaterae. Il volume dell'aspirato midollare è stato ridotto da 30-60 a 6-7 ml tramite centrifugazione al fine di conservare solo le cellule staminali mesenchimali in esso contenute. Al trapianto è stato aggiunto un concentrato piastrinico ottenuto con la stessa tecnica partendo da sangue periferico. Gli *outcome* valutati sono stati sintomatologia clinica e progressione della malattia.

Il *follow-up* ha avuto una durata media di 2.6 anni (da un minimo di 1 a un massimo di 5 anni). La sostituzione protesica si è resa necessaria per 2 delle 14 anche operate (in cui la malattia è progredita verso il collasso), entrambe in stadio III all'epoca dell'intervento. Nove anche con necrosi in stadio I o II hanno dimostrato risoluzione completa della sintomatologia clinica e assenza di progressione della malattia valutata tramite RMN pre e post operatorie. Le rimanenti 3 anche (2 pazienti), tutte in stadio II e III hanno dimostrato invece miglioramento della sintomatologia rispetto all'epoca precedente l'intervento ma riferiscono tuttora dolore e limitazione funzionale.

In base alla nostra esperienza il trapianto di cellule staminali mesenchimali e fattori di crescita piastrinici in associazione alla *core decompression* si è dimostrato efficace nel ridurre il dolore e la limitazione funzionale e nel prevenire o evitare la sostituzione protesica in pazienti selezionati. Per questo motivo riteniamo che possa rappresentare una terapia di scelta per gli stadi I e II della necrosi avascolare della testa femorale.

Treatment of avascular necrosis of femoral head by core decompression and use of mesenchymal stem cells and growth factors in clinical experience

Avascular necrosis of femoral head is a disorder that can lead to femoral head collapse and total hip replacement in young patients. One of the reasons for insufficient creeping substitution after the development of the necrotic lesion may be the small number of progenitor cells in the proximal femur and in the trochanteric region, thus the possibility has been raised that treatment modalities should stimulate and guide bone remodelling to preserve the integrity of the femoral head. For this reason, we studied the implantation of concentrated autologous mesenchymal stem cells and platelets growth factors in the necrotic lesion to determine the effect on clinical symptoms, stage and volume of osteonecrosis.

Between 2005 and 2010 we studied 12 patients (14 hips) with avascular necrosis at early stages (one hip stage I, ten stage II, three stage III) according to Arlet and Ficat system. All patients were treated with core decompression and autologous bone marrow grafting obtained from the iliac crest of patients. The aspirated marrow was reduced in volume by centrifugation from 30-60 ml to 6-7 ml in order to preserve only mesenchymal stem cells. A concentrate of platelet rich of growth factors obtained by the same technique was added to the graft. The mean age of patients at the time of surgery was 40 years (range: 20-54 years). The outcomes studied were clinical symptoms and disease progression.

The mean follow-up was 2.6 years (range: 1-5 years). Total hip replacement was necessary in 2 hips (evolution to collapse) among the 14 hips operated, both in stage III at the time of surgery. Nine hips with stage I-II osteonecrosis of femoral head at the time of surgery demonstrated complete resolution of clinical symptoms and no disease progression based on preoperative and post operative MRI studies. The remaining three hips (two patients) with stage II-III demonstrated improvement in clinical symptoms in comparison to the time before surgery but these patients still referred functional limitation and pain.

According to our experience, concentrated autologous mesenchymal stem cells and platelet growth factors implantation after core decompression relieves hip pain and functional limitation and prevents the progression of osteonecrosis in selected patients. Therefore, it is likely to be first choice treatment in stages I-II of osteonecrosis of the femoral head.

Introduzione

La necrosi avascolare della testa del femore è una patologia che colpisce in genere soggetti adulti di mezza età (40-50 anni), più spesso di sesso maschile, dunque persone giovani nel pieno della loro vita attiva e lavorativa. Proprio per questo motivo la protesi totale d'anca, unica terapia riconosciuta efficace negli stadi più avanzati di malattia (l'AVN è responsabile del 5-10% di questo tipo di interventi), va evitata o quantomeno ritardata il più possibile tramite una diagnosi precoce e lo studio di trattamenti più conservativi sempre più efficaci, anche alla luce delle nuove conoscenze riguardo l'eziopatogenesi.

La malattia è caratterizzata da fenomeni di ischemia e necrosi a carico degli osteociti della porzione cefalica femorale solitamente a livello del polo superiore. La funzionalità dell'anca è inizialmente limitata dalla sintomatologia dolorosa che li accompagna.

Alla necrosi degli osteociti succedono fenomeni riparativi volti a delimitare il tessuto necrotico con tessuto osseo neoformato. L'area di necrosi, seppur circoscritta, risulta inadeguata a sostenere il carico corporeo andando così incontro a una progressiva deformazione sotto carico, giungendo infine ad un appiattimento polare che prelude ad un'inevitabile degenerazione artrosica.

Nonostante una letteratura molto ricca a riguardo, l'esatta eziologia e patogenesi non sono ancora state chiarite. È probabile che si tratti di una patologia ad origine multifattoriale, in cui l'accumulo di diversi fattori di rischio porta allo sviluppo delle fasi iniziali della malattia; un'altra ipotesi è che uno o più fattori di rischio secondari agiscano da trigger scatenando la necrosi in un organismo geneticamente predisposto [1-2]. Tra i fattori di rischio più frequentemente associati troviamo la terapia con farmaci corticosteroidi, l'eccessivo consumo di alcol, le fratture intracapsulari dell'epifisi prossimale del femore (sottocapitate e basicervicali) e a seguire per frequenza i casi definiti idiopatici in cui l'anamnesi risulta muta per tutti i fattori di rischio finora identificati [3-4].

Dal punto di vista prognostico-terapeutico è molto importante definire lo stadio di malattia al momento della diagnosi. Tra le numerose classificazioni proposte una delle più utilizzate è quella di Arlet e Ficat [5] (Tabella 1) che definisce quattro stadi di malattia in base ai reperti ottenuti con radiografie standard. Non ci sono dubbi sul fatto che l'unica terapia efficace per gli stadi più avanzati di malattia, quando cedimento meccanico e collasso della testa del femore si sono già verificati, sia rappresentata dalla protesi totale d'anca. Per gli stadi più precoci di malattia invece, quando la testa del femore è ancora integra, è disponibile una vasta gamma di trattamenti cruenti e non [6], ma nessuno di questi è stato finora indicato come terapia di scelta a causa di risultati non del tutto soddisfacenti. È in quest'ottica che l'utilizzo di cellule staminali mesenchimali di origine midollare e concentrato piastrinico in associazione alla *core decompression* rappresenta un'interessante prospettiva.

Scopo del lavoro

Dal Giugno 2005 al Febbraio 2010 sono stati trattati presso l'Unità Operativa di Ortopedia e Traumatologia della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia dodici pazienti affetti da necrosi avascolare della testa femorale per un totale di quattordici anche mediante autotrapianto di cellule staminali e fattori di crescita associato a *core decompression*. Tutti i pazienti sono stati rivalutati clinicamente tra il Maggio e il Giugno di quest'anno al fine di indagare i risultati di quest'intervento nelle 14 anche trattate, determinare lo stadio di malattia per il quale questa terapia è risultata più efficace, verificare la corrispondenza tra i dati raccolti dal nostro centro e quelli già pubblicati in letteratura e infine valutare la validità di questa metodica come possibile terapia di scelta per gli stadi più precoci della necrosi avascolare della testa femorale.

Materiali e metodi

L'età media dei 12 pazienti trattati era di 40 anni al momento della diagnosi (con un minimo di 20 e un massimo di 54). Due pazienti su undici erano di sesso femminile (Tabella 2).

Per quanto riguarda i fattori di rischio associati (Figura 1), in cinque casi l'anamnesi è risultata positiva per terapia con corticosteroidi in relazione a patologie differenti. Tre pazienti infatti erano affetti da patologie ematologiche ovvero linfoma di Hodgkin, leucemia mieloide acuta e leucemia linfoblastica acuta, tutte in remissione al momento della diagnosi di osteonecrosi. Un paziente era stato curato per un anno con corticosteroidi a causa di una patologia dermatologica, il pemfigo. Infine, un paziente trapiantato renale aveva ricevuto corticosteroidi come parte integrante della terapia immunosoppressiva post-trapianto oltre ad essere fumatore abituale, diabetico e iperteso. Nessun paziente ha proseguito la terapia con corticosteroidi. Due casi sono risultati essere di natura post-traumatica, conseguenti ad una pregressa frattura che aveva determinato deformazione e schiacciamento parziale della testa femorale. Un paziente aveva storia di consumo abituale di alcol, oltre ad essere un fumatore e a consumare saltuariamente sostanze stupefacenti. Uno dei pazienti era affetto da sindrome di Marfan. Nei rimanenti tre pazienti la necrosi era di natura idiopatica, in quanto non sono stati identificati fattori di rischio specifici se non una modesta abitudine al fumo per uno di loro.

In otto pazienti su dodici l'osteonecrosi è risultata bilaterale al momento della diagnosi.

Dal punto di vista clinico tutti i pazienti hanno effettuato una visita specialistica ortopedica seguita dagli accertamenti necessari in conseguenza di coxalgia o dolore riferito in regione inguinale o glutea. La sintomatologia riferita era mono o bilaterale a seconda dei casi e la durata di alcuni mesi e in un solo caso di anni.

In tutti i casi di dolore monolaterale questo era riferito a destra. Per quanto riguarda i casi di bilateralità in cinque su otto la sintomatologia era più importante a sinistra, in tre a destra.

In tutti i pazienti la diagnosi è stata posta tramite Risonanza Magnetica Nucleare con sequenze T1 pesate, T2 pesate, STIR e TIRM. L'esame ha dimostrato la presenza di osteonecrosi in accordo alla sintomatologia riferita per quanto riguarda la sede, in stadio differente a seconda dei casi. La classificazione utilizzata per la stadiazione è quella di Arlet e Ficat (Tabella 3). Tra i pazienti in cui la necrosi era bilaterale al momento della diagnosi quattro avevano un'anca affetta da osteonecrosi in stadio II di Arlet e Ficat per la quale è stato programmato ed effettuato il trapianto di cellule staminali autologhe associato a *core decompression*, mentre l'anca controlaterale era ormai già in stadio IV, per cui non esiste indicazione a questo tipo di procedura ed è stata programmata la sostituzione protesica. Un solo paziente aveva un'anca in stadio II e una in stadio O, per la quale non è stato programmato alcun tipo di intervento terapeutico. Per due pazienti con malattia bilaterale entrambe le anche sono state trattate con trapianto autologo di cellule staminali e decompressione focale a poco meno di un anno di distanza l'una dall'altra. Uno dei due aveva un'anca in stadio III ed una in stadio II, l'altro un'anca in stadio I e l'altra in stadio II. Per quanto riguarda l'ultimo paziente con malattia bilaterale l'anca che ha ricevuto il trapianto era in stadio III in quanto era già evidente una rima di frattura da insufficienza (*crescent sign* o radiolucenza a semiluna) mentre l'altra anca era in stadio II e non ha ricevuto alcun trattamento. Tra i pazienti con osteonecrosi monolaterale tre sono risultati in stadio II e uno in stadio III.

In conclusione dieci delle anche trattate con autotrapianto di cellule staminali si trovavano in stadio II al momento dell'intervento, una in stadio I e tre in stadio III. L'intervento è stato effettuato in otto casi a destra, nei rimanenti sei a sinistra.

L'esame obiettivo precedente l'intervento ha fornito i seguenti risultati (Tabelle 4 e 5):

- *Deambulazione e ispezione.* In tutti i pazienti l'anca o le anche interessate sono risultate normoconformate e normoatteggiate, senza dismetrie. In cinque casi era rilevabile ipotono-trofia della muscolatura glutea e quadricipitale, e tra questi due deambulavano con zoppia di fuga. Inoltre due pazienti deambulavano con l'aiuto rispettivamente di uno o due bastoni canadesi.
- *Palpazione.* Otto pazienti hanno riferito dolore alla palpazione in regione inguinale omolaterale all'anca dolente, uno in regione trocanterica e due in entrambe le sedi.
- *Motilità.* In tre pazienti l'articolazione dell'anca affetta era completa ma modicamente dolente su tutti i piani. In tutti gli altri l'estensione era completa e non dolente, mentre in dieci casi la flessione è risultata limitata dal dolore ai massimi gradi (in media attorno ai 110°, da un minimo di 100° a un massimo di 120°). Abduzione e adduzione erano complete e non dolenti in solo caso, mentre negli altri risultavano limitate dal dolore ai massimi gradi (l'abduzione in media a 35°, da un minimo di 30° a un massimo di 40°; l'adduzione in media di 20°, da un minimo di 15° a un massimo di 30°). Intra ed extrarotazione sono risultate complete e non dolenti in una sola anca esaminata, in quattro complete ma dolenti ai massimi gradi e infine limitate a due terzi dal dolore in tre casi e a un terzo nei rimanenti quattro.
- *Manovre speciali.* Quattro anche sono risultate positive al segno della chiave (dolore evocato all'intrarotazione ad arto esteso agendo sul calcagno).
- *Esame neurologico.* Nessun paziente ha dimostrato deficit nervosi a livello degli arti inferiori.

Il trapianto di cellule staminali è una procedura terapeutica composta da due fasi fondamentali. La prima comprende il prelievo e la preparazione delle staminali per renderle idonee al trapianto. La successiva prevede l'esecuzione della *core decompression* a livello della testa femorale.

Il midollo osseo viene innanzitutto aspirato dalla cresta iliaca del paziente. Lo strumentario necessario per il prelievo e per la concentrazione delle cellule staminali è fornito in appositi *kit* monouso grazie ai quali tutta la procedura può essere effettuata direttamente in sala operatoria contestualmente alla *core*

decompression. La tecnica di prelievo dell'aspirato midollare è molto importante al fine di prelevare il maggior numero di precursori midollari e di ridurre la componente ematica.

Il paziente viene posto in decubito supino in quanto permette una più ampia e precisa visualizzazione amplioscopica. L'intervento viene effettuato in anestesia generale bilanciata o anestesia locoregionale subaracnoidea a seconda dei casi, valutando le condizioni del paziente. La stessa anestesia verrà sfruttata per effettuare la *core decompression* visto il breve tempo necessario per questo primo passaggio.

Dopo aver effettuato una piccola incisione a livello della cresta iliaca viene introdotto un ago apposito dotato di fori multipli a livello dell'estremità distale all'interno del quale è posizionato un *trocar* appuntito che permette la perforazione. Esercitando una pressione adeguata si oltrepassa così la corticale ruotando l'ago alternativamente in senso orario e antiorario. La percezione di una diminuita resistenza indica l'ingresso nella cavità midollare. Tutti i fori dell'ago devono penetrarvi per consentire l'aspirazione. A questo punto il *trocar* è rimosso e al suo posto viene inserita una siringa tramite la quale si aspirano 60 o 30 ml di midollo osseo a seconda del tipo di *kit* utilizzato (normale o mini). La superficie di tutti gli strumenti usati va preventivamente ricoperta di anticoagulante per evitare la formazione di coaguli di midollo che ostacolerebbero l'aspirazione.

L'aspirato così ottenuto è composto non solo da cellule staminali ma anche da plasma ed altri elementi figurati del sangue come gli eritrociti. Per garantire una miglior resa del trapianto è necessario ridurlo in volume e concentrare le cellule staminali mononucleate in esso contenute tramite la rimozione di plasma ed eritrociti. A tal fine l'aspirato, una volta prelevato, viene posto in un tubo apposito dotato di tre portali. Il centrale serve a inserirvi il materiale prelevato ed i due laterali sono dedicati rispettivamente al prelievo della componente plasmatica (inutile ai fini del trapianto) e al prelievo del concentrato di cellule mononucleate (ciò che verrà trapiantato) una volta avvenuta la centrifugazione. Il tubo viene quindi inserito in una centrifuga. La centrifugazione dura all'incirca 15 minuti e permette di separare, sfruttando il caratteristico peso specifico delle differenti componenti del sangue, la componente plasmatica (più leggera) dagli eritrociti (con peso superiore). Le cellule mononucleate (linfociti e cellule staminali della linea mesenchimale ed ematopoietica) che hanno un peso intermedio vengono così a trovarsi concentrate nel *buffy-coat* ovvero lo strato interposto tra plasma ed eritrociti (Figura 2). Da qui verranno recuperate dopo aver eliminato la componente plasmatica sovrastante tramite il portale dedicato.

Il concentrato della componente mononucleata così ottenuto ha un volume di circa 6 ml.

Il materiale da trapiantare che ne risulta ha una concentrazione di cellule mononucleate 6.9 volte maggiore rispetto alla concentrazione presente nell'aspirato midollare di partenza. Inoltre la centrifugazione permette di concentrare nel *buffy coat* l'80% delle cellule mononucleate totali.

Al concentrato di cellule staminali viene aggiunto del concentrato piastrinico ottenuto prelevando e concentrando sangue periferico del paziente anziché aspirato midollare utilizzando la stessa tecnica appena descritta. Questo stimola la proliferazione delle cellule mesenchimali in vitro e contribuisce in vivo a migliorare l'integrazione del trapianto e la neoformazione ossea grazie ai molteplici fattori di crescita liberati dalle piastrine attivate.

Un'apposita membrana composta da fibre collagene bovine tipo I deproteinizzate prive di antigeni ed enzimi associate ad idrossiapatite, osteoconduttore ad altissima porosità, viene impregnata con concentrato di cellule staminali e concentrato piastrinico, quindi posta in sede dopo aver praticato la *core decompression*. Questa membrana è riassorbibile e con il tempo verrà sostituita da osso neofornato.

Il concetto di *core decompression* o decompressione focale come trattamento in grado di arrestare la progressione della necrosi avascolare della testa femorale fu introdotto per la prima volta da Arlet e Ficat [7] nei primi anni '70 e sviluppato da Ficat [8] durante il decennio successivo. A tutt'oggi la procedura utilizzata è simile a quella descritta allora.

Il paziente si trova in decubito supino, e tutta la procedura viene eseguita sotto controllo amplioscopico.

Viene praticata un'incisione di circa 10 cm a livello del femore prossimale in corrispondenza del gran trocantere. A questo punto si procede con diresi del sottocute ed emostasi fino a sezionare la fascia lata e il vasto laterale. Per via smussa sia arriva fino alla corticale laterale prossimale del femore. Sotto controllo amplioscopico si infigge un filo di Kirschner fino alla zona di necrosi la cui sede è stata precedentemente studiata tramite RMN. Facendo ruotare l'amplificatore di brillantezza o la testa del femore all'interno dell'acetabolo si cerca di visualizzare le zone rimaste cieche con i precedenti esami strumentali, anche se questa rotazione, che avviene su un solo piano, può ridurle ma non eliminarle del tutto. A questo punto vengono prelevati uno o più cilindri ossei a seconda dei casi introducendo un apposito carotatore meccanico utilizzando come guida il filo precedentemente introdotto. La zona di necrosi viene cruentata con cucchiari curvi per migliorare la decompressione.

Le cellule staminali opportunamente preparate vengono poste in sede. L'opercolo viene stipato riposizionando in sede un cilindro di corticale *vis a dos*. La porzione più superficiale del cilindro osseo prelevato viene inviata all'anatomia patologica per l'esame istologico. Non viene inserito drenaggio. Si eseguono quindi sutura per strati e medicazione della ferita.

L'associazione di trapianto di cellule staminali e *core decompression* aggiunge allo stimolo rigenerativo offerto dal primo i vantaggi in termini di riduzione della pressione intraossea e rimozione della componente necrotica offerti dalla seconda.

Risultati

Il *follow-up* dei dodici pazienti operati (quattordici anche) ha avuto una durata media di due anni e sei mesi con un massimo di cinque anni e due mesi per il primo paziente operato e un minimo di quattro mesi per l'ultimo. I pazienti sono stati valutati nel tempo sia clinicamente che con accertamenti strumentali e tutti sono stati intervistati o visitati nel Giugno di quest'anno.

Nell'immediato post operatorio tutti sono stati valutati radiograficamente. Il successivo controllo è stato tramite RMN a circa tre mesi dall'intervento, dopodiché questo esame è stato ripetuto a sei mesi o annualmente fino a quando è stato ritenuto utile.

I controlli clinici ambulatoriali si sono svolti a due settimane, un mese, tre mesi, sei mesi, un anno dall'intervento e poi annualmente, salvo variazioni al bisogno.

La degenza ha avuto una durata media di quattro giorni con un minimo di tre e un massimo di cinque. Al momento del ricovero tutti hanno iniziato la profilassi con anticoagulanti (Enoxaparina 4000 UI) e inibitori di pompa protonica (una compressa di Omeprazolo da 20 mg). La profilassi antibiotica è stata somministrata in sala operatoria (Cefazolina 2 g per via endovenosa ripetuta poi tre volte ogni sei ore). Il decorso post-operatorio è stato scevro da complicanze per tutti i pazienti. All'esame obiettivo venivano registrate buone condizioni generali, non segni di flogosi né secrezioni a livello della ferita, non deficit di circolo e motricità periferici. L'RX post-operatorio eseguito il giorno successivo all'intervento mostrava il tramite praticato chirurgicamente.

I pazienti hanno iniziato la fisioterapia di potenziamento della muscolatura glutea e quadricipitale il giorno dopo l'intervento e hanno iniziato a deambulare con ausili senza caricare sul lato operato in media in quarta giornata. Per il primo mese è stato raccomandata a tutti divieto di carico dal lato operato, rialzo contro laterale e deambulazione con ausili. Per il secondo mese è stato consigliato il carico sfiorante dal lato operato e carico parziale per il terzo mese.

Oltre alle istruzioni riguardo la deambulazione e il carico tutti i pazienti hanno ricevuto le seguenti indicazioni in dimissione:

- Mantenere la ferita pulita e asciutta.

- Controllare circolo e motricità periferici.
- Proseguire con la profilassi antitromboembolica con calza elastica ed Enoxaparina 4000 UI/die fino carico completo.
- Antidolorifici al bisogno.
- A riposo mantenere l'arto in posizione antideclive.
- Eseguire fisiokinesiterapia per la mobilizzazione dell'articolazione coxo-femorale e il potenziamento della muscolatura glutea e quadricipitale.
- Eseguire *stretching* della muscolatura ischio-cruale.
- Magnetoterapia.

Su quattordici anche operate a tutt'oggi la progressione della malattia dal punto di vista sia clinico che radiografico si è verificata in due casi per i quali è stata necessaria la sostituzione protesica. Entrambi si trovavano in stadio III secondo Arlet e Ficat al momento della diagnosi. I fattori di rischio associati erano terapia corticosteroidica in un caso e frattura coinvolgente la testa femorale nell'altro. I pazienti avevano rispettivamente quarantatre e cinquantaquattro anni al momento del secondo intervento. L'artroplastica è stata effettuata dopo circa cinque mesi in un caso e un anno nell'altro.

Gli altri dieci pazienti sono stati intervistati o rivalutati clinicamente. A tutti i pazienti è stato somministrato un questionario al fine di indagare la presenza di dolore in regione inguinale, trocanterica o in generale di coxalgia a riposo e durante la deambulazione. Un altro criterio preso in considerazione sono state eventuali limitazioni nello svolgimento dell'attività lavorativa e delle comuni attività quotidiane come salire e scendere dall'auto o dalle scale e portare le buste della spesa o altri carichi.

Otto pazienti su dieci per un totale di nove anche operate riferiscono un netto miglioramento della sintomatologia rispetto al periodo precedente l'intervento. Tutti erano in stadio I o II di Arlet e Ficat al momento della diagnosi. L'età media è di trentasette anni, da un minimo di venti a un massimo di cinquantaquattro. I fattori di rischio associati sono terapia corticosteroidica per tre pazienti, eccessivo consumo di alcol per un paziente, sindrome di Marfan per un altro mentre nei rimanenti tre casi non sono stati identificati fattori di rischio associati. Uno di questi operato nel 2005 e nel 2006 e quattro operati nel 2007, quindi rispettivamente a circa cinque, quattro e tre anni di distanza dall'intervento, non riferiscono sintomatologia dolorosa a riposo né durante la deambulazione, tranne una saltuaria sensazione di fastidio o affaticamento dopo sforzi, che recede con l'assunzione di antidolorifici. Non hanno limitazioni nello svolgimento delle attività quotidiane e dell'attività lavorativa che hanno ripreso con regolarità. All'esame obiettivo non sono rilevabili dolore alla palpazione in regione inguinale o trocanterica. Per quanto riguarda la motilità in un solo paziente è presente limitazione dell'intrarotazione mentre gli altri piani del movimento sono stati completamente recuperati da tutti i pazienti. Due di questi pazienti sono invece stati operati nel 2009. Entrambi hanno recuperato gran parte dei movimenti e non hanno dolore a riposo ma riferiscono dolore in occasione di deambulazione prolungata o sforzi come sollevare pesi. Questa sintomatologia è attribuibile alla necessità di completare i cicli di fisiokinesiterapia necessari a ripristinare un adeguato tonotrofismo della muscolatura glutea e quadricipitale. Un ultimo paziente è stato sottoposto a intervento solo nel Febbraio di quest'anno. Riferisce miglioramento della sintomatologia ma il *follow-up* è troppo breve per valutare correttamente gli esiti dell'intervento. Inoltre si tratta di un paziente affetto da osteonecrosi bilaterale che deambula ancora con l'aiuto di bastoni canadesi in lista d'attesa per sostituzione protesica dell'anca contro laterale.

Circa tre mesi dopo l'intervento la Risonanza Magnetica effettuata su tutti i pazienti mostra stabilizzazione del focolaio di necrosi e soprattutto riassorbimento dell'edema della spongiosa a livello cefalico e cervicale. La Risonanza eseguita a distanza di un anno per i pazienti per cui è disponibile evidenza buon attecchimento del trapianto, iniziale risoluzione dell'area di rarefazione dovuta al tramite chirurgico e area di necrosi uguale o lievemente ridotta per dimensioni ma con segnale meno ipotenso e aspetto a carta geografica meno marcato indice di avvenuta riperfusione.

Infine due pazienti su undici per un totale di tre anche, in quanto uno dei due è stato trattato con trapianto di cellule staminali bilateralmente, riferiscono coxalgia a riposo e soprattutto durante la deambulazione. Entrambi sono fortemente limitati nello svolgimento delle attività quotidiane, soprattutto se si tratta di camminare a lungo o sollevare pesi. Ciononostante riferiscono miglioramento della sintomatologia rispetto al periodo precedente l'intervento. L'età media dei due pazienti è di trentasei anni (da trentacinque a trentasette). Uno dei due operato nel 2006 con osteonecrosi conseguente ad un evento traumatico è in lista d'attesa per intervento di artroplastica all'anca controlaterale. L'esame obiettivo dell'anca trattata rivela motilità completa ma dolente su tutti i piani del movimento ad esclusione dell'abduzione che è ridotta a circa 20° dal dolore. Al momento dell'intervento l'anca operata si trovava in stadio II secondo la classificazione di Arlet e Ficat. L'altro paziente è stato sottoposto a intervento all'anca sinistra nel 2008 e all'anca destra nel 2009. Si trattava di un paziente trapiantato di rene che ha interrotto la terapia con corticosteroidi ma assume ancora terapia immunosoppressiva (Everolimus 0.5 mg/die + Ciclosporina 70 mg/die). È inoltre iperteso, diabetico, fumatore (10 sigarette/die) e ha un BMI superiore a 35. All'esame obiettivo le due anche si presentano allo stesso modo. La flessione è limitata a 90° dal dolore, l'estensione conservata. L'abduzione è di circa 30° e l'adduzione di 20°, entrambe non dolenti. L'intrarotazione è limitata a 20° dal dolore, l'extrarotazione è completamente abolita. Al momento dell'intervento l'anca sinistra era in stadio III, la destra in stadio II (Tabelle 6 e 7).

In entrambi i casi la Risonanza Magnetica Nucleare effettuata a tre mesi dall'intervento ha dimostrato iniziale risoluzione dell'edema della spongiosa, mentre ai controlli successivi l'area infartuata è apparsa invariata per dimensioni e intensità di segnale.

Discussione

La necrosi avascolare della testa femorale è un'importante causa di disabilità in pazienti giovani a causa della sua naturale evoluzione verso la perdita della funzionalità dell'anca. È una patologia difficile da trattare soprattutto in stadio precoce. Nei casi più gravi in cui collasso e cedimento meccanico della testa del femore sono già avvenuti non ci sono dubbi sul trattamento da intraprendere dato che l'unica alternativa efficace è rappresentata dalla sostituzione protesica. Al contrario per i casi di malattia più lieve, quando sono presenti lesioni necrotiche ma l'integrità strutturale è conservata, esiste un cospicuo numero di trattamenti possibili a testimoniare la scarsa soddisfazione che ognuno di essi è in grado di portare.

Il trattamento chirurgico di tipo conservativo più utilizzato è la *core decompression* che può essere associata a trapianto osseo vascolarizzato o non vascolarizzato, innesto di matrice ossea demineralizzata o innesto in Tantalio. I risultati ottenuti con la sola *core decompression* riportati in letteratura sono molto variabili e dipendono soprattutto dallo stadio di malattia in cui viene praticata. Ad esempio da uno studio condotto da Tooke *et al* [9] su quarantasette anche trattate con decompressione focale è emerso che solo il 55% delle anche trattate in stadio III e il 43% delle anche trattate in stadio II ha mostrato miglioramento dal punto di vista clinico e radiografico contro il 100% delle anche trattate in stadio I. Un'altra possibile causa del fallimento risiede nel fatto che la *core decompression* consente di eliminare la porzione necrotica ma non fornisce uno stimolo rigenerativo sufficiente affinché la ripara-

zione della lesione avvenga in maniera completa. Per questo motivo si è cominciato ad associare la decompressione focale a metodiche in grado di promuovere e stimolare l'osteogenesi come trapianti autologhi vascolarizzati di perone o ala iliaca, allotrapianti di perone e applicazione di fattori di crescita come le BMP che hanno consentito di migliorarne l'efficacia [10-12].

Le nuove conoscenze riguardo la patogenesi della malattia attribuiscono l'insufficienza dei processi di rimodellamento e guarigione della lesione necrotica ad alterazioni delle cellule staminali mesenchimali da cui tutte le cellule dell'osso derivano. Questo è il principio su cui si basa l'associazione dell'impianto di cellule staminali mesenchimali autologhe alla *core decompression*.

Nell'esperienza della Clinica Ortopedica il successo globale di questo tipo di trattamento dal punto di vista sia clinico che radiografico è stato del 65% con percentuali variabili dal 100% per i pazienti in stadio I all'80% per quelli operati in stadio II contro lo 0% per i pazienti operato in stadio III. Su quattordici anche operate infatti due delle tre anche in stadio III sono già state riprese e sottoposte a sostituzione protesica in quanto hanno dimostrato progressione sia clinica che radiografica della malattia. Il terzo paziente trattato in questo stadio presenta una limitazione funzionale importante e nessun miglioramento radiografico. Per quanto riguarda le dieci anche trattate in stadio II il dolore e la limitazione funzionale associate ad assenza di miglioramento del quadro radiografico permangono in soli due casi. I rimanenti pazienti trattati in stadio II e l'unico trattato in stadio I invece hanno recuperato completamente la funzionalità dell'anca e mostrano evidenti segni di miglioramento alla risonanza magnetica nucleare.

Quindi i risultati ottenuti sono stati migliori nei casi in cui la terapia è stata applicata in stadi precoci della malattia prima che si verificasse il collasso similmente a quanto riportato in letteratura.

Hernigou *et al* [13] sono stati i primi ad utilizzare l'autotrapianto di cellule staminali mesenchimali associato a *core decompression* impiegando inizialmente questa terapia per trecentotrenta pazienti (cinquecentotrentadue anche). Di questi centosedici (centottantanove anche) sono stati seguiti per una media di sette anni. Il miglioramento dal punto di vista obiettivo, sintomatologico e radiografico si è verificato nel 94% dei pazienti trattati in stadio I e II (quindi prima del collasso) e nel 43% dei pazienti trattati in stadio II e III (a collasso avvenuto). In totale l'intervento ha avuto successo nell'82% dei casi. Ganga *et al* [14] hanno ottenuto un riscontro positivo in nove anche su dieci (90%) trattate prima del collasso.

Un altro studio condotto da Wang e colleghi [15] su cinquantanove anche (quarantacinque pazienti) di cui due in stadio I, quarantotto in stadio II (sette in stadio IIA secondo la classificazione ARCO, tredici in stadio IIB e ventotto in stadio IIC) e nove in stadio III ha ottenuto risultati paragonabili. Infatti dopo un follow-up medio di due anni e tre mesi (da un minimo di un anno a un massimo di tre anni e mezzo) il successo globale è stato del 78%. L'esito è stato positivo per l'88% delle anche in stadio I e II e solamente per il 44% delle anche trattate in stadio III.

Risultati simili sono stati riportati da Gan *et al* [16] e Karatoprak *et al* [17].

Tutti questi dati evidenziano la fondamentale importanza della scelta dei pazienti candidati all'intervento. La principale limitazione nell'impiego di questa tecnica infatti è rappresentata dalle indicazioni in quanto è necessaria una sostanziale sfericità della testa femorale per ottenere un risultato positivo. I candidati ideali sono dunque i pazienti in stadio I e II. Le probabilità di insuccesso aumentano per i pazienti in stadio III in quanto è già presente un iniziale cedimento meccanico. Da qui l'importanza di una diagnosi precoce e del monitoraggio dei pazienti appartenenti alle popolazioni a rischio al fine di cogliere il più precocemente possibile le alterazioni tipiche dell'osteonecrosi.

La *core decompression* associata all'utilizzo di trapianto di cellule staminali e fattori di crescita unisce ai vantaggi offerti dall'asportazione meccanica della lesione necrotica quali l'immediata riduzione della pressione intraossea uno stimolo metabolico che come risultato finale promuove l'apposizione di osso neoformato e la rivascolarizzazione dell'area patologica.

Ha inoltre il pregio di essere una metodica di esecuzione relativamente semplice, mini invasiva e caratterizzata da bassa incidenza di complicanze. Queste caratteristiche la rendono idonea an-

che per quei pazienti che per ragioni legate al loro stato di salute generale o a eventuali comorbidità non possono sottoporsi ad un intervento chirurgico più impegnativo.

Nell'esperienza della Clinica Ortopedica sono stati riscontrati buoni risultati legati soprattutto alle idonee caratteristiche dei pazienti trattati e in particolare all'utilizzo di questa tecnica nelle fasi precoci della malattia in accordo con i dati pubblicati da altri centri.

Considerata la sua validità nel ridurre significativamente il dolore articolare e ritardare o evitare l'intervento di sostituzione protesica questa tecnica può essere indicata come trattamento di scelta per gli stadi I e II della necrosi avascolare della testa femorale.

Tabelle e figure

Tabella 1. Classificazione di Arlet e Ficat.

Stadio	Quadro radiografico
<i>Stadio I</i>	Radiografia normale
<i>Stadio II</i>	Profilo della testa conservato. Area infartuale ben demarcata, possibili alterazioni cistiche e sclerotiche indice di rimodellamento
<i>Stadio III</i>	Ovalizzazione della testa o radiolucenza a semiluna
<i>Stadio IV</i>	Collasso evidente della testa con segni di artrosi

Tabella 2. Caratteristiche demografiche e fattori di rischio.

Fattore di rischio	N pazienti	Età	Sesso (f/m)	Bilateralità (n/tot)
<i>Corticosteroidi</i>	5	38 (20-54)	1/5	4/5
<i>Alcol</i>	1	32	0/1	1/1
<i>Sindrome di Marfan</i>	1	37	0/1	0/1
<i>Frattura</i>	2	44 (35-54)	0/2	1/2
<i>Idiopatica</i>	3	43 (39-54)	1/2	2/3
<i>Totale</i>	12	42 (29-53)	2/9	8/12

Tabella 3. Stadiazione delle 12 anche trattate al momento della diagnosi secondo la classificazione di Arlet e Ficat.

	Stadio I	Stadio II	Stadio III	Stadio IV
<i>Anche trapianto</i>	1	10	3	0
<i>Lateralità (DX/SX)</i>	0/1	7/3	1/2	0

Tabella 4. Reperti all'esame obiettivo preoperatorio.

Obiettività	Pazienti
<i>Zoppia di fuga</i>	2
<i>Dismetrie/Atteggiamenti patologici</i>	0
<i>Ipotonotrofismo muscolatura glutea e quadricipitale</i>	5
<i>Dolore in regione inguinale</i>	10
<i>Dolore in regione trocanterica</i>	3
<i>Alterazioni della motilità</i>	12
<i>Segno della chiave</i>	4
<i>Deficit VPN</i>	0

Tabella 5. Alterazioni della motilità di ogni anca operata prima dell'intervento.

Tipo di movimento	Articolarità		
	Completa e non dolente	Completa e dolente ai massimi gradi	Limitata dal dolore
<i>Flessione</i>	0	4	10 (in media a 110°)
<i>Estensione</i>	10	4	0
<i>Abduzione</i>	1	4	9 (in media a 30°)
<i>Adduzione</i>	1	4	9 (in media a 20°)
<i>Intrarotazione</i>	1	6	7 (in 3 casi limitata a 2/3, in 4 a 1/3)
<i>Extrarotazione</i>	1	6	7 (in 3 casi limitata a 2/3, in 4 a 1/3)

Tabella 6. Andamento clinico delle dodici anche operate.

Andamento clinico	N pazienti	Stadio al momento della diagnosi	Durata <i>follow-up</i>
<i>Sostituzione protesica conseguente a progressione della malattia</i>	2	III	2 anni (14-32 mesi)
<i>Miglioramento della sintomatologia ma permanenza di dolore e limitazione funzionale</i>	2 (3 anche)	II-III	2 anni e 3 mesi (12-52 mesi)
<i>Recupero completo del movimento, non dolore né limitazione funzionale</i>	8 (9 anche)	I-II	2 anni e 6 mesi (4- 60 mesi)

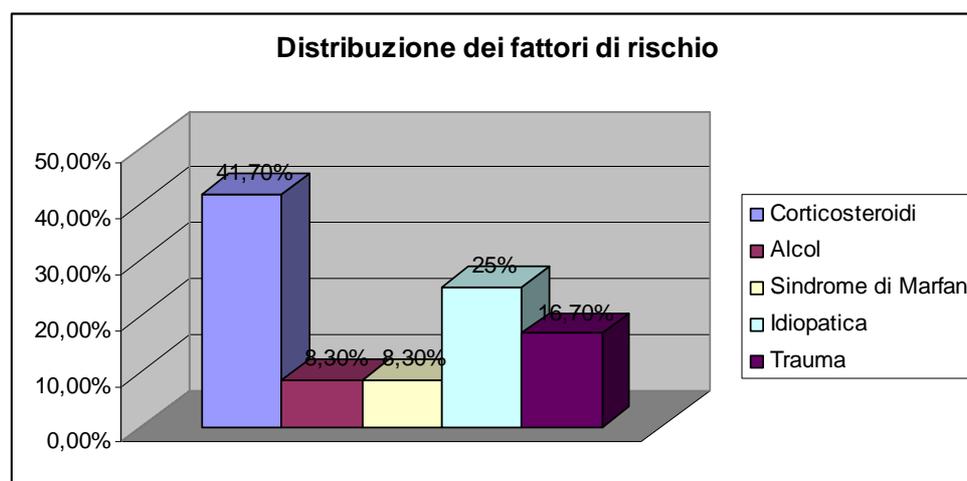


Figura 1. Distribuzione dei fattori di rischio nella popolazione studiata.

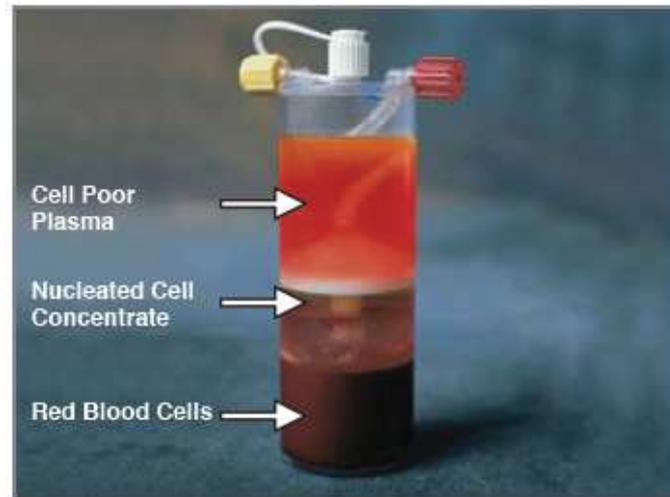


Figura 1. Il concentrato di cellule nucleate interposto tra plasma ed eritrociti a centrifugazione avvenuta.

Bibliografia

1. Jones JP. Epidemiological risk factors for nontraumatic osteonecrosis. *Orthopaede* 2000;29:370-379.
2. Kenzora JE, Glimcher MJ. Accumulative cell stress: The multifactorial etiology of idiopathic osteonecrosis. *Orthop Clin North Am* 1985;16:669-679.
3. Hirota Y, Hiroata T, Fukuda K et al. Association of alcohol intake, cigarettes smoking and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol* 1993;137:530-538.
4. Mont MA, Jones CL, Hungerford DS. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:1117-1132.
5. Ischemia and necrosis of bone. *William & Wilkins*, Baltimore 1980.
6. Mont MA, Jones LC, Seyler TM et al. New treatment approaches for osteonecrosis of the femoral head: an overview. *Instr Course Lect* 2007;56:197-212.
7. Idiopathic Ischemic Necrosis of Femoral Head in Adults. *University Park Press*, Baltimore 1971.
8. Proceedings of the Eleventh Open Scientific Meeting for the Hip Society. *Mosby*, St. Louis 1983.
9. Tooke M, Nugent J, Bassett L et al. Results of core decompression for femoral head osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 1988;228:99-104.
10. Lieberman JR. Core decompression for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 2004;418:29-33.
11. Lieberman JR, Conduah A, Urist MR et al. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with core decompression and human Bone morphogenetic protein. *Clin Orthop Relat Res* 2004;429:139-145.
12. Hungerford DS, Jones LC. Core decompression. *Tech Orthop* 2008;23:26-34.
13. Hemigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop* 2002;405:14-23.
14. Gangji V, Hauzeur JP, Matos C et al. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone marrow cells: a pilot study. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86A:1153-1160.
15. Wang B. L, Sun W, Shi ZC et al. Treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head with the implantation of core decompression and concentrated autologous bone marrow containing mononuclear cells. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010;130:859-865.
16. Gan YK, Dai KR, Zhang P et al. The treatment of bone defect with the implantation of concentrated autologous bone marrow containing mononuclear cells. *Chin J Orthop* 2006;26:721-727.
17. Karatoprak O, Korkmaz MF, Kara A. Early results of autologous mononuclear bone marrow cell transplantation on non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2008;43(2):178-183.