

# Pseudoartrosi sottotrocanterica in osteogenesi imperfetta

G.M. Calori, E. Mazza, L. Tagliabue, M. Colombo, C. Ripamonti

U.O.C. Chirurgia Ortopedica Riparativa e Risk Management, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano

DOI 10.1007/s10261-010-0021-z

**ABSTRACT** Subtrochanteric non-union in osteogenesis imperfecta

A 41-years-old patient came to our observation for a subtrochanteric non-union after a femoral fracture; the patient was affected with osteogenesis imperfecta type III associated with severe skeletal malformations such as convex chest-lumbar scoliosis, cardiomegaly and pelvic deformity. Moreover she presented a severe hypometria of the contralateral leg (about 20 cm) associated with an important extrarotation and varism of the residual femoral neck and clinodactyly. Surgical treatment consisted in the removal of the old broken fixation plate, pathological tissue cruentation, lateral 35° cuneiform resection. After a correct reduction we completed the fixation with a new osteosynthesis using AO LCP Synthes plate with trochanteric hooks and 8 screw, than we implanted growth factors (rh-BMP-7), autologous mesenchymal cells and a double massive allogenic bone graft. The postoperative course was regular. After 60 days a radiograph showed an initial healing of the fracture. Clinically, functional recovery of the operated limb was good, allowing the patient good mobility. After 3 months, a great healing progression was evident on CT control scans, with stable fixation and a correct alignment.

Non-unions are always challenging for the orthopaedic surgeon, frequently leading to severe and disabling deformity; this is much more true in this complex case, with a patient affected by osteogenesis imperfecta. Biotechnology, namely the use of human recombinant morphogenetic proteins (rhBMP-7) with autologous mesenchymal cells implant, represents not only a valid biological supplementation, already validated by international studies, but also a big opportunity for healing.

## Introduzione

Abbiamo trattato una paziente di 41 anni giunta alla nostra osservazione per pseudoartrosi sottotrocanterica del femore destro in esiti fratturativi, paziente affetta da osteogenesi imperfetta con associate gravi malformazioni scheletriche. Il trattamento chirurgico è consistito in rimozione dei mezzi di sintesi, cruentazione del focolaio pseudoartrosico, impianto di fattori di crescita (rh-BMP-7) e cellule mesenchimali, innesto di osso allogenico e nuova osteosintesi con placca LCP. Il decorso post-operatorio è stato regolare, con buon recupero funzionale dell'arto operato.

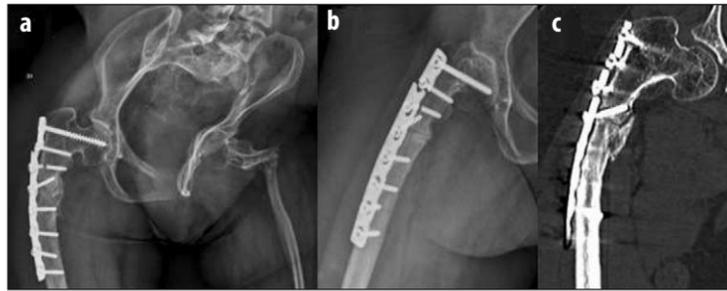
## Caso clinico

P.G., 41 anni, sesso femminile, razza caucasica, anamnesi familiare negativa per patologie reumatiche, ortopediche, genetiche e dismetaboliche. Affetta da osteogenesi imperfetta tipo III con associate gravi malformazioni scheletriche congenite quali: marcata scoliosi convessa dorso-lombare con importante gibbo e deformazione toracica, cardiomegalia, deformazione del bacino a "colpo di vento". La paziente presenta altresì importanti malformazioni scheletriche acquisite in seguito alle molteplici fratture spontanee riportate in età pediatrica (trattate incruentamente) quali: ipometria a carico dell'arto inferiore sinistro (di 20 cm circa) con clinodactilia e importante extrarotazione dell'arto associata a un grave varismo del residuo collo femorale. Peso 50 kg, statura 120 cm. Non fumatrice, svolge vita sedentaria, nega l'assunzione di terapie farmacologiche, non presenta infezioni in atto. In anamnesi nessun

precedente chirurgico o ricovero per patologie d'organo. A causa della patologia malformativa congenita e del conseguente habitus costituzionale, riferisce di non aver mai deambulato, ma utilizza da sempre la carrozzina. Nel luglio 2002, in seguito a incidente stradale, ha riportato la frattura sottotrocanterica del femore destro e dell'ala iliaca sinistra. Ricoverata presso il nostro Istituto, è stata sottoposta a intervento chirurgico di riduzione e osteosintesi con placca DCS opportunamente modellata, vite cefalica e 7 viti bicorticali, di cui 3 prossimalmente al focolaio di frattura e 4 distali.

Il decorso post-operatorio della paziente è stato regolare. Ai controlli radiografici successivi, effettuati dai colleghi, si è però evidenziato un ritardo consolidativo. La paziente non è stata sottoposta ad alcuna terapia fisica ma, data la buona stabilità della sintesi e il limitato utilizzo dell'arto (unicamente per spostamenti letto-carrozzina-poltrona), è stato concesso, in accordo con la paziente, un carico parziale. Da allora ha sempre goduto di buona salute e ha utilizzato l'arto destro senza difficoltà.

Giunta alla nostra osservazione nell'aprile 2010, a distanza di circa 8 anni, lamentava dolore al terzo prossimale del femore destro e sensazione di preternaturalità nel movimento dell'arto. Non riferiva traumi diretti o indiretti, ricordava però nel gennaio 2010 una comparsa improvvisa di dolore dopo un banale movimento nello spostamento letto-carrozzina. Eseguita una valutazione clinica, gli opportuni radiogrammi e una scansione TC, si è evidenziata una pseudoartrosi sottotrocanterica del femore destro (Fig. 1). Gli



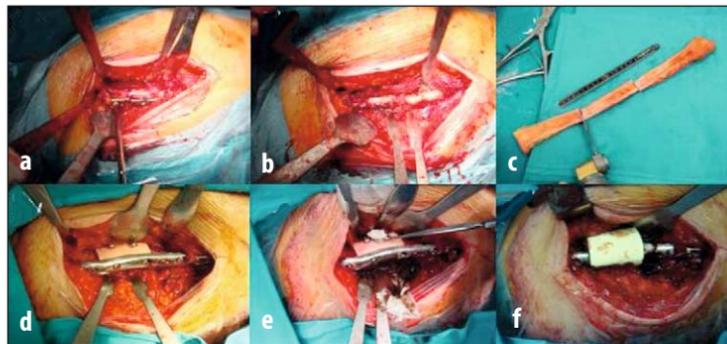
**Fig. 1.** Radiogrammi e TC pre-operatori. **a, b** Radiogrammi che mostrano i mezzi di sintesi rotti e il focolaio di PSA. **c** Una scansione TC raffigura in maniera esaustiva la mancata saldatura della frattura

esami di laboratorio eseguiti (emocromo, VES e PCR) escludevano un focolaio settico in atto.

Ricoverata presso la nostra Unità Operativa – il Centro di Chirurgia Ortopedica Riparativa – è stata sottoposta a trattamento chirurgico (l'intera sequenza è visibile in Figura 2).

Sono stati rimossi i mezzi di sintesi rotti e praticati "courettage"

del canale midollare a carico sia del moncone distale sia del prossimale. Ottenuta una corretta riduzione si è proceduto, sotto controlli amplioscopici, alla sintesi con placca AO LCP Synthes da femore prossimale a stabilità angolare uncinata per la presa trocanterica e 8 viti, di cui 2 prossimalmente al focolaio e 6 distali. Si è posizionato un duplice innesto massivo di osso allogene-

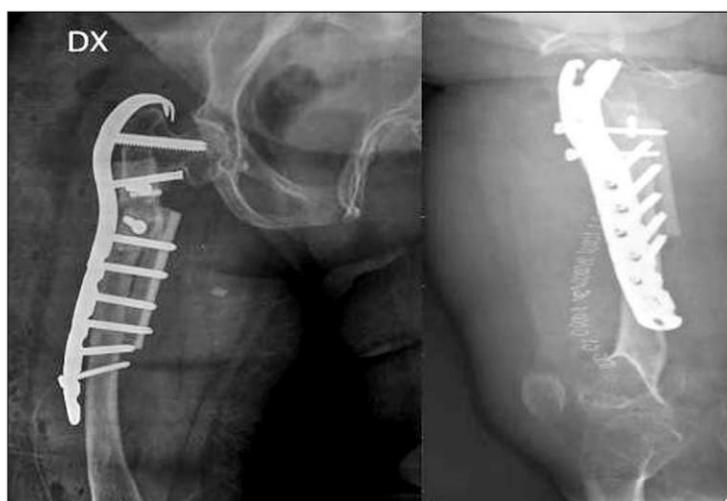


**Fig. 2.** Immagini intra-operatorie. **a** I mezzi di sintesi (placca DCS) rotti. **b** Il focolaio pseudoartrosico atrofico con interposto tessuto fibrotico. **c** La stecca di osso di banca durante la fase di modellamento. **d** La nuova sintesi con placca Synthes trocanterica uncinata. **e** L'innesto osseo fissato a copertura del focolaio. **f** L'innesto delle rh-BMP7. **g** Il risultato finale prima della sutura

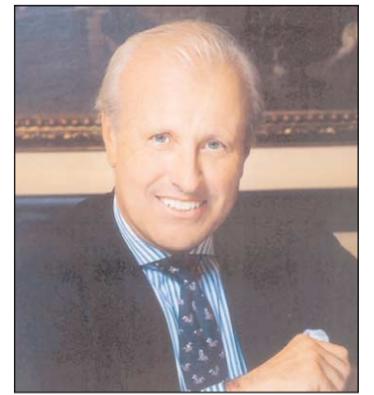
dei tramiti ossei e toilette dei tessuti ove sussisteva una reazione metallosica. Si è riscontrato un quadro clinico intra-operatorio di grave pseudoartrosi atrofica con interposizione di tessuto fibro-cartilagineo e relativa instabilità del focolaio fratturativo. Sono stati eseguiti tamponi intra-operatori per batteri aerobi e anaerobi. Si è proceduto quindi con resezione cuneiforme a base laterale di 35° (come da "planning" pre-operatorio) "en-bloc" del focolaio stesso fino a sezione di osso vitale e alla liberazione

nico omologo opportunamente modellato a stecche, di cui uno posto medialmente in neutralizzazione vincolata alla stessa placca laterale e un altro anteriore posto a copertura del focolaio e fissato con 2 viti in compressione (i radiogrammi post-operatori sono visibili in Figura 3).

A completamento sono state innestate cellule mesenchimali autologhe preliminarmente ricavate da prelievo dall'ala iliaca omolaterale imbibite su "scaffold xenograft" e si è effettuato l'innesto di fattori di crescita, quali pro-



**Fig. 3.** Radiogrammi post-operatori: sono visibili i 2 radiogrammi successivi all'intervento chirurgico che mostrano la nuova sintesi e gli innesti opportunamente posizionati



**G.M. Calori**

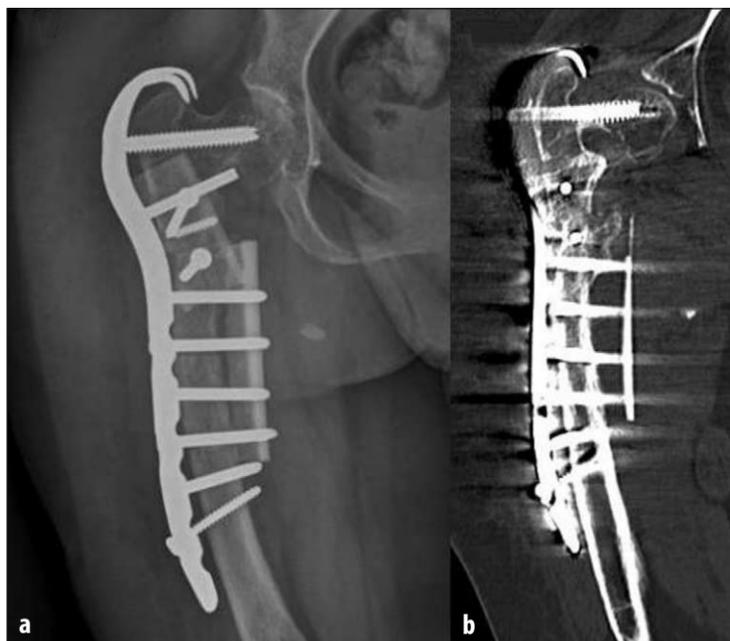
teine ossee morfogenetiche ricombinanti umane (rh-BMP-7, Osigraft® 1 fiala), ritenuti in sito dall'avvolgimento di un duplice strato di garza di cellulosa ossidata laminare (Tabotamp®) e da collagene equino antibiotato con gentamicina (Septcoll®) a copertura. Le perdite ematiche intra- e post-operatorie sono risultate modeste, tali da richiedere solo il supporto di una singola emotrasfusione (una unità di concentrato eritrocitario standard allogeneico).

Il decorso post-operatorio è stato regolare; la paziente ha proseguito la profilassi antibiotica standard attuata nella nostra U.O. con cefalosporina di 3ª generazione (cefazolina) per 5 giorni; i colturali intra-operatori sono risultati negativi per aerobi e anaerobi. Ha eseguito anche profilassi ATE effettuata con LMWH (enoxaparina sodica, 1 fiala s.c./die) per 30 giorni. La paziente è stata dimessa in 6ª giornata in condizioni cliniche stabili. La desutura e la rivalutazione clinica sono avvenute in ambulatorio divisionale in 18ª giornata.

La paziente è stata rivalutata clinicamente e con opportuni radiogrammi a 60 giorni circa dall'intervento (Fig. 4a). Radiograficamente erano presenti iniziali, seppur ancora incompleti, processi riparativi. La cicatrice cutanea appariva normocromica, normotrofica e normotonica, l'arto operato presentava un buon recupero funzionale, tale da consentire alla paziente di ritornare alla vita normale, essendo già in grado di mobilizzarsi autonomamente. Al controllo TC effettuato a 3 mesi dall'intervento, si evidenziavano una buona progressione dei processi riparativi, valida stabilità dell'impianto e il corretto posizionamento degli innesti (Fig. 4b).

## Revisione della letteratura

L'osteogenesi imperfetta è una patologia genetica a trasmissione autosomica dominante che presenta anomalie nella sintesi del collagene tipo I per mutazione dei geni Col1 A1 e A2 [1]. Prevalentemente di origine congenita, si può tuttavia verificare anche in pazienti che presentino una mutazione genetica spontanea, e quindi anche con genitori sani (25% dei casi). Nei casi di genitori affetti, essi hanno il 50% di probabilità di trasmettere la malattia ai figli. La malattia col-



**Fig. 4.** Radiogrammi a 2 mesi e TC a 3 mesi dall'intervento chirurgico. **a** Radiogramma che mostra iniziali processi consolidativi a carico del focolo a 60 giorni circa dall'intervento. **b** Scansione TC che evidenzia la buona progressione dei processi consolidativi

pisce maschi e femmine con rapporto 1:1 e con incidenza di 1 ogni 20-50.000 nati vivi circa [2]. Clinicamente si manifesta con fragilità ossea ed è nota anche come malattia di Lobstein (tipo I), sindrome di Vrolik (tipo II), sindrome di van der Hoeve o sindrome di Eddowes. Fenotipicamente si manifesta con problemi a carico dello scheletro (cifosi e scoliosi, bassa statura, deformazioni progressive degli arti), delle articolazioni (iperestensibilità articolare), delle orecchie (perdita dell'udito sia per difetto neurosensoriale sia a causa di anomalie ossee dell'orecchio medio e interno), degli occhi (sclere bluastre), della cute e dei denti (dentinogenesi imperfetta) [3]. I fenotipi più gravi o letali sono la conseguenza di difetti genetici, che determinano molecole anomale di collagene che non riescono a formare la tripla elica. Attualmente se ne conoscono sette varianti tipologiche a diversa gravità.

In letteratura non vi sono studi a carattere scientifico che trattano di pseudoartrosi in pazienti portatori di osteogenesi imperfetta in età adulta. Esiste un unico articolo che tratta di osteogenesi imperfetta nell'adulto, ma per la correzione delle deformità susseguenti alla numerose fratture [4].

Gli unici due articoli scientifici presenti riguardano studi su pseudoartrosi in pazienti con osteogenesi imperfetta in età giovanile [5,6]. Nessuno di questi, comunque, cita o utilizza alcuna biotecnologia nel trattamento di questi pazienti. Essi semplicemente affermano che la pseudoartrosi in pazienti con osteogenesi imperfetta è un fenomeno non raro, raccomandando altresì un appropriato "management" incruento e/o una corretta e stabile sintesi primaria al fine di evitare questa gravosa complicanza.

Le proteine ossee morfogenetiche ricombinanti di origine umana, note anche con l'acronimo rh-BMP, sono polipeptidi carat-

terizzati da un grande potenziale osteoinduttivo e fanno parte della grande famiglia dei fattori di crescita trasformanti beta (TGF- $\beta$ ) [7]. Essi sono in grado di indurre una parte del processo biochimico che conduce alla condrogenesi durante la neoformazione ossea, includente la chemiotassi, la proliferazione di cellule mesenchimali e di cellule osteoprogenitrici nonché la loro differenziazione verso la linea condrogenica o osteogenica [8]. Attualmente le rh-BMP-7, associate a un "carrier" biochimico di struttura collagenica, sono utilizzate in ambito ortopedico in associazione con i convenzionali autotrapianti o in loro sostituzione al fine di ottenere una migliore guarigione in processi morbosi quali pseudoartrosi, perdite di sostanza critiche e osteolisi periprotetice. La loro efficacia è stata dimostrata e validata da numerosi studi scientifici internazionali e il loro utilizzo è considerato sicuro [9-12].

### Conclusioni

La pseudoartrosi in primo luogo e, più in generale, i difetti riparativi rappresentano una difficile e avvincente sfida per i chirurghi ortopedici, nonché gravi e spesso invalidanti complicanze per il malato. In pazienti affetti da gravi patologie, come l'osteogenesi imperfetta nel presente caso, queste temibili complicanze diventano ancora più gravose e invalidanti, ma anche più difficoltose da trattare per il chirurgo. Le biotecnologie, e in particolare l'utilizzo di proteine ossee morfogenetiche ricombinanti umane (rh-BMP-7) e l'innesto di cellule mesenchimali autologhe, sono una risorsa ormai validata e consolidata da studi scientifici internazionali. Esse possono rappresentare una valida supplementazione biologica, nonché un'importante arma, a disposizione del chirurgo che, però, deve conoscerle bene e saperle maneggiare opportunamente al fine

di evitare la dispersione del loro potenziale intrinseco. Nel complesso caso in questione si sono rivelate utili nel trattamento della pseudoartrosi sotto-trocanterica e nei risultati clinici e radiografici preliminari a 3 mesi hanno mostrato interessanti risultati circa la stimolazione del processo riparativo osseo anche in questo tessuto patologico. Proseguiremo con i controlli clinici e radiografici scadenzati al fine di monitorare l'andamento di questo processo evolutivo, consci della bontà del nostro trattamento, ma anche speranzosi nella guarigione della nostra paziente.

### Bibliografia

1. Van Dijk FS, Cobben JM, Pals G (2010) Osteogenesis imperfecta, normal collagen folding, and lack of cyclophilin B. *N Engl J Med* 362:1940-1941
2. Cao A, Dalla Piccola B, Notar-

3. Goldberg MH (2010) Osteogenesis imperfecta. *J Oral Maxillofac Surg* 68:1456
4. Ring D, Jupiter JB, Labropoulos PK et al (1996) Treatment of deformity of the lower limb in adults who have osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 78:220-225
5. Agarwal V, Joseph B (2005) Non-union in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B* 14:451-455
6. Gamble JG, Rinsky LA, Strudwick J, Bleck EE (1988) Non-union of fractures in children who have osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg Am* 70:439-443
7. Wozney JM (1989) Bone morphogenetic proteins. *Prog Growth Factor Res* 1:267-280
8. Giannoudis PV, Kanakaris NK, Einhorn TA (2007) Interaction of bone morphogenetic proteins with cells of the osteoclast li-

9. Calori GM, Tagliabue L, Gala L et al (2008) Application of rhBMP-7 and platelet-rich plasma in the treatment of long bone non-unions: a prospective randomised clinical study on 120 patients. *Injury* 39:1391-1402
10. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD et al (2001) Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. *J Bone Joint Surg Am* 83[Suppl. 1]:151-158
11. Kanakaris NK, Calori GM, Verdonk R et al (2008) Application of BMP-7 to tibial non-unions: a 3-year multicenter experience. *Injury* 39[Suppl. 2]:83-90
12. Kanakaris NK, Lasanianos N, Calori GM et al (2009) Application of bone morphogenetic proteins to femoral non-unions: a 4-year multicentre experience. *Injury* 40[Suppl. 3]:54-61

**Spazio riservato a  
Adler  
Clicca in Home Page il bottone  
"Sponsor di questo fascicolo"**