

Classificazione delle pseudoartrosi e perdite di sostanza ossea: Non Union Scoring System

G.M. Calori, M. Colombo, E.L. Mazza, S. Mazzola, E. Malagoli, B.M. Marelli

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

DOI 10.1007/s10261-013-0041-6

ABSTRACT Non union and bone defect classification: Non Union Scoring System

A new scoring system is proposed in order to assist surgeons with the complex analysis associated with non-union surgery. Patients with non-union are rarely easily compared with one another and this has frustrated research in this field. We have therefore attributed values to clinical features based on clinical experience and research evidence, so that patients of similar complexity can be compared with one another. When greater experience with this scoring system has been gained it will be further refined and validated. We propose that surgeons with a subspecialist interest in non-union surgery use this system in reporting results, and that non-specialist surgeons use it to inform their decision to treat the fracture themselves, or refer to a subspecialist.

Introduzione

Da sempre vi è un lungo dibattito circa la definizione di pseudoartrosi. Sebbene siano state accettate le classificazioni attuali, il problema non è semplice e non si riesce a fornire una definizione soddisfacente di pseudoartrosi. Questo concetto ha ostacolato la ricerca per diversi anni. Non esistono due casi di pseudoartrosi apparentemente uguali. Il concetto di "personalità della frattura" è stato descritto come la necessità di prendere in considerazione in primo luogo l'osso, poi i tessuti molli, quindi il paziente e i fattori ambientali che influenzano la risposta del paziente alla frattura [1]. La nostra proposta è che un approccio simile venga utilizzato in modo da poter comparare risultati di pseudoartrosi con severità differente. Una migliore comprensione del problema ci permetterà di attuare la nostra strategia di trattamento in modo più obiettivo. Questo sarebbe il comune scopo degli altri fondamentali sistemi classificativi di punteggio, tra i quali l'Injury Severity Score o i molteplici sistemi di valutazione funzionale per la classificazione delle problematiche articolari [2]. In questo contesto, abbiamo preso in considerazione variabili importanti che sono implicate nella patogenesi di una pseudoartrosi. Dopo aver consultato svariati colleghi, siamo ora in grado di presentare un nuovo sistema di classificazione per le pseudoartrosi.

Evoluzione del nuovo sistema di classificazione "Non-Union Scoring System" (NUSS)

In passato sono stati usati diversi sistemi classificativi per le pseudoartrosi. Weber e Cech hanno sviluppato un sistema basato sulla valutazione radiografica, che è stato ampiamente usato per guidare il processo decisionale nella chirurgia delle pseudoartrosi [3]. A nostro parere, questo sistema non è stato validato. Infatti sembra che le ipotesi fatte da Weber e Cech non siano supportate dalle recenti evidenze scientifiche

[4]. Indicativamente è noto che pseudoartrosi ipertrofiche necessitano di stabilità meccanica e pseudoartrosi atrofiche di uno stimolo biologico. Sebbene questa distinzione possa avere un valore nella decisione terapeutica, nell'esperienza clinica si è spesso dimostrato che non sempre si riesce a raggiungere la guarigione; sembra quindi che altri fattori (caratteristiche del paziente e dei tessuti molli, oltre alla tipologia di pseudoartrosi) siano altrettanto importanti e vadano valutati prima di intraprendere un trattamento terapeutico [5,6].

Ilizarov ha sviluppato un sistema in grado di guidare la scelta verso il trattamento chirurgico appropriato basato su caratteristici aspetti della morfologia dell'osso (lasso, rigido e rigido con deformità angolare) [7]. Ogni paziente può essere inserito solo in un gruppo, e solo un trattamento è appropriato per ciascun gruppo. Non siamo convinti che questo sistema possa soddisfare le esigenze di trattamento per le pseudoartrosi, perché oggi esistono più opzioni di trattamento rispetto a quelle del sistema Ilizarov, e chiaramente questo sistema non considera l'intera "personalità" di una frattura.

Paley ha descritto un sistema estremamente utile per la classificazione delle pseudoartrosi con finalità di ricostruzione, ma ancora una volta, pur informando il chirurgo su quale tecnica può essere la più appropriata, esso non considera la situazione patologica nella sua complessità [8]. Sarebbe necessario per l'ortopedico-traumatologo un sistema innovativo in grado di considerare la molteplicità di fattori al fine di prendere una decisione definitiva, dovendo scegliere tra una vasta gamma di opzioni di trattamento. La percentuale di fallimento nel trattamento delle pseudoartrosi è stimata essere del 20%. [9] È stato proposto che, per affrontare tutti i fattori che possono essere implicati in una pseudoartrosi, gli elementi da considerare siano l'ambiente cellulare, i fattori di crescita, la matrice ossea e la stabilità meccanica; essi costituiscono

nel loro insieme il cosiddetto concetto di "diamante" [10].

La vascolarizzazione delle pseudoartrosi si è ipotizzata essere carente nel gruppo biologicamente inattivo secondo la classificazione di Weber e Cech, ma sono state richieste evidenze per avvalorare questa ipotesi. Sebbene la carenza vascolarizzazione sia un fattore cruciale, questa rimane ancora una tematica da affrontare. Se assumiamo che la causa del fallimento del trattamento chirurgico della pseudoartrosi sia una mancata valutazione di tutti i fattori coinvolti, il nostro auspicio è che l'adozione di un sistema di classificazione a punteggio potrà essere di aiuto nel lungo termine per stabilire alcuni principi guida di classificazione e trattamento. Come già precedentemente detto, sistemi di classificazione, in gran parte basati sulla valutazione radiografica delle pseudoartrosi, esistono già. Nonostante i chirurghi utilizzino le radiografie per guidare in modo abbastanza razionale il processo decisionale sulla base delle dimensioni del "gap" presente, nonché di allineamento, geometria, stabilità, porosità e sclerosi, ci sono altri fattori che la radiografia non è in grado di mostrare tra cui il meccanismo di alta/bassa energia che ha generato il trauma, malattie concomitanti come il diabete, una eventuale assunzione di terapia steroidea, la vascolarizzazione, la presenza di infezione, la cellularità, l'espressione genica e lo stato dei recettori cellulari, l'ambiente chimico, la più ampia "personalità della pseudoartrosi" e l'anamnesi delle precedenti modalità di trattamento [11-19].

Bhattacharyya e coll. avevano elegantemente dimostrato che sulla base di semplici radiografie della pseudoartrosi un chirurgo non può nemmeno giudicare "meglio del lancio di una moneta" se una frattura è unita o no in sospetti casi di pseudoartrosi [20]. Dobbiamo pertanto essere cauti sul quantitativo di informazioni che crediamo di poter derivare dalle semplici radiografie. Quali altri fattori devono essere valutati? Hinsley et al. hanno stabilito che la flussimetria laser Doppler non è utile per la valutazione della vitalità dei frammenti in fratture ossee esposte ed è pertanto una metodica considerata di scarsa utilità per la valutazione delle pseudoartrosi [21]. Non siamo stati in grado di trovare lavori scientifici in grado di dimostrare la validità della RM o dell'angiografia in pseudoartrosi delle ossa lunghe; queste metodiche sono però utilizzate per la valutazione della perfusione ossea nella testa femorale dopo la frattura del collo femorale e per definire la prognosi di una osteosintesi [22]. Potrem-

mo prendere in considerazione l'incurvatura, la rigidità e/o l'indice di callo [23] o altre innovative tecniche [24,25]. Tuttavia, nella corrente pratica clinica, questi test non fanno parte dell'armamentario quotidiano del traumatologo e, per ragioni di pragmatismo, questi fattori non sono stati inseriti nel nostro sistema di punteggio. È quindi con questo ampio mandato che noi proponiamo che i fattori considerati nello sviluppo di un nuovo sistema di punteggio debbano comprendere l'osso, caratteristiche peculiari di fratture esposte o non esposte, numero di interventi precedenti, invasività degli interventi precedenti, adeguatezza di precedenti interventi chirurgici, allineamento osseo, presenza di difetti ossei, stato dei tessuti molli e grado attribuito al paziente secondo la American Society of Anesthesia (ASA). Ciascun fattore è stato suddiviso in sottogruppi, ognuno dotato di un sistema di punteggio che riflette la difficoltà che ci si può aspettare durante il corso del trattamento. Il punteggio totale sarà quindi moltiplicato per 2 (Tab. 1).

Vorremmo allora suggerire che un punteggio da 0 a 25 sia considerato indicativo di una comune pseudoartrosi che dovrebbe rispondere bene ai trattamenti standard; solitamente è necessario incrementare la stabilità meccanica per giungere a guarigione. Punteggi tra 26 e 50 richiederebbero un trattamento specialistico più intensivo. Oltre a un problema meccanico vi è un problema biologico, e in questi casi può essere indicato un trattamento in grado di aumentare la stabilità meccanica e fornire uno stimolo biologico anche solamente in monoterapia. I pazienti con punteggio tra 51 e 75 devono ricevere cure e trattamenti specialistici. Questi pazienti presentano un grave problema meccanico e biologico ed in tali condizioni noi applichiamo il principio della Camera Biologica [29] e l'impiego delle biotecnologie in politerapia (fattori di crescita, cellule mesenchimali stromali e "scaffold") [30, 31, 32] oltre che il raggiungimento di una appropriata stabilità meccanica. Infine, pazienti con punteggio superiore a 75 possono essere candidati per una amputazione primaria, l'artrodesi, l'impianto di protesi articolari o di megaprotesi.

Discussione

Il peso e la scelta dei fattori inclusi in questa tabella sono basati sulla notevole esperienza nel campo delle pseudoartrosi degli Autori senior, nonché sulla collaborazione degli Autori senior con col-



G.M. Calori

leggi con interessi equivalenti a seminari e congressi. Siamo convinti di aver incluso tutti i fattori che possono avere un impatto sulla complessità e sulle difficoltà nel trattamento delle pseudoartrosi. L'adeguatezza della sintesi iniziale è chiaramente un fattore importante e globalmente riconosciuto come fonte comune di fallimento della chirurgia primaria [26,27]. L'effetto di questo fattore sulla probabilità di successo di trattamenti successivi è più difficile da valutare, ma la nostra speranza è che alcune considerazioni potranno emergere dall'analisi dei dati raccolti. Il tipo di frattura, la dimensione del "gap" e la presenza di perdita di sostanza ossea riscontrata all'intervento chirurgico di osteosintesi primaria sono considerati fattori di rischio per ritardo di consolidazione o per lo sviluppo di una pseudoartrosi. Sembra probabile che possano essere considerati anche per il trattamento chirurgico di una pseudoartrosi e quindi li abbiamo inclusi nel nostro sistema. Abbiamo anche incluso fattori considerati con scarsa evidenza scientifica come predittivi di sviluppo di pseudoartrosi, come il numero di precedenti interventi chirurgici, la presenza di osteoporosi, lo stato di rivestimento fornito dai tessuti molli e il grado ASA. Esiste una moltitudine di prove che sostengono l'inclusione, come fattori predittivi di pseudoartrosi nella guarigione di una frattura, del fumo, di una concomitante terapia steroidea, dell'uso di farmaci antinfiammatori (FANS) [1,18]. È intuitivo supporre che essi siano considerati anche predittivi di fallimento in caso di trattamento chirurgico di una pseudoartrosi, sebbene questo dato non sia stato provato dai nostri studi. Similmente, fratture esposte sono ad alto rischio di pseudoartrosi; abbiamo incluso tale elemento come fattore di rischio per il trattamento chirurgico delle pseudoartrosi, perché le cause di fallimento della guarigione di una frattura nelle fratture aperte (deterioramento dei tessuti molli e contaminazione) sono considerati presenti anche nelle pseudoartrosi [11,14]. Il diabete sembra avere un effetto negativo sulla guarigione ossea; questo ha permesso di includerlo nel punteggio della classificazione anche in assenza di qualsiasi evidenza del fatto che il diabete possa influenzare negativamente il trattamento delle pseudoartrosi [1].

Tabella 1. Non Union Scoring System. La somma dei punteggi moltiplicata per 2 fornisce un indice di severità della pseudoartrosi da 0 a 100; quanto più alto è il valore, tanto maggiore è la complessità del caso da trattare

OSSO		
Qualità dell'osso	Buona	0
	Moderata (osteoporotico)	1
	Scarsa (severa osteoporosi o perdita di sostanza)	2
	Molto scarsa (necrosi, mancanza di vascolarizzazione, sepsi)	3
Tipo di frattura primaria	Chiusa	0
	Aperta 1°	1
	Aperta 2-3°A	3
	Aperta 3°B-3°C	5
Numero di precedenti interventi	Nessuno	1
	<2	2
	<4	3
	>4	4
Invasività dei precedenti interventi	Minima (chirurgia chiusa)	0
	Aperta intramidollare (chiodi)	1
	Aperta extramidollare	2
	Osteosintesi che include innesto osseo	3
Adeguatezza della chirurgia primaria	Inadeguata stabilità	0
	Adeguatezza stabilità	1
Weber & Cech Group	Ipertrofico	1
	Oligotrofico	3
	Atrofico	5
Allineamento osseo	Non anatomico	0
	Anatomico	1
"Gap" osseo	0,5-1 cm	2
	1-3 cm	3
	>3 cm	5
TESSUTI MOLLI Tessuti molli	Intatti	0
	Precedente intervento non invasivo, minima cicatrice	2
	Precedente trattamento sul difetto di tessuto molle	3
	Precedente trattamento complesso sul difetto di tessuto	4
	Assenza di vascolarizzazione	5
	Presenza di lesioni o difetti della pelle (ulcere-esposizioni)	6
PAZIENTE Classificazione ASA	1/2	0
	3/4	1
Diabete	No	0
	Si (ben controllato HbA1c < 10)	1
	Si (poco controllato HbA1c > 10)	2
Test ematochimici	WCC > 12	1
	ESR > 20	1
	CRP > 20	1
Stato di infezione clinica	Pulito	0
	Precedente infezione o sospetto di infezione	1
	Settico	4
Terapia	Corticosteroidi	1
	FANS	1
Fumatore	No	0
	Si	5

ASA = American Society of Anesthesia; HbA1c = emoglobina glicata; WCC = conta dei globuli bianchi; ESR = velocità di eritrosedimentazione; CRP = proteina C-reattiva; FANS = farmaci antinfiammatori non steroidei

Speriamo che l'inclusione nel sistema di classificazione a punteggio di fattori di rischio noti per avversa guarigione della frattura primaria possa permetterci, forse per la prima volta, di raccogliere e analizzare la portata degli effetti di questi fattori per la riparazione secondaria nel trattamento chirurgico delle pseudoartrosi. Siamo consapevoli che questo sistema dovrà essere sottoposto a validazione clinica ed è attualmente utilizzato per raccogliere dati a fini di convalida. Singoli centri non sono in grado di riportare un nu-

mero sufficiente di casi per ricavare sottogruppi significativi tali da poter convalidare il sistema. Abbiamo quindi proposto che questo sistema venga adottato nel maggior numero possibile di centri e che i risultati vengano raccolti globalmente attraverso un registro di raccolta dati centrale. Esiste già una sezione che ha lo scopo di raccogliere i risultati in casi di pseudoartrosi nel database del gruppo di utenti BMP stabilito a Leeds (www.bmpusergroup.co.uk). Proponiamo di sfruttarlo come un portale di rac-

colta dati utilizzando questi criteri, con la speranza che molti centri di tutta Europa o del mondo possono contribuire con le proprie casistiche. In questo modo ci auguriamo di raccogliere informazioni sufficienti (da migliaia di casi) in un tempo relativamente breve (1-2 anni) per iniziare a trarre utili conclusioni e per consentire la validazione di questo sistema di classificazione. Una prima indagine è stata eseguita da Abumunaser e Al-Sayyad nel 2011 [28], i quali hanno valutato retrospettivamente l'applicazione del NUSS su 40 pazienti affetti da pseudoartrosi. Questi Autori hanno però preferito semplificare la classificazione suddividendo i risultati finali in soli 3 gruppi anziché 4 come da noi suggerito, unendo i gruppi 2 e 3 in un unico gruppo con un punteggio compreso tra 26 e 75. Tale gruppo è costituito da pazienti che necessitano di trattamenti avanzati di stimolazione biologica e correzione della stabilità meccanica mediante innesti ossei, biotecnologie, fissatori esterni. Nel complesso gli Autori concludono che la classificazione da noi proposta è valida e utile nella scelta del trattamento delle pseudoartrosi, ma che necessita di ulteriori validazioni per poterne confermare l'applicabilità e il valore prognostico.

Questo sistema di punteggio ha punti di forza e di debolezza. A suo favore vi è il primo tentativo di conglobare tutti i fattori che influenzano l'esito di una pseudoartrosi. È stato costruito con notevole considerazione da parte di esperti chirurgici, con il supporto derivato dall'evidenza scientifica presente in letteratura. Sarà uno strumento molto utile per aiutare a vagliare le caratteristiche che possono o meno essere predittive di una prognosi sfavorevole. Il punto debole di questo sistema è la mancanza di una validazione scientifica. Tuttavia, finché non si sarà raggiunta una comprovata esperienza di utilizzo di un qualsiasi sistema di classificazione a punteggio, non si potrà raggiungere una validazione scientifica. A causa dell'eterogeneità dei casi di pseudoartrosi e della relativa scarsità di casistica nei singoli centri, abbiamo ritenuto che il migliore approccio possa essere quello di pubblicare un sistema di classificazione al fine di diffondere l'esperienza ottenuta in svariati centri con l'utilizzo di questo strumento. Solo così esso potrà venire validato.

Conclusioni

Abbiamo proposto un sistema di classificazione a punteggio che crediamo potrà essere utile per i clinici interessati nella valutazione di un paziente con pseudoartrosi. Alti punteggi suggeriranno la necessità di trattamenti e chirurgia specialistica per ottenere un buon risultato. Bassi punteggi indicheranno che buoni risultati potranno essere ottenuti in molti casi da chirurghi competenti

usando trattamenti standard. Nel futuro speriamo che, attraverso l'utilizzo di questo sistema, non saranno più comparate tra loro coorti di pazienti con pseudoartrosi di differente complessità e i risultati scientifici potranno essere appropriatamente stratificati.

Bibliografia

- Calori GM, Albisetti W, Agus A et al (2007) Risk factors contributing to fracture non-unions. *Injury* 38[Suppl. 2]:11-18
- Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, Long WB (1974) The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma* 14:187-196
- Weber BG, Cech O (1976) Pseudarthrosis. Grune and Stratton, New York
- Reed AA, Joyner CJ, Brownlow HC, Simpson AH (2002) Human atrophic fracture non-unions are not avascular. *J Orthop Res* 20:593-599
- Ackerman G, Jupiter JB (1988) Non-union of fractures of the distal end of the humerus. *J Bone Joint Surg Am* 70:75-83
- 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
- Catagni MA (1998) Treatment of fractures, non-unions, and bone loss of the tibia with the Ilizarov method. Ed A. Bianchi Maiocchi Milan, Italy.
- Paley D, Catagni MA, Argnani F et al (1989) Ilizarov treatment of tibial nonunions with bone loss. *Clin Orthop Relat Res* 241:146-165
- Tzioupis C, Giannoudis PV (2007) Prevalence of long-bone non-unions. *Injury* 38[Suppl. 2]:3-9
- Giannoudis PV, Einhorn TA, Marsh D (2007) Fracture healing: the diamond concept. *Injury* 38[Suppl. 4]:3-6
- Crowley DJ, Kanakaris NK, Giannoudis PV (2007) Debridement and wound closure of open fractures: the impact of the time factor on infection rates. *Injury* 38:879-889
- Giannoudis PV, Atkins R (2007) Management of long-bone non-unions. *Injury* 38[Suppl. 2]:1-2
- Giannoudis PV, Capanna R (2006) Tissue engineering and bone regeneration. *Injury* 37[Suppl. 3]:1-2
- Giannoudis PV, Einhorn TA, Marsh D (2007) Fracture healing: a harmony of optimal biology and optimal fixation? *Injury* 38[Suppl. 4]:1-2
- Giannoudis PV, Psarakis S, Kanakaris NK, Pape HC (2007) Biological enhancement of bone healing with Bone Morphogenetic Protein-7 at the clinical setting of pelvic girdle non-unions. *Injury* 38[Suppl. 4]:43-48
- Giannoudis P, Tzioupis C, Al-malki T, Buckley R (2007) Fracture healing in osteoporotic fractures: is it really different? A basic science perspective. *Injury* 38[Suppl. 1]:90-99
- Laurencin CT, Einhorn TA,

- Lyons K (2008) Fracture repair: challenges and opportunities. *J Bone Joint Surg Am* 90[Suppl. 1]:1-2
- Pountos I, Georgouli T, Blokhuis TJ et al (2008) Pharmacological agents and impairment of fracture healing: what is the evidence? *Injury* 39:384-394
- Tsiridis E, Upadhyay N, Giannoudis P (2007) Molecular aspects of fracture healing: which are the important molecules? *Injury* 38[Suppl. 1]:11-25
- Bhattacharyya T, Bouchard KA, Phadke A et al (2006) The accuracy of computed tomography for the diagnosis of tibial nonunion. *J Bone Joint Surg Am* 88:692-697
- Hinsley DE, Hobbs CM, Watkins PE (2002) The role of laser Doppler flowmetry in assessing the viability of bone fragments in an open fracture. *Injury* 33:435-438
- Hirata T, Konishiike T, Kawai A et al (2001) Dynamic magnetic resonance imaging of femoral head perfusion in femoral neck fracture. *Clin Orthop Relat Res* 393:294-301
- Marsh D (1998) Concepts of fracture union, delayed union, and nonunion. *Clin Orthop Relat Res* 355[Suppl.]:22-30
- Esterhai JL Jr, Brighton CT, Heppenstall RB et al (1984) Technetium and gallium scintigraphic evaluation of patients with long bone fracture nonunion. *Orthop Clin North Am* 15:125-130
- Zilberman Y, Kallai I, Gafni Y et al (2008) Fluorescence molecular tomography enables in vivo visualization and quantification of nonunion fracture repair induced by genetically engineered mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 26:522-530
- Crowley DJ, Kanakaris NK, Giannoudis PV (2007) Femoral diaphyseal aseptic non-unions: is there an ideal method of treatment? *Injury* 38[Suppl. 2]:55-63
- Kanakaris NK, Giannoudis PV (2007) The health economics of the treatment of long-bone non-unions. *Injury* 38[Suppl. 2]:77-84
- Abumunaser LA, Al-Sayyad MJ (2011) Evaluation of the Calori et al nonunion scoring system in a retrospective case series. *Orthopedics* 34:359
- Calori GM, Giannoudis PV (2011) Enhancement of fracture healing with the diamond concept: the role of the biological chamber. *Injury* 42:1191-1193
- Calori GM, Colombo M, Ripamonti C et al (2011) Polytherapy in bone regeneration: clinical applications and preliminary considerations. *Int J Immunopathol Pharmacol* 24[1 Suppl. 2]:85-89
- Calori GM, Mazza E, Colombo M et al (2011) Treatment of long bone non-unions with polytherapy: indications and clinical results. *Injury* 42:587-590
- Calori GM, Colombo M, Mazza E et al (2013) Monotherapy vs polytherapy in the treatment of forearm non-unions and bone defects. *Injury* 44[Suppl. 1]:63-69