

Fattori di rischio per pseudoartrosi

E.L. Mazza¹, G.V. Mineo², M. Colombo¹, S.W. Marchina¹, S. Mazzola¹, G.M. Calori¹

¹U.O.C. COR (Chirurgia Ortopedica Riparativa e Risk Management), Istituto Ortopedico G. Pini, Milano;

²U.O.C. Ortopedia Traumatologica IV divisione, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano

ABSTRACT Nonunion risk factors

Increases in life expectancy, active population and survival to road accidents create a growing population of patients with traumatic pathology, and therefore of nonunions. A proper surgical treatment appears an essential condition to obtain the necessary initial stability, that is the basis of the healing process. But now it clearly appears that there are risk factors related to the patient that can make such a process difficult. It is the rationalization of these principles that founded the Non Union Scoring System (NUSS).

Introduzione

Il numero delle pseudoartrosi è ormai in costante aumento nonostante i principi e i materiali di sintesi siano pressoché standardizzati. Questa osservazione trova una presumibile spiegazione nell'incremento della vita media, in una popolazione femminile e di "giovani" anziani dedita ad attività a rischio di traumi e nella sopravvivenza a incidenti stradali un tempo mortali, ma non chiarisce il riscontro di casi che, pur ricevendo cure adeguate, non giungono a guarigione.

Appare infatti possibile supporre che il miglioramento delle cure offerte al paziente traumatizzato abbia in qualche modo modificato la popolazione di soggetti affetti da pseudoartrosi. In passato errori chirurgici, la scarsa conoscenza dei principi biomeccanici che guidano una buona sintesi e materiali di scarsa qualità creavano una popolazione di pseudoartrosi che necessitavano solamente di un più corretto trattamento. In tale ambito la classificazione di Weber e Cech del 1976 [1] sembrava poter assolvere alle necessità terapeutiche.

La popolazione di pazienti affetta da pseudoartrosi è ormai in qualche modo "selezionata" verso quei pazienti che presentano un maggior rischio di incorrere in tale complicanza. Per questo appare sempre più importante analizzare e classificare tali pazienti per poter meglio definire il programma chirurgico e anche in qualche modo chiarire il rischio di fallimento nel trattamento. In tal senso è stata rilevata la necessità di superare la classificazione in uso, cercando di individuare quali potessero essere i fattori di rischio di pseudoartrosi [2,3].

La necessità di una nuova proposta classificativa che prendesse in considerazione l'osso, ma anche i tessuti molli e i fattori di rischio inerenti al quadro clinico del paziente, risultava ormai evidente [4].

I fattori di rischio di pseudoartrosi si possono suddividere in generali e locali.

Fattori di rischio generali

Genere

Nei giovani non appare rilevabile una differenza tra uomini e

donne. Dopo la menopausa e la conseguente riduzione dello stimolo estrogenico, si ha una riduzione delle attività anaboliche e un incremento di quelle cataboliche. Tale deficit appare presente particolarmente nella formazione di matrice ossea [5,6].

Età

In età pediatrica [7] il periostio non solo può determinare una stabilità intrinseca dei frammenti, ma ne determina una rapida guarigione. Per questo motivo la preoccupazione maggiore deve essere rivolta verso una rapida correzione dei difetti di allineamento. In età avanzata i fattori di rischio sembrano maggiormente correlati a quadri di malnutrizione o malassorbimento.

Dieta

Durante il processo di guarigione di una frattura, si ha un incremento delle richieste metaboliche. A tal proposito, l'importanza di una dieta ricca di proteine, calcio, fosforo e vitamina D sembra essere in grado di influenzare la fase tardiva di formazione del callo osseo [8]. Non sembrano esserci evidenze che dimostrino un incremento del rischio diretto di pseudoartrosi [9].

Diabete

Il diabete è spesso associato a ritardi di consolidazione per problematiche vascolari e neurotrofiche. I riscontri maggiori [10] sembrano rappresentati da una riduzione della formazione di collagene, oltre che del numero di cellule coinvolte nella formazione e maturazione del callo osseo. Tale rischio appare ridotto nei diabetici ben compensati dalla terapia insulinica e con bassi valori di emoglobina glicata [11].

Osteoporosi

L'osteoporosi diviene sintomatica con la frattura e tale evento ne caratterizza la patologia. In studi condotti su animali si è osservato che la scarsa presenza di una popolazione osteoblastica potrebbe influenzare la guarigione della frattura [12]. Il callo neoformato e da poco calcificato avrà comunque caratteristiche biomeccaniche meno valide rispetto all'osso non osteoporotico. A tale proposito si segnala che il teripa-

ratide [13] sembrerebbe poter garantire una maggiore velocità di guarigione, in funzione della sua stimolazione dell'attività osteoblastica, rispetto all'attività anticatabolica più propria dei bisfosfonati.

L'immobilizzazione conseguente alla frattura e l'eventuale insorgenza di ulteriori complicanze, come la sindrome algodistrofica, potrebbero influenzare il decorso clinico. Da segnalare inoltre il fatto che, date le scarse qualità meccaniche dell'osso osteoporotico, i mezzi di sintesi, anche se correttamente posizionati, possono essere soggetti a fenomeni di mobilizzazione, "cut-out" o "cut-off" che indiscutibilmente possono aumentare il rischio di pseudoartrosi [14].

Tono muscolare

Un buon tono muscolare garantisce una più rapida ripresa della funzione e maggiore stabilità biomeccanica [15].

Tabagismo

Il fumo è chiaramente responsabile di un ritardo consolidativo e di pseudoartrosi. L'azione della nicotina nell'inibire la proliferazione cellulare agisce direttamente su macrofagi, fibroblasti e osteoblasti [16]. Essa ha inoltre un'azione di costrizione del microcircolo [17] con conseguente riduzione dell'apporto di ossigeno. Tale rischio sembra evidente per un consumo superiore a 10 sigarette al giorno [18].

Abuso di alcool

Labuso di alcool [19] sembra correlato a una riduzione del callo osseo e a un aumento del ritardo consolidativo. Inoltre il callo appare poco mineralizzato e con caratteristiche meccaniche scadenti [20].

FANS

L'utilizzo di FANS [21] come antidolorifici nel post-operatorio appare correlato a un ritardo di guarigione. L'azione appare conseguente a una riduzione dell'attività osteoblastica e della sintesi delle prostaglandine. Specificamente, l'indometacina agirebbe sull'azione macrofagica e sull'interleuchina 1 [22].

Predisposizione genetica

È osservazione non rara che alcuni soggetti, purtroppo poco numerosi, benché trattati non correttamente presentino guarigioni "miracolose". È tuttavia maggiore il numero di pazienti che, benché sostanzialmente ben trattati, subiscono numerosi interventi chirurgici inefficaci. Una predisposizione geneticamente determinata, sovrapponibile alla capacità di produrre buone o cattive cicatri-

ci cutanee, appare chiara e inizia a emergere evidenze scientifiche [23,24].

Nel prossimo futuro si assisterà a un'evoluzione decisa di questi studi che, parallelamente all'evoluzione della terapia genica, con virus modificati o con altri "carrier", saranno presumibilmente la nuova frontiera della terapia delle pseudoartrosi resistenti al trattamento.

Fattori di rischio locali

Il meccanismo del trauma, il tipo di frattura e la presenza di una lesione associata [25] sono i fattori che, se correttamente analizzati, permettono di individuare fratture che con maggior probabilità evolveranno verso una pseudoartrosi. L'analisi di tali fattori può aiutare anche nello sviluppo di un corretto approccio terapeutico, così da evitare la possibile evoluzione in una mancata consolidazione della frattura.

Le diverse caratteristiche di una frattura possono dipendere dal meccanismo del trauma, ad alta o bassa energia, dalla presenza di lesioni vascolari o cutanee associate, dal sito anatomico colpito (diafisi, metafisi o epifisi), dalla presenza di comminuzione, dalla distanza interframmentaria, dalla dislocazione dei frammenti stessi e dall'esposizione del focolaio di frattura.

Traumi a bassa energia

In seguito a traumi a bassa energia difficilmente si assiste a un ampio coinvolgimento dei tessuti molli e del tessuto osseo, la configurazione della frattura è più stabile, il periostio meno danneggiato, l'ematoma di dimensioni ridotte. Tale quadro, se ben trattato, porta quindi raramente alla formazione di ritardi di consolidazione o a complicanze.

Traumi ad alta energia

Nei traumi ad alta energia si verifica invece una maggiore comminuzione e dislocazione dei frammenti e un massiccio interessamento dei tessuti molli e dell'apparato vascolare, con pesanti ricadute sull'apporto sanguigno nel sito di frattura. Studi sperimentali hanno dimostrato come il fisiologico processo di guarigione sia guidato, con un picco a due settimane dalla frattura, da un apporto sanguigno di origine corticale [26]. Di conseguenza, un'ampia lesione dei tessuti molli e un vasto ematoma, limitando il flusso sanguigno alla corticale stessa, riducono l'apporto di nutrienti e di cellule osteogenetiche al sito di frattura e aumentano il rischio di necrosi e di ritardata guarigione, con possibile evoluzione in una pseudoartrosi atrofica [27].



E. L. Mazza

Le fratture ad alta energia, inoltre, sono spesso più instabili e di difficile riduzione, con una maggiore difficoltà nella scelta e nell'utilizzo dei corretti mezzi di sintesi.

Danno vascolare

Le fratture portano frequentemente a una lesione microvascolare più o meno grave del distretto interessato, fino alla completa perdita di vascolarizzazione dei frammenti e quindi a un aumentato rischio di pseudoartrosi atrofica. Studi sperimentali hanno dimostrato come una lesione anche venosa dell'arto inferiore aumenti di tre volte il rischio di pseudoartrosi [28].

Topografia

Le fratture metafisarie e diafisarie hanno tempi di guarigione differenti e una diversa incidenza di pseudoartrosi. Le fratture della metafisi sono caratterizzate da un processo di guarigione rapido che origina a livello dell'osso spongioso, molto vascolarizzato e con una veloce capacità rigenerativa; quest'ultima si mantiene anche in presenza di severi danni al periostio, all'endostio o alla vascolarizzazione dei frammenti [29]. Al contrario, le fratture diafisarie hanno processi riparativi più lenti, che prendono origine da periostio ed endostio e che necessitano il riassorbimento della corticale per poter avere inizio. Questo significa che, per una miglior consolidazione dei frammenti, diventa necessario un limitato coinvolgimento delle suddette strutture.

Nel singolo distretto anatomico il rapporto tra rima di frattura e apparato vascolare dell'osso può determinare una maggior insorgenza di pseudoartrosi. Le fratture che si posizionano più distalmente rispetto all'apporto nutrizionale dell'osso si associano a una maggiore probabilità di pseudoartrosi atrofica [25].

Distanza interframmentaria

Un'eccessiva distanza tra i frammenti di frattura predispone all'insorgenza di pseudoartrosi [30]. Da queste evidenze, e in presenza di un terzo frammento, si preferisce normalmente indicare una riduzione anatomica dello stesso cercando di preservarne la vascolarizzazione. Nei trattamenti con chiodo endomidollare senza riduzione di un terzo frammento si consiglia di monitorare attentamente la presenza o meno di segni di iniziale guarigione ossea.

Tipo di frattura

Facendo riferimento alla classificazione delle fratture AO di Müller [31] e alla classificazione di Weber e Cech [1] delle pseudoartrosi, si possono in sintesi identificare "pattern" di frattura che, presentando un problema maggiormente biomeccanico o anche biologico, non sono soltanto soggetti a percentuali di pseudoartrosi differenti, ma portano anche, rispettivamente, a un maggior numero di pseudoartrosi ipertrofiche o atrofiche.

Da un punto di vista biomeccanico, quanto più la rima di frattura si pone ortogonale alla lunghezza della diafisi ($A3 < 30^\circ < A2$), tanto più aumentano i rischi di cattiva riduzione in senso rotatorio e i rischi di instabilità su tutti i piani, tranne quello assiale. Sono fratture che, se mal trattate, degenerano spesso in un processo pseudoartrosico ipertrofico o oligotrofico, che rappresenta la maggiore difficoltà biomeccanica piuttosto che prettamente biologica.

Nelle fratture di tipo B la scomposizione e la forma dei frammenti, nonché la necessaria devascularizzazione, spesso pagata per ottenere una riduzione anatomica, determinano in primo luogo una problematica biologica, alla quale può seguire una problematica meccanica con rottura dei mezzi di sintesi [32]. Spesso questo "pattern" di frattura può determinare una pseudoartrosi atrofica con difetto critico, qualora il terzo frammento vada incontro a necrosi; problematiche che sottolineano nuovamente quanto la biologia della riparazione venga messa a dura prova nel suo tentativo di riparazione.

Nelle fratture di tipo C si amplificano le problematiche riscontrate nelle fratture di tipo B, tanto da dare ampio spazio a metodiche di fissazione esterna o di sintesi dinamica [33].

Le fratture di tipo C2 evolvono con facilità in pseudoartrosi, sino anche al 40%. La percentuale scende nelle fratture di tipo B e A, rispettivamente al 15% e 6% [34]. Concludendo, la sintesi ideale dovrebbe, nelle prime fasi di trattamento, determinare una completa e rigida stabilità meccanica con riduzione perfetta dei frammenti senza violarne la vascularizzazione, per poi rendersi sempre meno rigida e quindi elastica per favorire e velocizzare il processo di guarigione, agendo sul callo in via di calcificazione.

Esposizione della frattura

Le fratture esposte sono più soggette a pseudoartrosi. Questa tendenza è dovuta a una serie di fattori. L'esposizione determina una contaminazione batterica che, benché non necessariamente esiti in infezione, non facilita certamente il processo di guarigione. Con l'esposizione del focolaio di frattura si verifica un'evacuazione dell'ematoma, con una conseguente perdita di importanti elementi osteogenerativi (mediatori, citochine, osteoblasti, piastrini-

ne). La formazione di nuovi vasi e la migrazione di cellule sono ulteriormente ridotte dalla perdita di connessioni vascolari tra tessuto osseo, tessuto muscolare e periostio, con la formazione di un tessuto fibroso, sostanzialmente inattivo dal punto di vista biologico [35]. La presenza di comminazione dei frammenti, come in altre situazioni, facilita l'insorgenza di necrosi e di pseudoartrosi atrofiche.

La letteratura mostra che le fratture aperte di grado 2 e 3 possono avere una predisposizione per pseudoartrosi, soprattutto se associata a necrosi delle parti molli [36].

Le fratture esposte presentano un'ulteriore problematica legata alla loro gestione terapeutica. In fratture con perdita di sostanza ossea e lesione dei tessuti molli, la scelta è fra amputazione o trattamento con osteosintesi. Può risultare utile l'impiego del Mangled Extremity Severity Score (MESS) che, prendendo in considerazione la presenza di lesioni dei tessuti molli e le condizioni generali del paziente, è in grado di stilare un giudizio prognostico: valori < 3 rappresentano fratture con una buona prognosi, valori compresi tra 3 e 7 esprimono una prognosi incerta, mentre un valore > 7 esprime sempre una prognosi negativa, caso in cui l'amputazione rimane l'unica scelta terapeutica percorribile [37].

Infezione

La presenza di infezione favorisce l'insorgenza di pseudoartrosi soprattutto se si verificano sequestro, osteolisi, interposizione di tessuti molli o una fissazione fallita. In caso di pseudoartrosi atrofiche resistenti ai trattamenti, riteniamo utile sospettare un'infezione, anche se non dimostrabile, e procedere con un trattamento adeguato, per esempio con tecnica di Masquelet.

Politrauma/paziente polifratrato

Si considera normalmente un paziente con un Injury Severity Score (ISS) [38] maggiore di 16 come politraumatizzato.

I pazienti con ISS inferiore a 16 presentano un frequente interessamento del sistema muscoloscheletrico. La difficoltà che il paziente polifratrato incontra nel giungere a guarigione aumenta sensibilmente anche in relazione alle difficoltà riabilitative.

L'interessamento, per esempio, degli arti superiori associato a lesione degli arti inferiori renderà difficoltoso un carico sfiorante con le possibili conseguenze inerenti a uno scarico quando non necessario per l'arto inferiore o a un eccessivo carico per la difficoltà di utilizzare gli ausili.

Nei pazienti politraumatizzati, al danno d'organo, che condiziona prevalentemente la sopravvivenza del paziente, si aggiungono tutte le complicanze inerenti alla prolungata immobilizzazione ed

eventualmente legate ai danni neuro-vascolari centrali o periferici.

Conclusioni

I progressi nel trattamento delle fratture negli ultimi settant'anni sono avvenuti passando dai principi biomeccanici di Pauwels, alla successiva puntualizzazione sull'importanza della vascularizzazione come espresso da Judet [39], sino alla scuola AO, alla quale si deve il merito di aver dato un rigore non solo classificativo alla traumatologia, ma anche un "metodo". Il capitolo italiano di questa storia "europea" è stato importante e fortemente caratterizzato da una particolare attenzione alla risposta biologica del sistema osso-mezzo di sintesi, particolarmente rivolto alla necessità di meglio comprendere come e quando sia necessaria estrema stabilità e quando una dinamizzazione [40] attia a favorire il processo di guarigione (Club Italiano Osteosintesi Dinamica, ora Club Italiano Osteosintesi). Non è quindi da sottovalutare il lavoro svolto verso una sintesi dinamica o rivolto verso la fissazione esterna circolare monoassiale e ibrida (Società Italiana di Fissazione Esterna).

Appare però oggi evidente a tutti i colleghi che affrontano tali casi che qualcosa è ancora da puntualizzare sul versante della predisposizione di alcuni soggetti a incontrare difficoltà più o meno evidenti nel guarire dalla frattura. Su versante del rischio genetico, quindi, molto deve ancora essere scoperto e ne costituisce la frontiera.

Bibliografia

- Weber BG, Cech O (1976) Pseudarthrosis. Hans Huber, Bern
- Calori GM, Albisetti W, Agus A et al (2007) Risk factors contributing to fracture non-unions. *Injury* 38[Suppl. 2]:11-18
- Perumal V, Roberts CS (2007) Factors contributing to non-union of fractures. *Current Orthopaedics* 21:258-261
- Calori GM, Phillips M, Jeetle S et al (2008) Classification of non-union: need for a new scoring system? *Injury* 39[Suppl. 2]:59-63
- Esterhai JL Jr, Brighton CT, Heppenstall RB, Thrower A (1986) Nonunion of the humerus. Clinical, roentgenographic, scintigraphic, and response characteristics to treatment with constant direct current stimulation of osteogenesis. *Clin Orthop Relat Res* 211:228-234
- Walsh WR, Sherman P, Howlett CR et al (1997) Fracture healing in a rat osteopenia model. *Clin Orthop Relat Res* 342:218-227
- Zamzam MM, Khoshhal KI (2005) Displaced fracture of the distal radius in children: factors responsible for redisplacement after closed reduction. *J Bone Joint Surg B* 87:841-843
- Einhorn TA, Bonnarens F, Burstein AH (1986) The contributions of dietary protein and mi-

- neral to the healing of experimental fractures. A biomechanical study. *J Bone Joint Surg Am* 68:1389-1395
- Hulth A (1989) Current concepts of fracture healing. *Clin Orthop Relat Res* 249:265-284
- Macey LR, Kana SM, Jingushi S et al (1989) Defects of early fracture-healing in experimental diabetes. *J Bone Joint Surg Am* 71:722-733
- Martin JA, Ellerbreek SM, Buckwalter JA (1997) Age-related decline in chondrocyte response to insulin-like growth factor-I: the role of growth factor binding proteins. *J Orthop Res* 15:491-498
- Lill CA, Hessel J, Schlegel U et al (2003) Biomechanical evaluation of healing in a non-critical defect in a large animal model of osteoporosis. *J Orthop Res* 21:836-842
- Alkhiary YM, Gerstenfeld LC, Krall E et al (2005) Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1-34). *J Bone Joint Surg Am* 87:731-741
- Ring D, Kloen R, Kadzielski J et al (2004) Locking compression plates for osteoporotic non-unions of the diaphyseal humerus. *Clin Orthop Relat Res* 425:50-54
- Healy WL, White GM, Mick CA et al (1987) Nonunion of the humeral shaft. *Clin Orthop Relat Res* 219:206-213
- Adams CI, Keating JF, Court-Brown CM (2001) Cigarette smoking and open tibial fractures. *Injury* 32:61-65
- Kwiatkowski TC, Hanley EN Jr, Ramp WK (1996) Cigarette smoking and its orthopedic consequences. *Am J Orthop* 25:560-597
- Ziran B, Cheung S, Smith W, Westerheide K (2005) Comparative efficacy of 2 different demineralized bone matrix allografts in treating long-bone non-unions in heavy tobacco smokers. *Am J Orthop* 34:329-332
- Chakkalakal DA, Novak JR, Fritz ED et al (2005) Inhibition of bone repair in a rat model for chronic and excessive alcohol consumption. *Alcohol* 36:201-214
- Elmali N, Ertem K, Ozen S et al (2002) Fracture healing and bone mass in rats fed on liquid diet containing ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 26:509-513
- Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ et al (2000) Non-union of the femoral diaphysis. The influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bone Joint Surg Br* 82:655-658
- Altman RD, Latta LL, Keer R et al (1995) Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on fracture healing: a laboratory study in rats. *J Orthop Trauma* 9:392-400
- Zimmermann G, Schmeckenbecher KH, Boeuf S et al (2012) Differential gene expression analysis in fracture callus of patients with regular and failed bone healing. *Injury* 43:347-356
- Dimitriou R, Kanakaris N, Soucacos PN, Giannoudis PV (2013) Genetic predisposition

- to non-union: evidence today. *Injury* 44[Suppl. 1]:50-53
- Hayda RA, Brighton CT, Esterhai JL Jr (1998) Pathophysiology of delayed healing. *Clin Orthop Relat Res* 355[Suppl.]:31-40
- Rüedi TP, Murphy WM (Eds) (2001) AO principles of fracture management. Thieme, Stuttgart New York
- Triffitt PD, Gregg PJ (1994) Depression of bone blood flow after blunt trauma. A fracture study in the adult rabbit. *Acta Orthop Scand* 65:195-198
- Dickson K, Katzman S, Detgado E, Contreras D (1994) Delayed unions and nonunions of open tibial fractures. Correlation with arteriography results. *Clin Orthop Relat Res* 302:189-193
- Uthoff HK, Rahn BA (1981) Healing patterns of metaphyseal fractures. *Clin Orthop Relat Res* 160:295-303
- Claes L, Augat P, Suger G, Wilke HJ (1997) Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. *J Orthop Res* 15:577-584
- Müller ME (1965) Treatment of nonunions by compression. *Clin Orthop Relat Res* 43:83-92
- Ring D, Barrick WF, Jupiter JB (1997) Recalcitrant nonunion. *Clin Orthop Relat Res* 340:181-189
- Rodriguez-Merchan EC, Forriol F (2004) Nonunion: general principles and experimental data. *Clin Orthop Relat Res* 419:4-12
- Noumi T, Yokoyama K, Ohtsuka H et al (2005) Intramedullary nailing for open fractures of the femoral shaft: evaluation of contributing factors on deep infection and nonunion using multivariate analysis. *Injury* 35:1085-1093
- González del Pino J, Bartolomé del Valle E, Graña GL, Villanova JF (2004) Free vascularized fibular grafts have a high union rate in atrophic nonunions. *Clin Orthop Relat Res* 419:38-45
- Brumback RJ, Jones AL (1994) Interobserver agreement in the classification of open fractures of the tibia. The results of a survey of two hundred and forty-five orthopaedic surgeons. *J Bone Joint Surg Am* 76:1162-1166
- Helfet DL, Howey T, Sanders R, Johansen K (1990) Limb salvage versus amputation. Preliminary results of the Mangled Extremity Severity Score. *Clin Orthop Relat Res* 256:80-86
- 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
- Judet R, Judet J, Roy-Camille R et al (1958) La vascularisation des pseudarthroses des os longs d'après un étude clinique et expérimentale. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 5-6:381-401
- Caiiffa V, Corina G, Solarino G et al (2000) La dinamizzazione nel trattamento delle fratture di gamba con fissatore esterno. *GIOT* 26[Suppl.]:38-42