

# FARMA CI

---

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

©2020 • Volume 19 • N. 1 (Estratto)

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

## **Il metabolismo dell'osso nelle articolazioni protesizzate**

---

## **Bone metabolism in prosthetic joints**

**Luigi Molfetta**

*Università degli Studi di Genova – Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche  
Centro di Ricerca su Osteoporosi e Patologie Osteoarticolari*

Comitato Scientifico Editoriale

ALLEGRA C.	BIANCHI PORRO G.	CONCIA E.	ESPOSITO S.	OLIVIERI D.	TODESCO S.
ALTAMURA C.	CACCIAPUOTI F.	CRINÒ L.	FERRARA P.	PUDDU P.	VAIRA D.
AMBROSIONI E.	CAMANNI F.	DAL PALÙ C.	LUISETTI M.	SCAGLIONE F.	VISCOLI C.
BASSETTI M.	CARRATÙ L.	DE GRANDIS D.	MALERBA M.	SIRTORI C.	
BELLIA V.	CARRUS P.	DI BIAGIO A.	MANCINI M.	STERNIERI E.	

# FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2020 MEDIZIONI S.r.l. - Cod. 10/20  
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma  
Tel. 06.81153040/06.40413168 - Fax. 06.40419131  
medizioni@medizioni.it - medizioni@ohtpec.it

Vol. 19 - n. 1/2020 - gennaio-aprile  
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002  
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.  
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo  
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl  
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Finito di stampare nel mese di maggio 2020

# Il metabolismo dell'osso nelle articolazioni protesizzate

## Bone metabolism in prosthetic joints

Luigi Molfetta

Università degli Studi di Genova – Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche  
Centro di Ricerca su Osteoporosi e Patologie Osteoarticolari

### Introduzione

La chirurgia protesica articolare negli ultimi due decenni ha occupato completamente la scena chirurgica nella patologia sia traumatica (fratture) che di elezione (artrosi, artrite, necrosi avascolari, etc.) delle grandi articolazioni. L'Osteoartrosi (OA) rappresenta l'epilogo di un processo ad eziologia multifattoriale, la cui prognosi è variabile perché non esiste una definizione definitiva e soddisfacente di OA; l'interpretazione radiografica di OA è problematica; la prognosi varia con la sede interessata; la maggior parte delle informazioni sull'outcome di OA è basata su dati radiografici e non clinici. La terapia chirurgica dell'articolazione degenerata consta di tre possibilità: gli interventi di compensoanatomo-funzionale volti al recupero morfometrico dell'articolazione (osteotomie), gli interventi di condroplastica articolare (innesti di condrociti, osteocondrali, fattori di crescita-PRP, cellule mesenchimali, etc.) e gli interventi di sostituzione protesica nei casi in cui non è più possibile recuperare l'articolazione gravemente malata (1). L'esperienza maturata sin dagli anni '60, le moderne acquisizioni biomeccaniche, lo sviluppo dei biomateriali, le tecniche chirurgiche della riprotesizzazione sono i principali motivi che hanno fatto aumentare il numero dei pazienti che scelgono la chirurgia protesica. Le protesi articolari, infatti, garantiscono elevati standard di recupero funzionale dell'articolazione e del paziente e pertanto la chirurgia "di attesa" mediante le osteotomie è stata progressivamente abbandonata e riservata a soggetti particolarmente giovani. Oggi pertanto la chirurgia articolare si identifica pressochè totalmente con la chirurgia protesica e con le sue problematiche. La protesi sostituisce le superfici articolari, si inserisce nel microambiente articolare e induce un'interazione biologica e meccanica. Per ottimizzare sempre più il rapporto osso-protesi, negli anni sono stati migliorati tanti fattori, dalla tecnica chirurgica, alle modalità di fissazione della protesi all'osso (cementazione o fissazione biologica), al disegno ed alla geometria dei componenti protesici, ai biomateriali sempre più "accettati" dall'organismo, sino a diventare talvolta bioattivi, ossia capaci di stimolare l'osteogenesi periprotetica. L'articolazione protesizzata acquisisce una sua "nuova normalità" (2), ripristina una nuova fisiologia e

cinematica e di conseguenza può andare incontro alla "malattia dell'articolazione protesizzata" della quale oggi vanno chiarendosi sempre più il profilo nosografico, i meccanismi patogenetici, la clinica e la terapia medico-chirurgica. Il loosening della protesi si identifica col cedimento del legame osso-protesi per un danno biologico (osteolisi) o meccanico (stress shielding) sopravvenuto nel tempo. Il controllo negli anni di un impianto protesico consiste quindi nella sorveglianza del metabolismo osseo, presupposto per una lunga durata dell'impianto.

### La chirurgia non protesica delle articolazioni

Appartiene alla storia dell'ortopedia l'intervento di artrodesi dell'anca e del ginocchio, che bloccando l'articolazione aboliva il dolore ma comportava una rigidità articolare menomante, causata nel tempo di dolore nelle articolazioni viciniori e controlaterali. Negli anni l'artrodesi dell'anca è stata sostituita dall'osteotomia femorale e pelvica e l'artrodesi nel ginocchio dall'osteotomia di riallineamento tibio-femorale. È stata soprattutto la displasia dell'anca la malattia che più si è avvalsa di interventi correttivi volti a minimizzare il rischio di rapida evoluzione in coxartrosi nell'età giovanile-adulta. Nell'anca il chirurgo poteva utilizzare strategie di correzione dei difetti direzionali del femore (osteotomie di direzione in valgo, in varo o in derotazione) e/o dell'ipoplasia o aplasia cotiloidea (osteotomia pelvica secondo Salter, triplice osteotomia, acetabuloplastica di Wagner, osteotomia secondo Chiari). Spesso le tecniche venivano utilizzate in combinazione così da migliorare la congruenza sui due versanti, acetabolare e femorale (1). Quando l'incongruenza articolare o il processo degenerativo ancorchè lieve è presente, tali interventi hanno il significato di rallentare l'evolutiveità dell'artrosi, a motivo di una residua incongruenza articolare. In tali casi la sostituzione protesica riduce al paziente una condizione clinica soddisfacente (3). Nel ginocchio l'osteotomia tibiale di recupero di un asse patologico in varo ottiene risultati funzionali differenti; molto buoni nel ginocchio varo costituzionale se precocemente eseguita, insoddisfacenti nel ginocchio varo artrosico in evoluzione.

### Chirurgia protesica nelle fratture prossimali del femore

Le fratture prossimali del femore vengono distinte in fratture me-

diali e fratture laterali o della regione trocanterica, in riferimento alle prevalenti problematiche biologiche poste dalle fratture mediali e dalle problematiche meccaniche poste dalle fratture laterali. Nelle fratture mediali (sottocapitate e mediocervicali), si determina un danno dei vasi arteriosi terminali e pertanto la testa protesica può andare incontro all'osteonecrosia vascolare secondaria. La terapia chirurgica delle fratture mediali prevede o l'osteosintesi o la sostituzione protesica, a seconda delle caratteristiche della frattura, del tipo di anca (ortomorfica, dismorfica, artrosica, etc.), dello stato trofico dell'osso, dell'età del paziente e delle sue condizioni generali, psicologiche e socio economiche (4). Circa le caratteristiche della frattura, la classificazione secondo Garden (4) coglie il dato più importante utile all'indicazione chirurgica, ossia la dislocazione dei monconi. L'età avanzata (oltre i 75 anni) costituisce un fattore di indicazione specifico per la chirurgia protesica. L'osteosintesi (riservata ai pazienti più giovani) comporta un lungo periodo post-operatorio, con immobilità e scarico prolungati e ciò rappresenta per il paziente una sottrazione di tempo importante per la vita. Le condizioni osteometaboliche distrettuali giocano un ruolo importante in riferimento alla tenuta dei mezzi di sintesi, sempre precaria in presenza di osteoporosi severa; in tali casi la protesi costituisce una valida alternativa.

Posta l'indicazione alle protesi, è possibile utilizzare protesi femorali con la conservazione dell'acetabolo naturale e protesi totali con sostituzione di ambedue i versanti (acetabolare e femorale). La protesi totale va impiegata nei soggetti infrasettantenni con buona qualità dell'osso, ritmo di vita preoperatorio elevato, eventuale coxartrosi. Il problema più importante delle protesi femorali nel tempo è rappresentato dalla usura della cartilagine acetabolare a causa dell'attrito cartilagine-testa protesica. Ciò porta alla progressiva erosione della cartilagine stessa (impropriamente definita cotiloidite) e quindi alla protesi dolorosa (5-7). Questa espone il paziente ad una revisione della protesi femorale in totale. La sostituzione protesica, rispetto all'osteosintesi mediante viti, consente un recupero funzionale rapido; la deambulazione con carico assistito inizia mediamente in 2 giornate. Il paziente operato di osteosintesi deve rispettare un periodo di sottrazione al carico di diverse settimane, sino alla consolidazione della frattura, pur essendo sempre presente il rischio di una necrosi avascolare cefalica (4). Le indicazioni della protesi parziale verso l'osteosintesi e della protesi totale verso quelle femorali sono distinte in assolute o relative (4). Tra i criteri di indicazione dell'osteosintesi *versus* le protesi i fattori generali giocano un ruolo molto importante, considerando che l'età

maggior di 80 anni, un rischio operatorio normale, le precarie condizioni psicologiche e socioeconomiche orientano verso la sostituzione protesica, al pari della presenza di coxartrosi, di osteoporosi, di dislocazione ed irriducibilità della frattura o di pregressi dimorfismi dell'anca fratturata. Circa i criteri di scelta del tipo di protesi, totale o parziale, grande importanza hanno la presenza di artrosi preesistente, l'osteoporosi severa, l'artrite reumatoide, tutte condizioni che indicano la necessità di una protesi totale, al pari dell'età infrasesantenne, in virtù della maggiore durata di un impianto totale.

La scelta della fissazione cementata o biologica (non cementata) viene fatta secondo i criteri generali degli impianti primari nella patologia di elezione: l'età avanzata e l'osteoporosi orientano verso la protesizzazione cementata che si caratterizza per la possibilità del carico più precoce e quindi per un recupero funzionale più rapido.

### La chirurgia protesica delle articolazioni

La chirurgia protesica è nata come terapia delle fratture prossimali del femore. L'introduzione del cemento, resina acrilica autoindurente a base dipolimetilmetacrilato (PMMA), ha dato un grande impulso a tale chirurgia sin dagli anni '60. L'artrosi giunge alla sostituzione protesica quando ogni terapia medica e/o riabilitativa non controlla il dolore e la limitazione funzionale. Le superfici articolari degenerate vengono asportate e sostituite da superfici articolari che si fissano all'osso da una parte e dall'altra ricostruiscono il giunto naturale distrettuale (anca, ginocchio, spalla, caviglia, etc.). Si giunge a tale chirurgia dopo anni di terapie finalizzate essenzialmente alla tutela della cartilagine. Il cemento acrilico verso la fine degli anni '70 veniva imputato come responsabile della "malattia da cemento" e ciò introduceva il concetto di fissazione biologica della protesi, ossia senza cemento, affidando all'osso (cemento biologico) la capacità di realizzare la fissazione dei componenti protesici. La malattia da cemento veniva poi ridefinita come "malattia da detriti", riabilitando negli anni '90 la fissazione cementata (8). Le protesi vengono quindi distinte in cementate e non cementate a seconda dell'impiego o meno del cemento acrilico. Il cemento acrilico durante la polimerizzazione assume carattere plastico che consente di adattarsi alla superficie del componente protesico e alla forma dell'osso, compenetrando le trabecole di spongia; raggiunta la completa polimerizzazione blocca l'elemento protesico che rimane fisso all'osso. Il cemento acrilico pertanto garantisce una fissazione immediata e tenace dell'impianto, una distribuzione delle sollecitazioni su tutta l'interfaccia, realizza un

gradiente del modulo di rigidezza fra protesi ed osso, per così dire una protesi personalizzata, “adattata” cioè alla morfologia dell'osso ospite. Esso però esercita sull'osso danni di natura termica e chimica, richiede una precisa tecnica di preparazione ed infine subisce un proprio invecchiamento (8). I cattivi risultati nel tempo della cementazione sono stati via via limitati dall'ottimizzazione dei cementi stessi e soprattutto dal miglioramento della tecnica di cementazione (mescola sotto vuoto, presso iniezione, etc.). Rinunciando al cemento acrilico, la protesi non cementata è stata disegnata con una geometria capace di adattarsi alla morfologia del segmento articolare, di aderirvi più possibile per realizzare la stabilità meccanica primaria. Tanto più vicino alla forma anatomica è il profilo del componente protesico tanto minori sono le sollecitazioni trasmesse all'osso senza incastrici per evitare un sovraccarico e quindi una ipertrofia ossea distrettuale; la protesi non deve peraltro essere sottodimensionata per evitare i macro movimenti che creano quindi una reazione fibrosa anziché ossea all'interfaccia (9). In generale la protesi deve realizzare un'adesione ottimale con l'osso, ricercando sull'osso corticale la stabilità primaria, mentre l'osso spongioso deve garantire l'osteogenesi e la trasmissione delle sollecitazioni lungo linee fisiologiche (10). L'indicazione principale alla fissazione non cementata si basa quindi sull'età biologica del paziente; l'età anagrafica di 70-75 anni costituisce un riferimento generale, oltre il quale si usano impianti cementati. Tuttavia in pazienti infrasestantenni con danno osteometabolico (artrite reumatoide, terapia steroidea, etc), viene utilizzata la fissazione cementata o dei due componenti o di un solo componente femorale (impianti ibridi).

## Le articolazioni protesizzate

### Protesi d'anca

L'articolazione coxo-femorale è un giunto sferico, congruente, a stabilità di forma. Il carico che agisce sull'anca è funzione della massa corporea, delle forze muscolari, del tipo di attività e della distanza fra baricentro e centro dell'articolazione. Su di essa si esercitano forze compressione, flessionali e torcenti talvolta superiori a 4-5 volte il body-weight. La sostituzione protesica si rende necessaria nell'artrosi primaria, displasica, post-traumatica, nei casi di necrosi avascolare, di poliartrite cronica, etc. Scopo della sostituzione protesica d'anca è quello di risparmiare al massimo il bone-stock sia femorale (il collo del femore dove possibile) che acetabolare (la lamina spongiosa subcondrale),

di ricreare un equilibrio meccanico più fisiologico possibile, in ordine alle tensioni muscolari, al centro di rotazione e all'off-set del sistema (12). Fra i vari disegni protesici merita di essere ricordata la protesi a conservazione del collo femorale, disegnata da Pipino, Calderale e Molfetta negli anni '70. Essa si differenzia da tutte le altre protesi perché rispetta il collo del femore, generalmente integro nella patologia artrosica dell'anca. Il collo del femore è la centralina di distribuzione delle sollecitazioni meccaniche; la sua conservazione consente di realizzare la massima stabilità meccanica triplanare, di favorire la trasmissione delle sollecitazioni lungo vie più fisiologiche e di conservare il bone-stock dell'anca in funzione di una possibile revisione (11). Realizzate quasi tutte in lega di titanio (con alluminio e vanadio) le protesi si differenziano per le modalità di accoppiamento, ossia per i materiali che caratterizzano la testina protesica e la coppa acetabolare. Dall'accoppiamento polietilene (coppa) e metallo (testina) si è passati al polietilene-ceramica e più modernamente alla ceramica-ceramica. Tale evoluzione si è resa necessaria per diminuire i fenomeni di attrito e quindi di usura del polietilene, causa di detriti. I detriti poi innescano una “reazione da corpo estraneo”, inducendo una vera e propria wear debris disease.

### Protesi di ginocchio

Il ginocchio è invece un'articolazione incongruente, dove una grande importanza è rivestita dal sistema vincolare capsulo-legamentoso. È un giunto di grande complessità biomeccanica e cinematica. Nella chirurgia protesica di tale articolazione un'importanza fondamentale rivestono i tessuti molli, la loro integrità ed il loro equilibrio. A differenza dell'anca, nel ginocchio occorre raggiungere sempre un compromesso fra stabilità e motilità, così che ciascuna viene incrementata a spese dell'altra a seconda delle esigenze. Le protesi di ginocchio vengono classificate a seconda del grado di libertà vincolare. Nell'artrosi di un solo compartimento si utilizzano le protesi monocompartmentali, di sostituzione di un solo compartimento nel rispetto delle strutture capsulo-legamentose degli altri compartimenti. L'indicazione pertanto a tale protesi richiede l'integrità degli altri compartimenti articolari. Quando la degenerazione artrosica interessa tutta l'articolazione, trovano indicazione le protesi bi/tricompartimentali che sostituiscono totalmente la superficie articolare tibiale, femorale e rotulea. Nelle protesi a scivolamento i due componenti sono liberi da vincoli intrinseci e la stabilità è affidata ai legamenti del paziente; in queste protesi talvolta si rende necessario aumentare la congruenza o sostituire funzionalmente il legamento crociato posteriore (LCP), mediante inserti pro-

tesici particolari (posterior stabilizer). Le protesi vincolate, invece, posseggono un vincolo di stabilità interno alla struttura che supplisce la mancanza dei ligamenti. Esse sono dedicate alle ripotesizzazioni o alle gravi deformità articolari ed alle severe lassità legamentose. Esiste quindi una correlazione fra tipo di protesi e fase della gonartrosi: con integrità legamentosa, con lesione del LCA, con lesione del LCP o con compromissione legamentosa globale. Un argomento di particolare interesse è rappresentato dalla fissazione dei componenti protesici, in ragione delle caratteristiche meccaniche del loro disegno. Punto critico dell'impianto è la fissazione del componente tibiale che rappresenta la parte più vulnerabile della protesi. La fissazione cementata viene preferita dalla maggior parte degli Autori. La rotula viene protesizzata in presenza di grave deformità ed usura della stessa con un componente in polietilene (13-15).

### Protesi di caviglia

La protesi di caviglia trova indicazione soprattutto nell'artrosi post-traumatica, in alternativa all'artrodesi articolare, nei pazienti generalmente giovani. Le peculiarità biologiche e meccaniche di tale articolazione mettono a dura prova la progettazione della protesi, in ragione di due fattori: la forma delle superfici articolari e le notevoli sollecitazioni meccaniche che riceve. La caviglia è un'articolazione complessa costituita da un mortaio tibio-peroneale e dalla troclea astragalica caratterizzata da una critica labilità vascolare in caso di frattura. L'astragalo inoltre è deputato alla trasmissione di sollecitazioni dalla gamba al piede. Per tali ragioni il numero di protesi sul mercato e il numero di pazienti protesizzati sono di gran lunga inferiori alle articolazioni del ginocchio e dell'anca. L'artrodesi della caviglia (alternativa alla protesi) da buoni risultati funzionali, a differenza delle artrodesi di ginocchio e di anca che invece sono interventi desueti e comunque di grave compromissione funzionale (16).

### Protesi di spalla

Trovano indicazioni soprattutto nell'artrosi post-traumatica, come sequela di fratture dell'epifisi prossimale dell'omero e nell'artrosi secondaria a severa instabilità o rottura massiva della cuffia dei rotatori. Per la complessità biomeccanica della spalla, l'artroprotesi richiede il buon funzionamento muscolare soprattutto dei muscoli rotatori, attivatori e stabilizzatori della testa omerale nella glena. La protesi di sostituzione prossimale dell'omero in assenza della cuffia dei rotatori non svolge il ruolo completo andando incontro ad una instabilità funzionale secondaria per la mancanza di stabilizzatori attivi. In tal caso

la reverse prosthesis trova indicazione elettiva; la collocazione della superficie sferica omerale sulla glena e della superficie piana glenoidea a livello omerale consente una buona stabilità affidata alla funzione cinematica del deltoide (17).

## Problemi generali della protesizzazione

Il corretto impianto di un'artroprotesi deve possedere dei requisiti chirurgici, biologici e meccanici. I requisiti chirurgici riguardano essenzialmente il trauma inevitabile dell'intervento che il chirurgo cerca sempre di minimizzare. Oggi l'approccio "minimally invasive", ossia il meno traumatico possibile, consente di interferire sempre meno sia con i segmenti ossei che con le parti molli, attraverso ad un approccio semplificato, le resezioni ossee minime, gli strumentari dedicati e adattati, così da ridurre la durata dell'intervento e di essere molto precisi, oltre ad un'incisione più contenuta, così da garantire un'ospedalizzazione minima, un più rapido recupero funzionale e minori complicanze distrettuali. In sala operatoria ci si avvale dei robot e dei navigatori. I robot sono bracci meccanici che possono sostituirsi al chirurgo in alcune fasi dell'intervento, come ad esempio nella preparazione del canale femorale nell'anca. I navigatori invece "affiancano ed assistono" il chirurgo durante tutto l'intervento così da "guidarlo" in tutti i momenti operatori, con una precisione ottimale nel posizionamento dei componenti. La chirurgia minimally-invasive e computer-assistita hanno quindi ottimizzato il lavoro del chirurgo e migliorato la qualità dei risultati (18). Nella moderna chirurgia protesica quindi va salvaguardato un principio fondamentale, ossia la rimozione dei soli componenti patologici e il rispetto degli equilibri ligamentosi e muscolari. La protesi in tal modo "disturba meno" la sede articolare e la riparazione del trauma chirurgico è più facile e rapida. Nell'anca il risparmio del collo femorale (generalmente sano nell'artrosi) mette a disposizione del chirurgo una struttura biomeccanica che dà una maggiore stabilità primaria allo stelo protesico (11). Nel ginocchio invece il chirurgo deve porre la massima attenzione al versante tibiale, dove la resistenza meccanica dell'osso epifisario decresce in maniera significativa mano a mano che la resezione diviene bassa; ciò ha un significato particolare nei pazienti con poliartriti croniche per malattia osteometabolica dell'osso secondaria a terapia steroidea. Nella caviglia il punto critico è rappresentato dalla resezione della troclea astragalica che interrompe la geometria trabecolare spongiosa con indebolimento significativo del sistema. Nella spalla la sostituzio-

ne protesica della glena rappresenta il momento più delicato ed importante dell'intervento; la sua integrità morfologica e la struttura trabecolare subcondrale condizionano la tenuta del componente protesico glenoideo o metaglenoideo.

I requisiti biologici e meccanici di un impianto sono richiesti per ottimizzare costantemente la reazione dell'osso ai componenti protesici (biologici) e la distribuzione delle sollecitazioni meccaniche generate dall'impianto (meccanici). La protesi crea una nuova articolazione e deve rispettare tre principi:

- a) stabilità meccanica e fissazione dei componenti;
- b) trasmissione delle tensioni più vicina possibile alla fisiologia del distretto anatomico considerato;
- c) caratteristiche chimiche, fisiche e meccaniche dell'impianto, compatibili con la biomeccanica distrettuale. In tal modo il sistema osso-protesi si avvia a vivere in un'intesa reciproca, dove lo stimolo meccanico viene recepito e trasdotto in effetto biologico in maniera non negativa, generando una convivenza nel tempo senza dolore e con un'adeguata funzione articolare (10).

Gli impianti protesici si caratterizzano e si differenziano per disegno, forma, biomeccanica, finitura superficiale, etc. Inoltre un impianto viene fissato all'osso o mediante il cemento acrilico o mediante la fissazione diretta o biologica. Il cemento acrilico consente a tutti i componenti protesici di adattarsi all'osso indipendentemente dalla loro forma; il manto di cemento rende ogni protesi per così dire "custom made". Nella fissazione biologica, non cementata o diretta all'osso, la protesi deve possedere dei requisiti di forma, di finitura, di taglia che consentano la massima adesione e stabilità possibili. Le superfici degli impianti sono caratterizzate da particolari rivestimenti (madreporico, poroso, fibroso, plasmaspray etc.) che realizzano un letto rugoso con irregolarità entro cui proliferano le trabecole ossee. Inoltre le superfici metalliche possono essere rivestite da materiali osteoinduttivi (titanio, idrossiapatite, etc), capaci cioè di stimolare l'osteogenesi peripotesica. La nuova articolazione induce quindi una reazione d'interfaccia (osso-biomateriale) condizionata essenzialmente dalla qualità e quantità del tessuto osseo e dalle peculiari sollecitazioni su di esso indotte ed una reazione d'organo che dipende invece dai rapporti geometrici dei componenti e dall'equilibrio delle parti molli. La reazione d'interfaccia, osso-protesi o osso-cemento-protesi comprende due fasi biologiche. La prima è l'osteogenesi peripotesica, di riparazione del trauma chirurgico; essa interessa l'interfaccia con i biomateriali protesici e si caratterizza per la formazione di tessuto osso giovane che va a riempire, sostituire, riparare l'in-

tercapedine fra osso e materiale di impianto. La seconda fase corrisponde all'adattamento dell'osso neoformato alle sollecitazioni meccaniche indotte dall'impianto. I sistemi traiettoriali si orientano secondo le linee di forza (spot-weld) ed il manicotto corticale acquista un nuovo trofismo. I due fenomeni accadono in successione in una precisa area, ma sono variamente posti sulla superficie dell'impianto (19). La risposta osteogenetica descritta vale per tutti gli impianti soprattutto per quelli a fissazione biologica non cementata. La presenza del PMMA realizza una peculiare situazione d'interfaccia. La reazione di polimerizzazione è esoergonica; il calore sviluppato partecipa, con altri fattori, a creare un'osteonecrosi all'interfaccia; a tale reazione quindi fa seguito una fase di riparazione e rigenerazione ossea, la cui durata è direttamente proporzionale all'entità del danno necrotizzante.

### L'anca: modello di interazione osso-protesi

L'articolazione coxofemorale è un giunto sferico costituito dalla testa del femore e dall'acetabolo. Sebbene le due superfici siano congruenti, solo i due quinti della testa femorale occupano l'acetabolo il cui volume, se si prescinde dall'anulo fibroso, è inferiore a quello di una emisfera. I muscoli stabilizzano l'articolazione su cui in condizioni statiche il carico dipende da massa corporea, forze muscolari, tipo di attività e distanza fra baricentro corporeo e centro dell'articolazione. La schematizzazione a cui più spesso si ricorre è quella proposta da Pauwels (20): si tratta di un'analisi bidimensionale basata su studi antropometrici e su alcuni presupposti: appoggio monopodale statico; proiezione delle forze nel piano frontale; azione muscolare costituita esclusivamente dai pelvi-trocanterici; azione di una forza peso data dalla massa corporea cui è sottratta quella dell'arto in appoggio. Nelle ipotesi di Pauwels vanno considerate, l'esistenza nell'anca di un carico pari mediamente a tre, quattro volte il peso corporeo, la cui direzione prevalente forma un angolo di circa 16-20° con la verticale. È tuttavia sufficiente salire un gradino o camminare con passo più spedito perché il carico raddoppi e si determinino momenti torcenti di notevole intensità ed importanza. Nell'acetabolo le sollecitazioni di compressione sono più elevate rispetto a quelle presenti nel femore, inferiori le sollecitazioni tangenziali, assenti quelle flessionali.

### Interazione protesi-articolazione: presupposti generali

La protesi sostituisce le superfici osteocartilaginee dell'articolazione, per cui si inserisce nel microambiente articolare rea-

lizzando un rapporto, spesso difficile, con il contesto anatomico, gli aspetti biologici e meccanici. Gli sforzi trasmessi dalla protesi all'osso generano in quest'ultimo una distribuzione di tensioni diversa da quella fisiologica in rapporto soprattutto alla configurazione geometrica della protesi, alle caratteristiche meccaniche dei materiali e dal sistema di vincoli. La durata di un impianto è conseguenza dell'andamento del processo di interazione fra due entità profondamente diverse: quella biologica rappresentata dal distretto articolare che è in costante evoluzione e la protesi, la cui struttura meccanica è notevolmente sollecitata dall'ambiente e dall'entità dei carichi. La distribuzione delle sollecitazioni che una protesi induce nell'osso, nel periodo iniziale di vita dell'impianto viene profondamente modificata dal rimaneggiamento osseo e dalle variazioni dell'assetto biomeccanico generale. Ottimizzare l'impianto vuol dire individuare una soluzione che crei una distribuzione delle tensioni tale da assicurare un ancoraggio stabile e per il maggior tempo possibile.

### **Osteogenesi periprotetica ed interazione osso-protesi**

L'osteogenesi periprotetica rappresenta il cardine di questo complesso processo di armonizzazione modulato in rapporto a tre situazioni fondamentali:

1. la "risposta d'organo" dell'articolazione;
2. le caratteristiche della protesi;
3. l'ancoraggio dei componenti protesici.

1. Per "risposta d'organo" si intende la reazione dell'intera articolazione alla sostituzione protesica. Essa è condizionata dalla qualità dell'osso, dall'equilibrio delle parti molli (muscoli, tendini, capsula e legamenti), dai giusti rapporti geometrici e soprattutto dalla distribuzione dei carichi. Ne potranno in generale derivare, a seconda dei casi, il recupero del trofismo regionale oppure al contrario l'atrofia da non uso e il riassorbimento sia da carico che da scarico eccessivi.

Il massimo rispetto dell'anatomia rappresenta la condizione ideale; l'asportazione dei soli tessuti patologici (cartilagine, osteofiti, superfici articolari, geodi), permette di risparmiare le linee traiettoriali fisiologiche di trasmissione dei carichi dei due versanti articolari.

Nel processo di integrazione si distinguono tre fasi: infiammazione, riparazione e rimodellamento. L'infiammazione è il primo fenomeno reattivo e si determina nell'intercapedine osso-impianto dove sono presenti cellule infiammatorie, detriti, sangue e cellule mesenchimali le quali si differenziano in senso macrofagico, fibroblastico od osteoblastico in rapporto

alla qualità degli stimoli funzionali e ad un complesso di fattori condizionanti (21). La differenziazione fibroblastica comporta la comparsa di un'interfaccia fibrosa costituita da tessuto connettivo più o meno collagenizzato. La differenziazione osteoblastica determina la formazione di tessuto dapprima osteoide, quindi osseo del tipo primitivo (a fibre intrecciate) ed osseo di tipo lamellare (a fibre parallele); questa evenienza è il risultato di un'osteoiduzione espletata sul tessuto che occupa l'intercapedine. Soltanto in parte si verifica un processo di migrazione di cellule ossee dall'endostio e dal letto osseo verso l'impianto (osteocostruzione). A processo ultimato l'integrazione ossea (osteointegrazione) è completa, tale da colmare ogni minimo interstizio fra le due superfici che si sono affrontate. La terza fase del processo di rimodellamento dell'osso neofornito, consiste nell'acquisizione della "competenza meccanica" del neo-osso capace di ammortizzare, armonizzare e trasmettere le sollecitazioni in esso indotte.

I fattori che condizionano l'evoluzione dell'interfaccia sono molteplici: movimento reciproco delle superfici, distanza e regolarità delle superfici stesse, caratteristiche dell'impianto, entità del carico, patrimonio osseo. Un impianto protesico è da considerarsi stabile in via primaria se sono presenti all'interfaccia dei micromovimenti, la cui ampiezza deve essere inferiore alle dimensioni medie dei pori della superficie protesica. Un'instabilità iniziale evoca sollecitazioni eccessive (assiali, torsionali e di taglio) con la formazione di tessuto fibroso all'interfaccia. Tale tessuto può rimanere tale o può andare incontro ad un'ossificazione secondaria qualora la stabilità venga conseguita successivamente (stabilità secondaria).

2. Le caratteristiche della protesi, meccaniche, fisiche e di biotollerabilità si devono inserire in un contesto anatomo-biomeccanico, "disturbando" il meno possibile la regione dell'impianto, riducendo il by-pass e lo stress-shielding e perseguendo l'adesione totale e la massima stabilità iniziale.
3. L'ancoraggio dei componenti protesici all'osso costituisce il maggiore problema della protesizzazione. L'adesione ottimale osso-protesi e la stabilità meccanica primaria sono i due requisiti indispensabili perché si verifichi l'ancoraggio biologico ed i successivi fenomeni di rimodellamento. Le superfici rugose (madreporca, plasmaspray, etc.) delle protesi favoriscono una vivace neoproduzione ossea endostale che assicura l'ancoraggio biologico (21).

Nelle protesi avvitate si osservano dapprima microfratture,

conseguenti all'avvitamento, e poi la neoproduzione ossea endostale che ancora il filetto; essa avvolge la cresta del filetto lasciando libero il fondo del filetto stesso. Diversa è la risposta osteogenetica in presenza di PMMA, poiché alla iniziale necrosi d'interfaccia segue la riparazione ossea endostale, con una contemporanea proliferazione ossea reattiva periostale. Sia la necrosi che la risposta osteogenetica sono nettamente influenzate ad esempio dalla pressione di introduzione del cemento. Esso inoltre condiziona la reazione dell'osso alla resina, per la tossicità chimica del monomero, la reazione esotermica di polimerizzazione, le caratteristiche meccaniche del PMMA, la loro variazione nel tempo e l'adesione osso-cemento-impianto.

Nell'ancoraggio diretto, di fondamentale importanza sono:

- la pianificazione preoperatoria per l'accurata scelta della protesi, la cui forma e dimensione deve essere tale da realizzare una buona stabilità meccanica iniziale;
- la precisione chirurgica, al fine di realizzare il giusto contatto iniziale osso-protesi indispensabile per ottenere la crescita ossea;
- i materiali e la tecnologia di costruzione, con riferimento particolare alle finiture superficiali protesiche, madreporica, porosa, plasmaspray.

Gli studi su tale tipo di finitura hanno riguardato gli aspetti fondamentali della fissazione biologica:

- dimensione dei pori;
- spessore del rivestimento;
- tipo di materiale;
- resistenza e micromovimenti all'interfaccia;
- effetto del carico;
- rilascio ionico;
- estensione del rivestimento poroso.

## L'osso iuxtarticolare nell'artrosi e l'osso periprotetico nelle protesi

Il metabolismo dell'osso periprotetico va considerato in un continuum fisiopatologico, che parte dalla sofferenza ossea legata alla malattia artrosica, sino alla convivenza osso-protesi nell'impianto protesico stabilizzato. La variabile dinamica ed attiva nell'articolazione protesizzata è l'osso, reattivo verso ogni sollecitazione meccanica indotta dalla protesi, mutevole nel tempo e sottoposto all'influenza positiva o negativa di numerosi fattori meccanici e biologici.

Pertanto è necessario identificare dei momenti-chiave del metabolismo osseo periprotetico, iniziando dalla condizione metabolica dell'osso al momento dell'impianto quando un edema osseo, ad esempio, potrebbe influenzare il processo globale di osteointegrazione periprotetica post-chirurgica. Distingueremo quindi: a) la patologia ossea iuxtarticolare preoperatoria nell'artrosi; b) il danno osseo chirurgico; c) lo stress shielding post-operatorio; d) l'adattamento d'organo dell'articolazione sede d'impianto; e) il bone-remodeling quotidiano dell'articolazione protesizzata; f) la patologia dell'articolazione protesizzata.

### La patologia ossea iuxtarticolare preoperatoria nell'OA

L'OA è una malattia complessa, ad eziopatogenesi multifattoriale, infiammatoria e degenerativa a carico di tutti i componenti articolari, risultato della perdita del fisiologico equilibrio tra fenomeni degenerativi e riparativi della cartilagine ialina articolare, che coinvolge l'osso subcondrale e la membrana sinoviale, con un progressivo disequilibrio meccanico articolare sino allo scompenso globale dell'articolazione. La definizione nosografica dell'artrosi negli anni ha annoverato quale fattore patogenetico fondamentale la componente flogistica rispetto a quella degenerativa, ambedue causa della degradazione e scomparsa dei tessuti. La cartilagine è certamente il tessuto-bersaglio della malattia ed i meccanismi patogenetici della condropatia sono ben noti; lo scompaginamento della struttura cartilaginea e l'alterazione della sua meccanobiologia vengono causati dalle citochine, acido nitrico, metalloproteasi, chemochine, interleuchine, prostaglandine che accentuano la fase catabolica a danno di quella anabolica (22). Il processo degradativo prosegue arruolando via via altri tessuti articolari ed in particolare il tessuto osseo subcondrale le cui modificazioni rappresentano un evento chiave nel processo artrosico, sia nello starting che nella progressione della patologia. Inoltre è ormai noto che la cartilagine e l'osso sono due compartimenti in comunicazione attraverso canali tra la regione subcondrale e la cartilagine articolare (23). L'OA in tale visione si caratterizza sempre più come una patologia infiammatoria cronica, subentrante, recidivante, con un corteo di sintomi della flogosi quali la tumefazione delle articolazioni affette, il versamento articolare e la rigidità articolare. In ogni momento del divenire patogenetico sono presenti i protagonisti della flogosi. Il liquido sinoviale può presentare un aumento di cellule mononucleate e di livelli di Ig e complemento, mentre la membrana sinoviale dimostra le modificazioni specifiche dell'infiammazione, quali l'iperplasia delle cellule del

rivestimento sinoviale con infiltrati di cellule infiammatorie nel tessuto sottoepiteliale; talvolta l'istomorfologia della membrana sinoviale di tali articolazioni richiama la sinovia dei pazienti con artrite reumatoide early (24). Nonostante la cartilagine sia priva di vasi sanguigni e quindi esclusa dalla sorveglianza immunologica, esiste tuttavia un'importante reattività immunologica della stessa, che può spiegare la condizione su indicata di infiammazione cronica, in un quadro macroeziologico di eventi traumatici, sovraccarico funzionale, invecchiamento, condizioni patologiche associate, etc. In definitiva diviene preponderante il momento catabolico distruttivo della cartilagine articolare per l'attivazione del network citochinico intrarticolare. Ne deriva il ruolo importante dei FANS che possono stoppare il sistema COX/PGE2 almeno nelle fasi iniziali dell'OA (25). Inoltre il clodronato ha dimostrato non solo di ridurre il turnover osseo, e quindi il riassorbimento osteoclastico, ma di agire anche sul processo infiammatorio inibendo la produzione e il rilascio di diversi mediatori pro-infiammatori che andrebbero ad alimentare il circolo vizioso tra osso subcondrale e cartilagine articolare. Il danno metabolico dell'osso subcondrale accade nel corso dell'evoluzione della malattia, generalmente nelle fasi più avanzate. L'aggressione dell'osso riconosce i medesimi meccanismi patogenetici e gli stessi mediatori chimici della condropatia. È possibile riconoscere un momento (secondario alla condropatia) della reattività sclerotica, definita di compenso meccanico elementare al deficit meccanobiologico compartimentale ed un momento del danno osteometabolico, di cedimento e partecipazione flogistica dell'osso alla malattia, divenuta quindi osteocartilaginea. Questa evoluzione modifica o aumenta l'intensità del dolore. Nella fase di reattività sclerotica il dolore si caratterizza come nocicettivo, meccanico, remittente con il riposo, con buona risposta al trattamento antalgico ed ortesico. Nella fase di sofferenza osteometabolica il dolore si trasforma per intensità, sede, tipologia, durata e correlato funzionale. L'aumento degli episodi di flogosi articolare induce a sospettare l'inizio o l'aggravarsi del danno osteometabolico, che la RM documenta poi come "edema osseo" e il dolore diviene sia da carico che a riposo con i segni della flogosi (26). La sofferenza della spongiosa subcondrale ed epifisaria è l'evento chiave del processo artrosico nello starting, ma soprattutto nella progressione dell'artrosi, laddove la cartilagine abbia terminato il suo ruolo perché totalmente degenerata. L'osso subcondrale è stato per molti anni considerato un "convenuto" nella malattia. Rivalutato il concetto dell'OA come malattia flogistico-degenerativa, ecco che l'osso iuxarticolare è divenuto "attore" già nella

prima ora del fenomeno patologico, tanto da essere considerato da alcuni Autori come marcatore prognostico della stessa (27). I mediatori citochinici della flogosi attaccano dal tidemark l'osso sub condrale e poi epifisario così da precedere talvolta il danno cartilagineo articolare. L'espressione patologica di tale fenomeno è l'edema osseo, ossia una condizione patologica di imbibizione flogistica ben evidente alla RM, nelle sue varie forme definite globalmente BML (bone marrow lesions), di aspetto lacunare o estese a tutto il segmento articolare interessato (28). Il dolore diviene flogistico e l'articolazione pertanto con il suo bagaglio di grave usura cartilaginea e sovvertimento morfologico articolare giunge alla protesizzazione con il danno osteometabolico iux-articolare. Alla spongiosa sede del danno metabolico preoperatorio viene chiesto nell'attimo stesso dell'impianto della protesi di esercitare la sua funzione di sostegno e di trasmissione delle sollecitazioni indotte dalla presenza dei componenti protesici. La spongiosa pertanto attiva i processi di riparazione d'interfaccia con una condizione iniziale però di bone-loss (edema osseo) con un'influenza negativa nel generale processo di osteointegrazione, nella fase iniziale di osteoinduzione, non solo nello strato subcondrale, ma anche nell'osso spongioso sottostante. Si può quindi supporre che i modelli di patologia della mineralizzazione della placca ossea subcondrale continuino nell'osso spugnoso (29). Studi sperimentali in topi ovariectomizzati hanno dimostrato come la terapia osteometabolica con alendronato e calcitriolo preoperatorio ha determinato un aumento della densità minerale ed una maggiore integrazione dell'idrossiapatite per impianto (30). La salute dell'osso iuxarticolare prima dell'impianto condiziona i processi di osteointegrazione nel post-impianto, poiché l'osso subcondrale è un fattore importante che regola la fissazione primaria dei componenti protesici.

### Il danno chirurgico

La preparazione per l'alloggiamento di un componente protesico prevede preliminarmente la resezione delle superfici articolari patologiche con l'asportazione della cartilagine degenerata. Il momento chirurgico espone l'osso spongioso subcondrale con le sue caratteristiche di densità minerale, e in generale di resistenza meccanica, con il suo tasso di sofferenza osteometabolica, dell'OA. È possibile pertanto visualizzare tali caratteristiche in aree di porosi ed aree di addensamento patologico della spongiosa stessa. La diversa consistenza meccanica influenza peraltro i gesti tecnici del chirurgo nella fase di preparazione dell'alloggiamento del componente protesico; questo

deve sostituire l'area osteocartilaginea asportata e deve ancorarsi all'osso con una forza e stabilità meccanica, definita primaria, presupposto per la stabilità secondaria biologica ossia attribuita alla funzione dell'osso periprotetico e non solo al fit and fill dell'intervento. I sistemi traiettoriali della spongiosa residui dopo la preparazione dell'alloggiamento si intersecano con il componente metallico o con il PMMA attraverso un'intercapedine dove si innescherà la sequenza di eventi riparativi.

### Lo stress shielding post-operatorio

Nei fenomeni riparativi post-chirurgici il tessuto osseo che si forma, con variabilità per intensità e tempo nelle diverse zone attorno all'impianto, diviene poi "meccanicamente competente", adattando la propria microstruttura alle esigenze meccaniche peculiari di ogni specifico settore periprotetico (bone-remodeling). Tutto il processo di "osteointegrazione" è preceduto da una fase di riduzione della Bone Mineral Density (BMD); ciò è un dato costante e va interpretato come esito del danno chirurgico, della presenza di osso giovane e di uno stress shielding in ragione delle sollecitazioni meccaniche che si scaricano all'interfaccia. La DEXA consente di valutare la risposta biologica periprotetica; essa però richiede un'accuratezza statistica particolare, presupposto per l'affidabilità e la ripetitività della metodica. È sufficiente variare di 20° di rotazione l'anca protesizzata nell'esecuzione dell'esame per rendere inaffidabili e non sovrapponibili i risultati densitometrici. Il letteratura i dati relativi a questi fenomeni sono variabili. Kiratli et al. (31) ad 1 anno di follow-up riportano una perdita oscillante fra il 25% ed il 32%. Hughes et al. (32) riferiscono perdite di BMD fra il 17% ed il 34% per steli in Cr-Co e fra il 7% ed il 15% per steli in lega di Ti. Nishi et al. (33) riferiscono infine dati oscillanti fra il 10% ed il 20%. Molfetta et al. (34) hanno invece trovato in uno studio longitudinale in protesi in lega di Ti una perdita della BMD molto bassa mediamente intorno all'1,4% (20). Di tutti i parametri studiati in correlazione alla perdita di BMD il dato relativo al sesso femminile ha dimostrato variazioni statisticamente significative probabilmente per la maggiore incidenza di osteoporosi.

L'età, lo stato metabolico dell'osso pre-impianto, il disegno e la grandezza dello stelo condizionano la risposta densitometrica; inoltre è possibile identificare ROI di interesse di maggiore perdita di densità minerale, in stretto rapporto con le specifiche sollecitazioni meccaniche indotte dallo stelo (35). Nell'intercapedine osso-protesi la necrosi da rasping e da compressione delle trabecole ossee, la presenza di elementi cellulari, sangue, etc. costituiscono il microambiente in cui agiscono i processi

di flogosi che preludono poi all'osteogenesi riparativa d'interfaccia (bone-growth). In tale contesto osteoclasti e osteoblasti si attivano ed interagiscono mediante le citochine (BMPs, TGF-IL-1, IL-6, M-CSF, VEGF), dando vita al processo di riassorbimento-neoapposizione periprotetica (ARF, Activation-Resorption-Formation). Il bone-growth di interfaccia in tale fase si svolge come nel processo di integrazione di un innesto osseo; richiede, in ambiti contenuti, stimoli meccanici controllati per intensità e durata da meccanocettori (integrine) capaci di influenzare la proliferazione cellulare (36). L'idrossiapatite che riveste i componenti è un facilitatore del legame osso-protesi ed un riempitore (fino a 2 mm), generando un legame meccanico (interlocking bond) e biochimico (chemical bone bond).

È possibile infine proporre un'interpretazione biomeccanica delle modificazioni in perdita della BMD; riferendoci alle 7 zone di Gruen (31), è possibile identificare il settore prossimale del femore (area 1-7) come quello a maggiore turnover per la presenza di ricca spongiosa; il settore intermedio (area 2-6) come l'area a minore perdita, essendo l'area di stabilizzazione dell'impianto, ossia sottoposta a maggiori sollecitazioni; il settore distale (area 3-5), a funzione di centralizing ed il settore distale allo stelo (area 4) senza significative modificazioni (31). I principi di Wolff sottendono sempre ogni processo biologico e pertanto la distribuzione dell'osteogenesi segue la distribuzione delle sollecitazioni che possono indurre necrosi (se in eccesso) o penia (se in difetto). Nel tempo la protesi genera costantemente sollecitazioni che sono strettamente correlate al buon orientamento dei componenti.

### Adattamento d'organo alla protesi

Osteointegrazione periprotetica. Lo stimolo meccanico indotto dalla protesi si traduce in stimolo biologico, attivando probabilmente gli osteociti, che hanno dimostrato un aumento dell'attività proteosintetica dopo l'applicazione di forze compressive intermittenti all'osso. Le sostanze trasduttrici dello stimolo meccanico in biologico non sono del tutto note; le fosfolipasi di membrana degli osteociti sembrano svolgere un ruolo importante (10). Le Basic Multicellular Unit (B.M.U.), unità funzionali dell'osso, vengono attivate nel processo di interazione osso-protesi, con lo scopo di produrre nuovo osso all'interfaccia. L'intercapedine osso-impianto (in analogia all'osteogenesi delle fratture) viene colmata da tessuto osseo neoformato trabecolare che aderisce alla protesi. Questa consta di una sequenza di tappe biologiche che vanno dalla osteoconduzione alla osteoinduzione; alla neoangiogenesi si associa la migrazione

di elementi mesenchimali indifferenziati, che si differenziano in senso osteogenetico secondo le tappe dell'ossificazione diretta intramembranosa. Quando tale sequenza di eventi viene turbata, ad esempio da una scarsa stabilità primaria della protesi, è possibile che all'osteogenesi si sostituisca la fibrogenesi, trasformando il bone-ingrowth in fibrous-ingrowth. Secondo un'interpretazione strettamente biologica la stabilizzazione primaria avviene secondo il "bone healing", processo geneticamente programmato che prevede il reclutamento e l'attivazione di particolari geni. Questi determinano la sintesi di macromolecole-chiave della matrice preossea organica ed inorganica (37). L'attività genetica è direttamente correlata al livello di stabilità biomeccanica dell'impianto. La struttura del materiale, la sua forma tridimensionale e il rivestimento in idrossiapatite incrementano il processo riparativo. Con l'avanzare dell'età alcuni costituenti molecolari diventano insufficienti, così come la dieta sembra influenzare il risultato finale. L'osteointegrazione si conclude con il processo di ossificazione (11). Le BMP (bone morphogenetic proteins) sono la classe di proteine che dirige tale processo; ed in particolare le BMP2 capaci di indurre osso trabecolare (38). Il titanio utilizzato per il rivestimento delle protesi non inibisce l'attività delle BMP. L'osteointegrazione però avviene in aree limitate e non su tutta la superficie dell'impianto, con alternanza di aree di osteogenesi e aree di fibrogenesi. Cook et al. hanno osservato il fenomeno nell'82% degli steli e nel 43% delle coppe, ma su aree limitate non superiori al 5% della superficie protesica (39); Galante et al. hanno verificato l'estensione del bone-growth limitata al 29% dell'estensione delle coppe e al 45% circa della superficie dello stelo (12).

### **Il bone remodeling quotidiano dell'articolazione protesizzata**

Un rapporto osso-protesi mantenuto entro limiti fisiologici, sia dal punto di vista meccanico che biologico, porta ad una condizione di "nuova normalità" del distretto protesizzato senza dolore e con una funzione articolare ripristinata (40). Tale rapporto nel tempo è funzione di numerosi fattori a partire dalle modalità di impianto, dalle caratteristiche meccaniche dei componenti protesici (adesione, fissazione, stabilità primaria), sino alle caratteristiche dell'osso ospite e in generale al paziente (peso, lavoro, sollecitazioni, farmaci, etc.). L'interazione osso-protesi, in conclusione, è la costante risposta di un materiale vivente, l'osso, agli stimoli meccanici di un materiale inerte, la protesi. L'osso accetta l'ospite e si adatta ad esso a seconda del prevalere di stimoli in difetto o in eccesso mediante una reazione di atrofia

o ipertrofia (9). Se l'interazione osso-protesi nel tempo diviene patologica, crea una perdita del legame e del rapporto di stabilità. I macromovimenti all'interfaccia inducono la diminuzione del bone-ingrowth, la comparsa di una radiolucenza espressione di un fibrous-ingrowth con mobilitazione del componente protesico e quindi nel tempo la comparsa progressiva del dolore, espressione di un'articolazione protesizzata patologica.

Protesi ed Osteoporosi. La presenza di una condizione osteoporotica influenza le scelte del chirurgo in tema di chirurgia protesica. La DEXA rappresenta la metodica di elezione per la corretta valutazione dell'osteoporosi. Nell'anca, ad esempio, su una radiografia standard del bacino, di buona qualità, vengono analizzati dei parametri femorali ed acetabolari che aiutano nella scelta del tipo di protesi: l'indice di Singh, basato sulla scomparsa dei sistemi trabecolari prossimali (di compressione e di tensione) del femore; il cortical index, ossia il rapporto fra i diametri esterno ed interno del canale diafisario femorale che nell'osteoporosi è diminuito; il flare index, espressione della morfologia della metafisi prossimale, ossia della maggiore o minore presenza di spongiosa metafisaria stessa (41). La DEXA rappresenta, come già detto, la metodica di elezione per lo studio dell'osteoporosi ed ha inoltre un ruolo molto importante nell'analisi del bone-remodeling periprotetico nei follow-up. Nel paziente osteoporotico l'osteogenesi periprotetica (bone-growth) avviene in maniera adeguata, nel rispetto però dei presupposti meccanici che influenzano l'osteogenesi stessa: il gap fra trabecola e protesi non deve essere superiore a 200 micron così da consentire la colonizzazione delle superfici microporose della protesi ed i micromovimenti non devono essere superiori a 150 micron per evitare il viraggio verso il fibrousingrowth. Il monitoraggio della densità ossea e quindi dei fenomeni di perdita-recupero della densità non può essere fatto con lo studio radiografico tradizionale. Quando nell'rx standard si ritiene esserci l'osteoporosi, essa è già superiore al 20%. La DEXA però richiede un'accuratezza statistica particolare, presupposto per l'affidabilità della metodica. È sufficiente - come detto - variare di 20° di rotazione l'anca protesizzata nell'esecuzione dell'esame per rendere inaffidabili e non sovrapponibili i risultati densitometrici (15).

### **La patologia dell'articolazione protesizzata**

Il cedimento del legame fra osso e protesi all'interfaccia è un fenomeno complesso ed è causato, come detto, dall'interazione di fattori meccanici e fattori biologici. Tra i primi si annoverano il consumo eccessivo delle interfacce articolari, i macromovi-

menti, i traumi, le conseguenze di non ottimali posizionamenti, vizi di fissazione cementata, fratture periprotetiche, etc.; tra i secondi vanno annoverati i processi infiammatori in generale che conseguono generalmente alla malattia da detriti da usura (wear debris disease), generando un problema immunobiologico che porta al loosening asettico del componente protesico. Il cedimento del legame si definisce genericamente osteolisi, di grading e timing diverso, a carattere lento ma evolutivo sino alla mobilizzazione completa dell'impianto, da distinguersi dallo stress-shielding, ossia dal riassorbimento osseo ad eziologia prevalentemente meccanica per modificazione delle sollecitazioni trasmesse all'interfaccia. Il fenomeno dell'osteolisi varia nelle protesi totali d'anca (PTA) e nelle protesi totali di ginocchio (PTG) in ragione delle dimensioni dei detriti, maggiori di circa tre volte, nelle PTG e quindi meno influenti (42). La bioreattività dei detriti è maggiore per le particelle di piccolo calibro che vengono fagocitate dai macrofagi e dalle cellule giganti della membrana sinoviale, responsabili delle osteolisi, sia essa indiretta o diretta. L'osteolisi diretta, descritta da Athanasu nel '92, (43) esprime l'attività litica da parte dei macrofagi i quali, con proprietà osteoclasto simili, provocano direttamente un riassorbimento osseo senza la presenza degli osteoclasti. L'osteolisi indiretta accade quando le citochine quali IL-1 beta, TNF-alfa, IL-6 e PGE2 liberate nel microambiente stimolano la differenziazione degli osteoclasti; il TNF-alfa è in grado di attivare direttamente i precursori degli osteoclasti, mentre le altre IL agiscono con un sistema recettore-mediato (RANKL/RANK). Fra i mediatori essenziali per la promozione dell'osteoclastogenesi vanno ricordati il macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) l'attivatore recettoriale per i RANKL/RANK capaci di stimolare una colonia macrofagica. La formazione di osteoclasti avviene in presenza di fattori legante (quale il NF-κB) che interagiscono con l'attivatore recettoriale (RANK) formando un precursore osteoclastico. In questo gioco recettoriale, l'osteoprotegerina è una proteina solubile che contrasta in competizione il RANKL esprimendo un'attività antiosteolitica (44). L'evidenziazione dell'osteolisi è lenta (circa 3 anni) e pertanto va sospettata, soprattutto dopo la comparsa del dolore.

L'usura o "wear" è la massa o il volume del materiale che si stacca da un corpo dovuto a ripetuti contatti meccanici tra 2 corpi. I detriti di usura provengono principalmente dal polietilene. Nelle PTG ad esempio l'usura dell'inserto avviene principalmente in 2 sedi: topside e backside. Il topside è la superficie articolare dell'inserto a contatto con la componente femorale, il backside è la superficie inferiore dell'inserto in contatto con la componen-

te tibiale. L'usura del topside avviene per delaminazione, abrasione e adesione. La delaminazione è il meccanismo principale di usura del polietilene nelle PTG e genera generalmente detriti di grandi dimensioni (>0,5 mm), per stress di carico ripetuti sull'inserto. Durante i movimenti di rotolamento-scivolamento il componente femorale comprime sulla superficie tibiale il polietilene che è sottoposto a cicli ripetuti di stress compressivi ed elastici, creando screpolature del polietilene. L'usura per adesione e abrasione provocata è 100 volte maggiore nel backside rispetto al topside, producendo particelle di piccole dimensioni. Molteplici sono le varianti che influiscono sull'usura del polietilene, quali il metodo di sterilizzazione, il tipo di resina, la misura dello spessore, il modello protesico (piatto fisso o rotante, conservazione o sacrificio del crociato posteriore, conformità della superfici protesiche) oltre che ovviamente errori di tecnica che possono causare concentrazioni patologiche di carico incrementando pertanto i meccanismi di consumo. Nelle PTG con conservazione del crociato posteriore vi è un aumento dell'usura del polietilene con conseguente incremento e precocità del fallimento protesico nelle regioni antero-mediale e antero-laterale in relazione alla sublussazione ripetuta del femore. All'esame istologico della membrana sinoviale i detriti assumono localizzazioni cellulari differenti in relazione all'origine della particella di consumo. Le particelle di polietilene sono di piccole dimensioni e sono osservabili all'interno dei macrofagi, mentre quelle più grandi si trovano nelle cellule giganti. Nelle metallosi i detriti appaiono come granuli marroni o neri nei macrofagi e nelle cellule giganti.

## Loosening asettico

L'osteolisi è la più importante complicanza a medio e lungo termine degli impianti protesici. Tale patologia è di natura osteo-metabolica, multifattoriale e si esprime con il cedimento biologico e meccanico del legame di integrazione osso-protesi. Negli anni tale processo è stato diversamente definito, cominciando da Charnely che lo ritenne di natura settica, con batterio sconosciuto, data la presenza di macrofagi attorno all'impianto (45). Venne poi data un'interpretazione inizialmente biomeccanica di tale fenomeno (46) e alla fine degli anni '70 vennero evidenziati i detriti di particolato nell'area articolare periprotetica (47) ed iniziarono gli studi del tessuto periprotetico (membrana pseudosinoviale), chiarendo così il meccanismo patogenetico di tipo "osteoriassorbitivo", con la presenza di macrofagi e fibroblasti in prima linea.

Il fenomeno dell'osteolisi è complesso ed esprime l'interazione di più fattori, biologici e meccanici che comunque si rifanno ad un *primum movens*: la liberazione dei detriti e l'interazione di questi con le cellule della membrana pseudosinoviale e con l'interfaccia fibrosa; fattori meccanici (posizionamento della protesi, pressione della protesi sull'osso con l'affetto pompa del liquido essudato nello spazio periprotetico in carico, etc.) si intersecano con fattori biologici reattivi del microambiente (48), dando vita al bone-growth di interfaccia in cui si realizza una interdigitazione di tessuto osseo sulla superficie del componente protesico, grazie all'azione coordinata di osteoblasti ed osteoclasti. L'osteolisi è un processo metabolico negativo che compare nel tempo ma che ha una meiorpragia già nel preoperatorio, ossia nella quali-quantità d'osso, nelle eventuali malattie preesistenti, etc. L'intervento chirurgico gioca anch'esso un ruolo importante in riferimento al trauma, all'invasività tecnica, alla sterilità dei processi, alle modalità di posizionamento dei componenti protesici. Infine la genesi immediata dell'osteolisi nel follow-up si riconosce nella formazione dei detriti in rapporto alle sollecitazioni meccaniche indotte, ai micro-macromovimenti secondari, alla popolazione cellulare periprotetica capace di influenzare il processo biologico (osteoblasti, clasti, fibroblasti, macrofagi, linfociti).

Nella complessità fisiopatologica del fenomeno osteolitico esiste però una triade di fattori che lo genera: biomateriali-detriti, posizionamento-micromovimenti e popolazione cellulare, con un secondario processo immunologico.

I detriti/ioni metallici (cromo, cobalto, nichel, vanadio, titanio) derivano dalle interfacce metallo-metallo (es. giunzione testacollo, superfici porose), per un processo elettrochimico di corrosione e di fretting in presenza di cloruro di sodio. Si attivano sia i macrofagi che gli apteni che legati alle proteine endogene, assumono caratteristiche antigeniche e scatenano risposte immunitarie di tipo IV (ipersensibilità ritardata) coinvolgenti i linfociti T CD4+ (Th1 - type lymphocytes). In caso di detriti non fagocitabili, di dimensioni maggiori di 15-30 millimicron (come quelli di PMMA) i macrofagi formano cellule giganti multinucleate da corpo estraneo, con assetti fenotipici di tipo osteoclastico e con una risposta immunitaria ridotta, grazie ad una interazione tra la molecola RANK espressa dai macrofagi e la molecola RANKL espressa dai fibroblasti. I detriti di polietilene e cemento interagiscono, invece, essenzialmente con il sistema monocito-macrofagico, con i fibroblasti e con gli osteoblasti (small particle disease), in grado di "attaccare" ed "indebolire" il legame osso-protesi con un riassorbimento osteoclastico massivo. Il

fluido pseudosinoviale periprotetico viene trasportato all'interfaccia, esercitando l'azione metabolica negativa, riempiendo le aree periprotetiche a minore resistenza, definito "spazio articolare effettivo" (effective joint space) come l'insieme delle aree periprotetiche variamente estese raggiungibili dal fluido articolare e, di conseguenza, dalle particelle di detriti. In caso di detriti fagocitabili di polietilene di dimensioni pari a 0,1-1 millimicron (usura di tipo I), i macrofagi, dopo aver fagocitato le particelle, si "rivelano" incapaci di digerirle. La conseguenza di questa "digestione impossibile" è l'espansione a catena della reazione infiammatoria, attraverso progressiva chemiotassi e attivazione di altre cellule attratte dalle citochine macrofagiche (TNF-alfa, IL-1, IL-6, PGE, PDGF, FGF, VEGF) e dai superossidi. I macrofagi, attivati dai detriti attraverso recettori di superficie come CD11b, CD14, Toll-like Receptors, promuovono la differenziazione degli osteoclasti a partire dalla linea monocito-macrofagica, secernono MMP che degradano la matrice, liberano citochine pro-osteolitiche e si differenziano in osteoclasti, a contatto con i detriti, attraverso il sistema di interazione RANK - RANKL (49). Altro argomento di attuale interesse sulle ipotesi di mobilitazione asettica sono le endotossine batteriche, adese ai biomateriali in particolare il titanio. È stato osservato come vi sia una crescente evidenza nelle revisioni per loosening asettico di livelli subclinici di colonie batteriche. Il lipopolisaccaride (LPS) è un'endotossina prodotta dai batteri Gram-negativi. I batteri Gram-negativi e Gram-positivi producono anche altre molecole quali i peptoglicani, sostanze in grado di fungere da endotossina. La prima sorgente sono gli impianti stessi, che possono contenere una quantità di endotossina aderente alla loro superficie. Questa endotossina può aderire alle particelle di usura che si liberano inizialmente. La seconda sorgente di endotossina è quella circolante derivante dalla flora intestinale e da foci di infezione (es. denti) con alta affinità verso le particelle di usura. La terza sorgente, forse la più importante di endotossina è il biofilm batterico (subclinico) trovato in molti impianti di pazienti con mobilitazione asettica. Il meccanismo biologico noto è che i microorganismi liberando i lipopolisaccaridi possono attivare gli osteoclasti rivestendo particelle di usura che diversamente, non sarebbero in grado di provocare la stessa attivazione degli osteoclasti. Pertanto la produzione di citochine nei processi osteolitici, potrebbe anche essere condizionata dalla presenza di endotossine batteriche adese ai biomateriali, particolarmente al titanio (50).

Nelle lacune di riassorbimento indotte dagli osteoclasti si producono nuovi detriti, che autoalimentano il circolo vizioso delle

osteolisi soprattutto in corrispondenza delle superfici rugose dei componenti protesici; inoltre le cellule mesenchimali, a contatto con le particelle di titanio, subiscono una diminuzione della differenziazione verso la linea osteoblastica con aumento dell'apoptosi e con riduzione della capacità osteogenetica. Un ruolo importante viene svolto dai fibroblasti, connessione tra i processi di riassorbimento osteoclasta-mediati ed osteoclasta-indipendenti. Producono infatti PGE2 e IL-6, mediatori "pro-infiammatori e pro-osteoclastogenici", che favoriscono la formazione delle cellule giganti macrofagiche. Tutti gli elementi cellulari protagonisti dell'osteolisi, ossia osteoblasti, osteoclasti e cellule linfocitarie "si parlano" attraverso il sistema "RANKL-RANK-OPG (osteoprotegerina)", sotto lo stimolo da parte dei detriti dell'ambiente periprotetico. Gli accoppiamenti metallo-metallo hanno dimostrato una più lenta usura, ma non hanno risolto i problemi degli ioni metallici e della relativa osteolisi oltre al loro rilascio sistemico in relazione ad una ipotetica capacità carcinogenetica. Il polietilene cross-linked ha dimostrato in laboratorio sicuri miglioramenti circa l'usura, senza però certezze della stabilità del materiale nella fase di produzione. La ceramica delta ha migliorato la resistenza e la durezza del materiale, permettendone così l'utilizzo con teste di maggiore diametro fonte di minore usura.

## Osteoimmunologia nelle protesi

Esiste, infine, una suscettibilità genetica verso lo sviluppo delle osteolisi, per cui variazioni nella sequenza del DNA determinano "comportamenti" differenti dei geni. Si va da polimorfismi genetici in posizione 238 nel promoter del gene del TNF-alfa con una maggiore predisposizione all'osteolisi, ai soggetti dotati di genotipo HLA-DR2 che manifestano risposte immunitarie meno efficaci nei confronti dei meccanismi di attivazione linfocitaria macrofago-mediata scatenati da detriti (low responders) (53).

A questa fenomenologia immunoistochimica si associa una macrofenomenologia meccanica per cui i micromovimenti all'interfaccia osso-impianto insieme alla diffusione del liquido articolare nelle aree patologiche, generano una cosiddetta sinovite protesica (o implant bursitis). Questi due fenomeni associati generano poi aree osteolitiche multiple con tendenza a confluire e portare ad una secondaria mobilizzazione dei componenti. L'adesione osso-protesi deve essere senza "gap" di rilevanti dimensioni, diversamente si crea una microinstabilità post-operatoria precoce, e quindi il fibrous-ingrowth. Questo si esprime

con la radiolucency radiografica, ossia con una linea continua periprotetica di radiotrasparenza dovuta alla ricchezza di fibroblasti e macrofagi.

Il micromovimento determina la diffusione del liquido articolare prodotto dalla membrana pseudo-sinoviale trasportando mediatori e prodotti di degradazione capaci di trasformare il fibrous-ingrowth in una struttura analoga alla membrana sinoviale (SLIM, synovial like interface membrane), capace di degradare direttamente la matrice, attraverso la secrezione di enzimi litici (metalloproteinasi della matrice tipo MMP-1; catepsina K, favorita dall'ambiente acido e prodotta anche dagli osteoclasti). Inoltre la stessa presenza di pH acido, all'interno della membrana di interfaccia, conduce alla decalcificazione dell'idrossiapatite e alla demineralizzazione dell'osso periprotetico. Lo stesso stress pressorio del liquido articolare, però, svolge un ulteriore ruolo nel determinismo dell'osteolisi poiché interagisce con il comportamento delle cellule della linea monocito-macrofagica presenti nella membrana di interfaccia, inducendo la produzione di citochine "pro-riassorbimento" quali IL-6 e TNF-alfa. Lo stress pressorio se elevato, conduce direttamente alla morte dell'osteocita. Tali meccanismi sono alla base del fenomeno di osteolisi periprotetica non-osteoclasta indotta. Nel corso degli anni numerosi sono stati i tentativi per aumentare la durata degli impianti attraverso lo sviluppo tecnologico su materiali già esistenti (teste metalliche di grandi dimensioni) e lo studio di nuovi biomateriali ad aumentata resistenza. Queste innovazioni tecnologiche hanno dimostrato sicuramente una maggiore resistenza all'usura procrastinando l'insorgenza dei fenomeni osteolitici, a fronte però di nuove complicanze connesse al loro utilizzo (54). Esiste quindi un ruolo del sistema immunitario a fronte di una concezione della protesi come di elemento "inerte". I detriti-ioni metallici stimolano gli osteoblasti e gli osteoclasti a produrre chemochine quali CC17 e CC22 (CCL17/TARC = thymus and activation-regulated chemokine; CCL22 /MDC = macrophage-derived chemokine) e stimolano altresì nei linfociti T la produzione di CCR4 (recettore delle chemochine CC17 e CC22). I linfociti T-helper vanno a localizzarsi all'interfaccia periprotetica, per aumento locale di concentrazione di CCL17 e CCL22, e esprimono IL-17 e RANKL, contribuendo ai fenomeni di attivazione osteoclastica (51). Inoltre i detriti metallici, sia in forma ionica, sia in forma di particolato, possono formare complessi con le proteine locali che vengono presentati ai linfociti T da cellule che esprimono il complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC II); si crea una popolazione di linfociti "T-attivati", creando una situazione simile all'ipersensibilità

bilità ritardata di tipo IV definita col nome generico di “allergia ai metalli”. Anche le altre tipologie di detriti (polietilene, cemento, etc.) da usura possono essere presentate ai linfociti T da macrofagi e da osteoblasti tramite MHC II, creando una catena di attivazione reciproca che, tramite le citochine, coinvolge sia i linfociti T citotossici sia i linfociti B, che vengono attivati a plasmacellule (52).

Il sistema intracellulare delle chinasi MAP (c-Jun, Erks, JNK, p38) può indirizzare il macrofago verso la differenziazione osteocitaria e la produzione di lacune di riassorbimento indipendentemente dal sistema RANKL- RANK; il TNF-alfa e l'IL-1, infatti, in presenza di M-CSF, sono sufficienti ad attivare queste cellule. I preosteoblasti e le MSC residenti nel microambiente periprotetico, a contatto dei detriti (polietilene, ceramica, titanio, a dimensione 1.5-4  $\mu\text{m}$ ) e in seguito all'interazione con le citochine e i loro recettori, riducono i fenomeni anabolici e diminuiscono la sintesi di collagene e dei componenti della matrice, secernono, PGE2 e NO (particolarmente se allo stadio osteoblasta maturo), liberano M-CSF ed espongono alla superficie la molecola RANKL. Tale fenomeno può avvenire anche in presenza di basse quantità di detriti: la conseguenza è l'attivazione della linea macrofagica e la differenziazione-attivazione degli osteoclasti, attraverso l'interazione contemporanea di M-CSF con il suo recettore C-FMS macrofagico e di RANKL con RANK. L'interazione con le particelle di detriti, inoltre, può indurre anche l'apoptosi caspasi-dipendente negli stessi pre-osteoblasti-MS: ciò contribuisce ulteriormente alla diminuzione dei processi osteo-formativi attorno all'impianto (55).

## Terapia farmacologica dell'osteointegrazione periprotetica

I bisfosfonati (BF) hanno un ruolo importante nel metabolismo dell'osso negli impianti protesici. Il capostipite di questi farmaci, l'etidronato, negli anni '70-'80, veniva impiegato nella chirurgia protesica nella prevenzione e nel trattamento delle ossificazioni eterotopiche pararticolari. Agli inizi del terzo millennio il loro impiego ha avuto un'accelerazione in ragione di una letteratura sempre più ricca. Hilding et al. nel 2000 accertavano nelle protesi di ginocchio come l'impiego del clodronato riduceva la percentuale di scollamento asettico del componente tibiale, dato

valutato con la stereoradiometria (56). Tale dato veniva confermato con un follow-up maggiore di 6 anni, ponendo al centro dei presidi farmacologici nelle protesi il clodronato. Numerosi studi si sono succeduti in questi vent'anni circa, tutti concordi nell'affermare che l'impiego sistematico nel post operatorio dei bisfosfonati e del clodronato in particolare contribuisce in maniera statisticamente significativa a contrastare il bone-loss periprotetico, inducendo peraltro un incremento della Bone Mineral Density (BMD) (57). In considerazione del fatto che l'osteolisi è il risultato di un'attivazione in senso clastico dei macrofagi e di una maggiore produzione di osteoclasti, oltre ad una inibizione osteoblastica (58), l'impiego dei bisfosfonati si è affermato con lo scopo di prevenire il bone-loss periprotetico (osteolisi e stress-shielding) minimizzando l'insuccesso e il tasso di revisione (59). Prieto Alambra et al. hanno ben sottolineato l'effetto protettivo dei bisfosfonati verso l'impianto protesico sia d'anca che di ginocchio in pazienti con OA (60). Il dato veniva confermato da Tilleman et al. in pazienti con artrite reumatoide evidenziando altresì un aumentato rischio di infezioni profonde (61). L'analisi dei Registri degli USA su una popolazione retrospettiva di circa 13.000 pazienti protesizzati ha ben evidenziato un basso rischio di revisione in pazienti trattati con BF per oltre 6 mesi (62). Allo stesso risultato giungono Prieto Alambra et al. nel 2015 su una coorte di circa 96.000 pazienti operati, tratti dal Registro Danese delle protesi: riduzione significativa del rischio di revisione delle protesi impiantate in coloro che assumevano BF per oltre 6 mesi (63). Le metaanalisi rappresentano la sorgente di informazioni più valide e predittive; Lin et al. in una metanalisi relativi a 14 trial hanno confermato l'effetto benefico dei BF soprattutto di seconda generazione verso il bone-loss periprotetico post-chirurgico, che si protrae sino a 72 mesi dalla sospensione della terapia (64). La terapia farmacologica in particolare migliora la stabilità immediata senza alcuna inibizione sull'osteogenesi periprotetica nei pazienti con osteolisi, il BF incrementa la BMD attorno allo stelo e alla coppa rispettivamente del 2,4% e del 7,1%, indicando l'impiego dei BF non solo nello stimolare l'osteogenesi periprotetica prevenendo la wear debris disease, e curandola quando è in atto (65). Il clodronato, in particolare, trova una indicazione per le sue proprietà antirassorbitive e di modulazione del metabolismo osseo periprotetico, ma anche per le sue proprietà antinfiammatorie verso i macrofagi in particolare e antidolorifiche (66).

## Bibliografia

- Charnley J. Low friction arthroplasty of the hip. Springer-Verlag: Berlin 1979.
- Pipino F, Sanguineti F. La nuova normalità nelle protesi. *GIOT* 1998;XXIV:122-128.
- Fineschi G, Masini A, Taburelli F. Il trattamento chirurgico storico è ancora attuale? *GIOT* 1996;XXII(Suppl. 1):291-297.
- Pipino F, Molfetta L, Quagliarella L. Le fratture mediali: indicazioni e scelta delle protesi totali. *GIOT* 1989;XV:205-217.
- Molfetta L, Capozzi M, Facilone, Cimmino A. L'erosione della cartilagine acetabolare nelle protesi femorali d'anca. *GIOT* 1993;XIX:455-469.
- Molfetta L, Pipino F. Anatomia e biomeccanica dell'acetabolo. *Arch Ort Reumat* 1989;102:167-173.
- Pipino F, Molfetta L. The elliptical femoral prosthesis. *Hip International* 1990;1:29-43.
- Pipino F. Il punto su la cementazione, OIC Medical Press, Firenze, 1987.
- De Santis E, Fadda M, Gasparini G et al. Interazione osso protesi-aspetti di istofisiopatologia. *GIOT* 1994;XX(Suppl):41-54.
- Pipino F. Interazione osso-protesi. *GIOT* 1994;XX(Suppl.1):121-129.
- Galante JO, Jacobs J. Clinical performances of ingrowth surfaces. *Clin Orthop* 1992;276:41-48.
- Pipino F, Molfetta L. The preservation of the femoral neck in hip prosthesis. *GIOT* 1993;19:5-10.
- Chambat P, Neyret Ph, Deschamps G. Chirurgie prosthétique du genou. Saurampsmedical, Paris.
- Krackow KA. Artroprotesi di ginocchio. Micarelli Editore, Roma 1991.
- Sculco TP, Martucci EA. L'artroprotesi di ginocchio. Timeo Ed., Bologna 2000.
- Pipino F, Calderale PM. PC ankle prosthesis: five years follow-up. *Acta Orthop Belgica* 1983;49(6):725-731.
- Porcellini G, Campi, Paladini P. La protesi di spalla nell'artrosi gleno-omeroale. Timeo Editore, Bologna, 2007.
- Molfetta L, Caldo D. Computed navigation versus convention alimplant for varuskneetotalarthroplasty: a case control study at 5 years follow-up. *KNEE* 2008;15(2):75-79.
- Pipino F. Interazione osso-protesi. *GIOT* 1994;XX:161-168.
- Pawels F. Neue richtlinien für die operative behandlung der coxarthrose. *Verh Dtsch Orthop Ges* 1961;48:332-366.
- Konttinen YT, Zhao D, Beklen A et al. The microenvironment around total hip replacement prostheses. *Clin Orthop Relat Res* 2005;(430):28-38.
- Miyaniishi K, Trindade MC, Ma T et al. Periprosthetic osteolysis: induction of vascular endothelial growth factor from human monocyte/macrophages by orthopaedic biomaterial particles. *J Bone Miner Res* 2003;18:1573-1583.
- Kwan Tat S, Lajeunesse D, Pelletier JP, Martel- Pelletier J. Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:51-70.
- Yuan GH, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:602-611.
- Rocca B, Davi G. Should patients with osteoarthritis be treated with COX2 inhibitors rather than traditional NSAIDs? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3(6):316-317.
- Silvestri E, Corazza A, Molfetta L, Garlaschi G. Metabolic Bone Changes In Osteoarthritis: The Role Of Imaging And Pathogenetic Interpretation. *J Biol Reg Hom Agent* 2015;3:16-19.
- Molfetta L, Serio B. Arthritis and osteoporosis: pathogenetic correlations in function of artroprosthesis. *J Biol Reg Hom Agents* 2015;29:4-9.
- Adami S, Viapiana O. Pathophysiology of osteoarthritis perspective. *Reumatismo* 2001;53:18-25.
- Kraljević M, Zumstein V, Wirz D, Hügler R, Müller-Gerbl. Mineralisation and mechanical strength of the glenoid cavity subchondral bone plate. *M Int Orthop* 2011;35(12):1813-1819.
- Nakamura Y, Hayashi K, Abu-Ali S, Naito M, Fotovati A. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(4):824-832.
- Molfetta L, Palermo A, Cavallari M, Rovida S, Pipino. Il bone remodeling nelle protesi d'anca non cementate: analisi densitometrica. *GIOT* 1998;XXIV:237-247.
- Kiratli BJ, Heimer JP, McBeat AA et al. Determination of bone mineral density by DEXA in patients with uncemented total hip arthroplasty. *J Orthop Res* 1992;10:836-841.
- Hughes SS, Furia JP, Smith P, Pellegrini Jr VD. Atrophy of the proximal part of the femur after total hip arthroplasty with out cement. A quantitative comparison of cobalt chromium and titanium femoral stems with use of dual x-ray absorptiometry. *J Bone Joint Surg* 1995;274:124-130.
- Engh CA, McGovern TF, Bobyn JD et al. A quantitative evaluation of periprosthetic bone remodeling after cementless total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1992;74a:1009-1012.
- Nishii T, Sugano N, Masuhara K et al. Longitudinal evaluation of time related bone remodeling after cementless total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1997;339:121-129.
- Jacobs JJ, Roebuck KA, Archibeck M et al. Osteolysis: basic science. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(393):71-77.
- Tajana G, Parente C, Peluso G. Interazione osso protesi: aspetti biologici. *GIOT suppl.1 XX:37-40.*
- Wozney JM, Rosen V, Byrne M, Celeste AJ et al. Growth factors influencing bone development. *J Cell Sci* 1990;13:149-156.
- Cook SD, Thomas KA, Barrack LR, Whitecloud TS. III: Tissue growth

- into porous coated acetabular components in 42 patients. *Clin Orthop* 1992;283:163-170.
40. Pipino F, Sanguineti F. Limiti fra nuova normalità, complicanze ed insuccessi nelle protesi. *GIOT* 1998;XXIV:95-116.
41. Noble PC, Box GG, Kamaric E et al. The effect of aging on the shape of the proximal femur. *Clin Orthop Relat Res* 1995;(316):31-44.
42. Jacobs JJ, Shanbhag A, Glant TT et al. Wear debris in total joint replacements. *J Am Acad Orthop Surg* 1994;2:212-220.
43. Athanasou NA, Quinn J, Bulstrode CJ. Resorption of bone by inflammatory cells derived from the joint capsule of hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74(1):57-62.
44. Sabokbar A, Kudo O, Athanasou NA. Two distinct cellular mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in periprosthetic osteolysis. *J Orthop Res* 2003;21:73-80.
45. Charnley J. Low friction arthroplasty of the hip: theory and practice. New York, Springer 1979, pp. 41-65.
46. Harris WH. Wear and periprosthetic osteolysis: the problem. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(393):66-70.
47. Willert HG, Bertram H, Buchhorn GH. Osteolysis in alloarthroplasty of the hip. The role of ultra-high molecular weight polyethylene wear particles. *Clin Orthop Relat Res* 1990;(258):95-107.
48. Schmalzried TP, Shepherd EF, Dorey FJ et al. The John Charnley Award. Wear is a function of use, not time. *Clin Orthop Relat Res* 2000;(381):36-46.
49. Ingham E, Fisher J. The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement. *Biomaterials* 2005;26:1271-1286.
50. Bi Y, Seibold JM, Kaar SG et al. Adherent endotoxin on orthopedic wear particles stimulates cytokine production and osteoclast differentiation. *J Bone Miner Res* 2001;16:2082-2091.
51. Baumann B, Rader CP, Seufert J et al. Effects of polyethylene and TiAlV wear particles on expression of RANK, RANKL and OPG mRNA. *Acta Orthop Scand* 2004;75:295-302.
52. Del Buono A, Denaro V, Maffulli N. Genetic susceptibility to aseptic loosening following total hip arthroplasty: a systematic review. *Br Med Bull* 2011 Jun 7.
53. McEvoy A, Jeyam M, Ferrier G et al. Synergistic effect of particles and cyclic pressure on cytokine production in human monocyte/macrophages: proposed role in periprosthetic osteolysis. *Bone* 2002;30:171-177.
54. Jacobs JJ, Roebuck KA, Archibeck M et al. Osteolysis: basic science. *Clin Orthop Relat Res* 2001;(393):71-77.
55. Granchi D, Amato I, Battistelli L et al. Molecular basis of osteoclastogenesis induced by osteoblasts exposed to wear particles. *Biomaterials* 2005;26:2371-2379.
56. Hilding M, Ryd L, Toksvig-Larsen S, Aspenberg P. Clodronate prevents prosthetic migration: a randomized radiostereometric study of 50 total knee patients. *Acta Orthop Scand* 2000;71(6):553-557.
57. Hilding M, Aspenberg P. Postoperative clodronate decreases prosthetic migration: 4-years follow-up of a randomized radiostereometric study of 50 total knee prosthesis. *Acta Orthop* 2006;77:912-916.
58. Tuan RS, Lee FY, Kontinen Y et al. What are the local and system micro biologic reactions and mediators to wear debris, and what host factors determine or modulate the biologic response to wear particles? *J Am Acad Orthop Surg* 2008;16(suppl):S42-48.
59. Bhandari M, Bajammal S, Guyatt GH et al. Effect of bisphosphonates on periprosthetic bone mineral density after total joint arthroplasty: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:293-301.
60. Prieto-Alhambra D, Javadi MK, Judge A et al. Association between bisphosphonate use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2011;343:d7222.
61. Thilleman TM, Pedersen AB, Mehnert F et al. Postoperative use of bisphosphonate and risk of revision after primary total hip arthroplasty: a nation wide population-based study. *Bone* 2010;46:946-951.
62. Monti K, Inacio MCS, Dell RM et al. Association of bisphosphonate use and risk of revision after THA: outcomes from a US Total Joint Replacement Registry. *Clin Orthop Rel Res* 2015;473:3412-3420.
63. Prieto-Alhambra D, Lalmohamed A, Abrahamsen B et al. Oral Bisphosphonate use and total knee/hip implant survival. *Arthritis and Rheumatology* 2014;66:3233-3240.
64. Lin T, Yan SG, Cai XZ et al. Bisphosphonates for periprosthetic bone loss after joint arthroplasty: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2012;23:1823-1834.
65. Sorensen M, Barchman J, Bechtold JE et al. Preclinical evaluation of zoledronate to maintain bone allograft and improve implant fixation in revision joint replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:1862-1868.
66. Trevisan C, Ortolani S, Romano P et al. Decreased periprosthetic bone loss in patients treated with clodronate: a 1-year randomized controlled study. *Calcif Tissue Int* 2010;86(6):436-446.



