

CONGRESSO NAZIONALE SOCIETÀ ITALIANA FISSAZIONE ESTERNA

Fissazione esterna nel trattamento
delle emergenze e traumi militari,
tecniche di ricostruzione degli arti e
trattamento degli esiti posttraumatici

ROMA

2025

16-17 MAGGIO 2025



ROMA



CONGRESSO NAZIONALE
SOCIETÀ ITALIANA
FISSAZIONE ESTERNA



16-17 MAGGIO 2025

Trattamento farmacologico del pazienti durante trattamento, stimolazione della guarigione

M. B. Bocchi

UOC Ortopedia e Traumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Ilizarov fu il primo chirurgo al mondo che negli anni Cinquanta del Novecento riuscì ad ottenere, in primis su un modello animale, l'allungamento di un arto mediante **distrazione osteogenetica** attirando l'attenzione degli ortopedici di tutto il mondo.

Gli insegnamenti di Ilizarov sono tutt'ora utilizzati con successo in molti interventi di chirurgia ortopedica, nella correzione delle deformità, semplici e complesse, e nel trattamento delle pseudoartrosi e delle osteomieliti.



La **distrazione osteogenetica (DO)** comprende tre fasi cliniche:

Periodo di latenza

ovvero il tempo che intercorre tra l'intervento chirurgico e l'inizio effettivo dell'allungamento (5-7 giorni)

Periodo di distrazione

consiste nella progressiva distrazione dei monconi ossei a una certa velocità (solitamente 0.75-1 mm/die) fino alla correzione desiderata

Periodo di consolidazione

La distrazione viene interrotta per permettere all'osso neoformato di consolidare (generalmente richiede un mese per ogni cm allungato)

Sebbene la tecnica di Ilizarov sia ormai consolidata e ampiamente utilizzata, presenta ancora alcuni limiti:

- ❖ Lunghi tempi di consolidazione
- ❖ Nonunion al docking site (nei trasporti ossei)
- ❖ Rischio di frattura del rigenerato o deviazioni assiali
- ❖ Mobilizzazione delle viti
- ❖ Importante carico emotivo sui pazienti e i caregiver

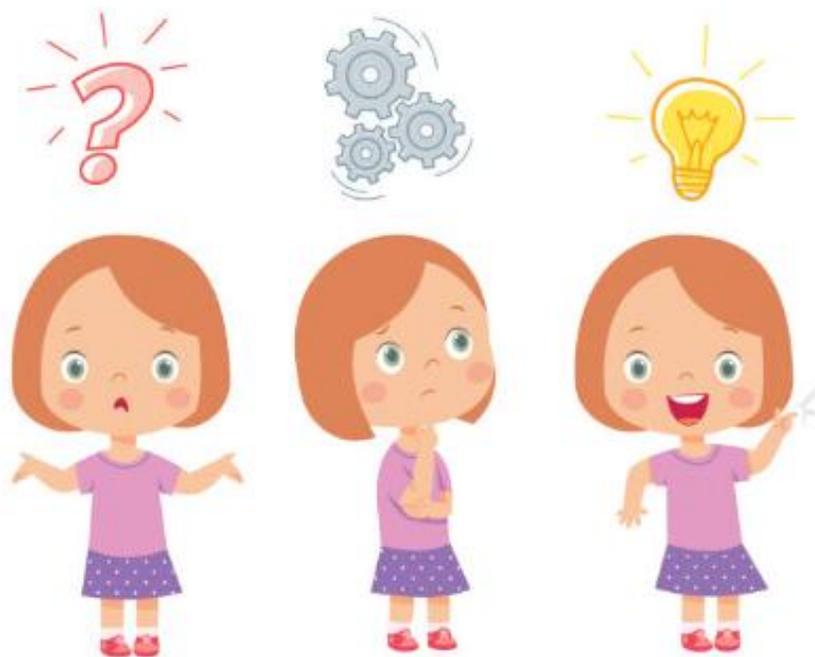


- 
- Minor rischio di frattura del rigenerato
 - Minor rischio di deviazioni assiali
 - Migliore compliance del paziente e caregiver



16-17 MAGGIO 2025

Come ridurre le complicanze e i tempi
di trattamento ?





16-17 MAGGIO 2025

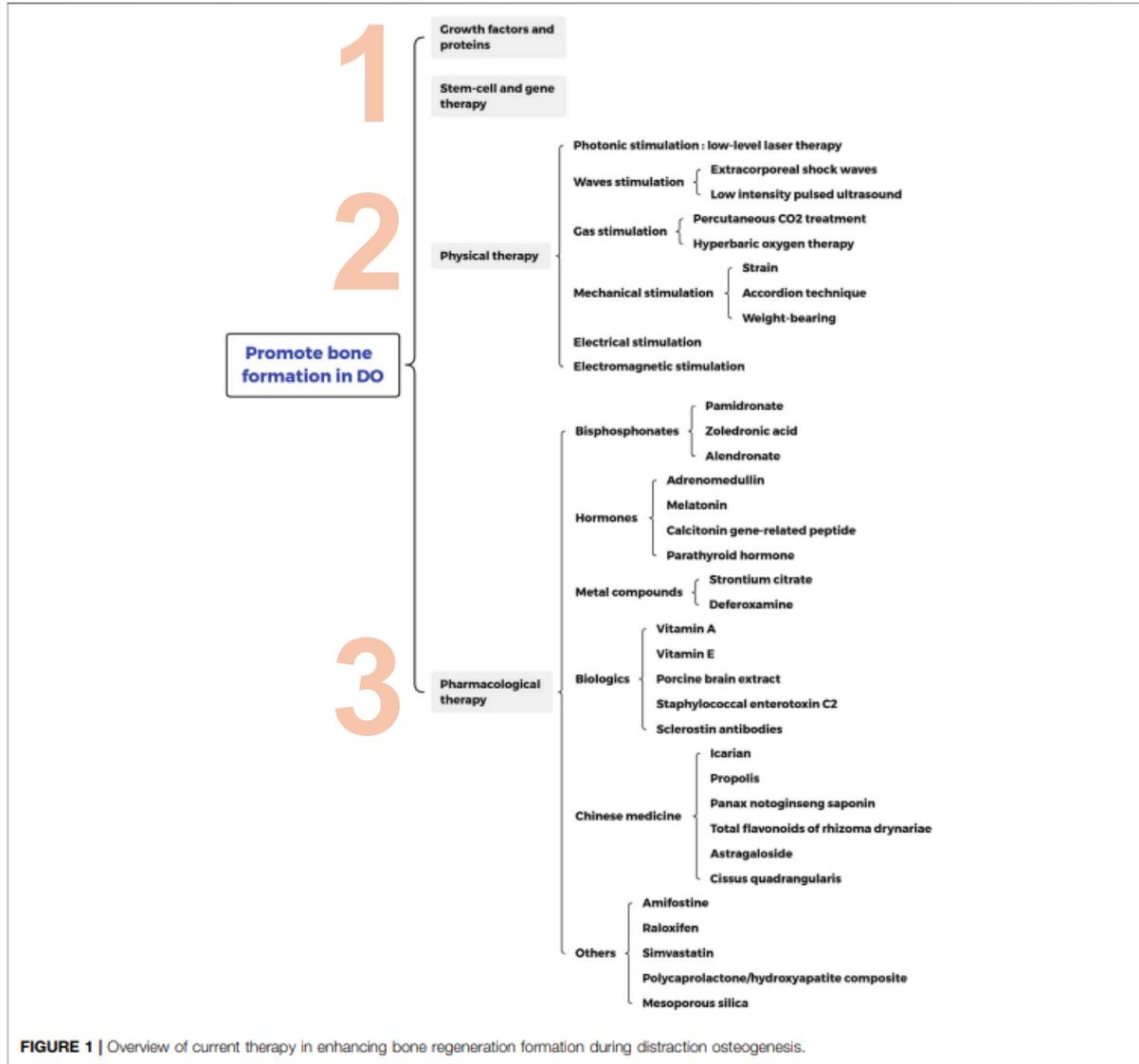


FIGURE 1 | Overview of current therapy in enhancing bone regeneration formation during distraction osteogenesis.

Liu Z, Liu Q, Guo H, Liang J, Zhang Y. Overview of Physical and Pharmacological Therapy in Enhancing Bone Regeneration Formation During Distraction Osteogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Apr 28;10:837430. doi: 10.3389/fcell.2022.837430. PMID: 35573673; PMCID: PMC9096102.

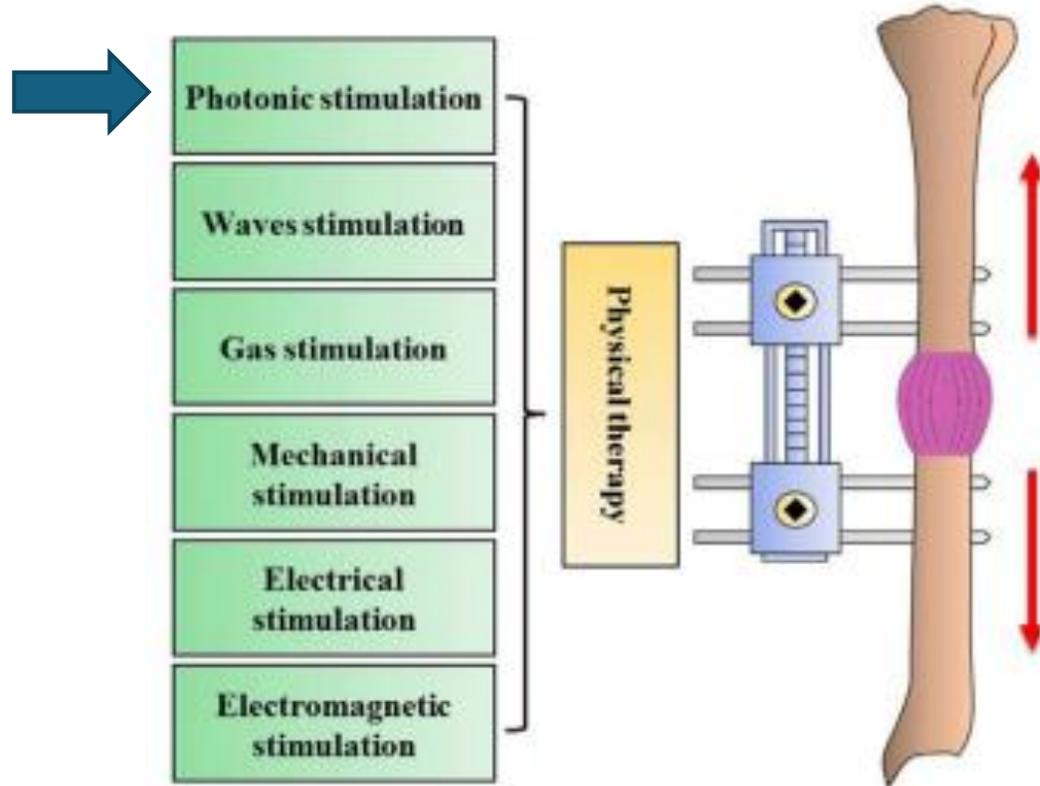
1

Fattori di crescita (es.BMP 2/7, PRP,PRF), cellule staminali (es.BMSC) e terapie geniche

Tuttavia, sono emersi e non possono essere ignorati i problemi relativi a:

- sicurezza
- costi elevati
- emivita biologica
- metodi di somministrazione
- selezione della dose ottimale
- timing di somministrazione ideale
- formazione di osso eterotopico

2 Terapia fisica



2.1 Stimolazione fotonica

La **laserterapia a basso livello** (LLLT), nota anche come fotobiomodulazione (PBM), è un metodo che utilizza la luce a bassa intensità per stimolare la rigenerazione ossea (maggiore attività osteoblastica e angiogenetica).

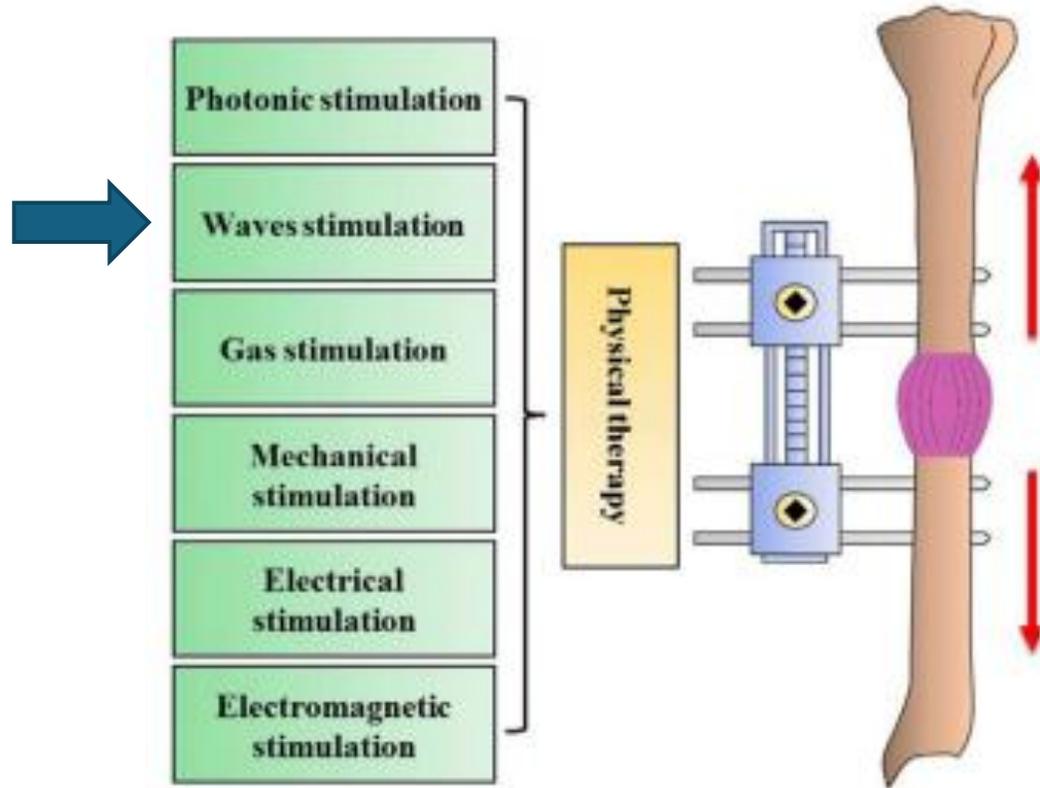
Come? La luce, a seconda della lunghezza d'onda, può penetrare in profondità nei tessuti e influenzare la produzione di ATP, migliorando la funzione cellulare e la produzione endogena di fattori di crescita.

Diversi autori hanno riscontrato che la LLLT è un metodo di supporto alla distrazione osteogenetica valido e sicuro con effetto analgesico ed antinfiammatorio in grado di:

- *aumentare la capacità osteogenica* (soprattutto nelle prime fasi del periodo di consolidazione)
- *abbreviare il periodo di trattamento*
- *ridurre il tasso di complicazioni*

Tuttavia, è necessario condurre ulteriori studi clinici per studiare l'applicazione della LLLT sulla DO delle ossa lunghe

2 Terapia fisica



2.2 Stimolazione a onde

❖ La terapia con onde d'urto extracorporee (ESWT)

La terapia con onde d'urto, negli ultimi decenni, ha trovato applicazione nel trattamento di molteplici disturbi ortopedici.

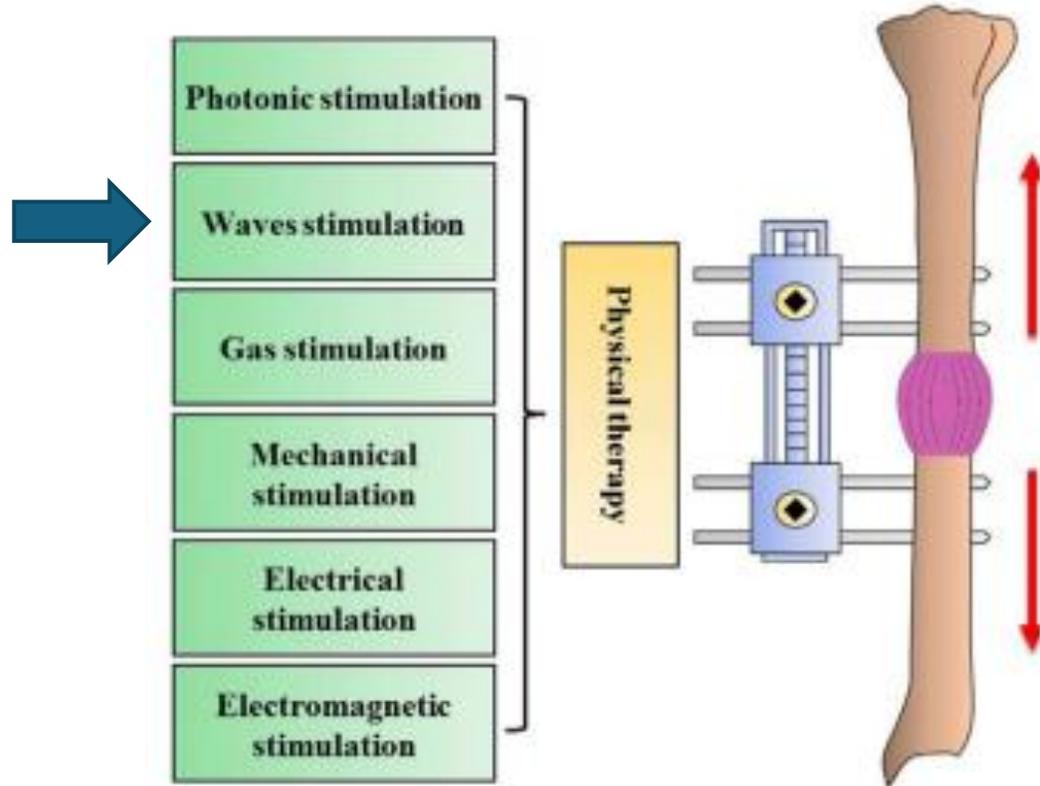
ESWT applicata alla DO, diversi studi hanno dimostrato:

- una resistenza ossea significativamente migliore
- una maggiore formazione di osso corticale
- incremento angiogenesi
- una maggiore espressione di marcatori di crescita osteogenica (VEGF, PCNA, eNOS e BMP-2).

La terapia con ESWT è considerato un trattamento affidabile che può essere facilmente applicato in ambito ambulatoriale (non richiede anestesia) con una breve curva di apprendimento.

Nel complesso, sono ancora necessari ulteriori studi per stabilire la dose ottimale e per confermare i risultati ottenuti.

2 Terapia fisica



2.2 Stimolazione a onde

❖ Ultrasuoni pulsati a bassa intensità (LIPUS)

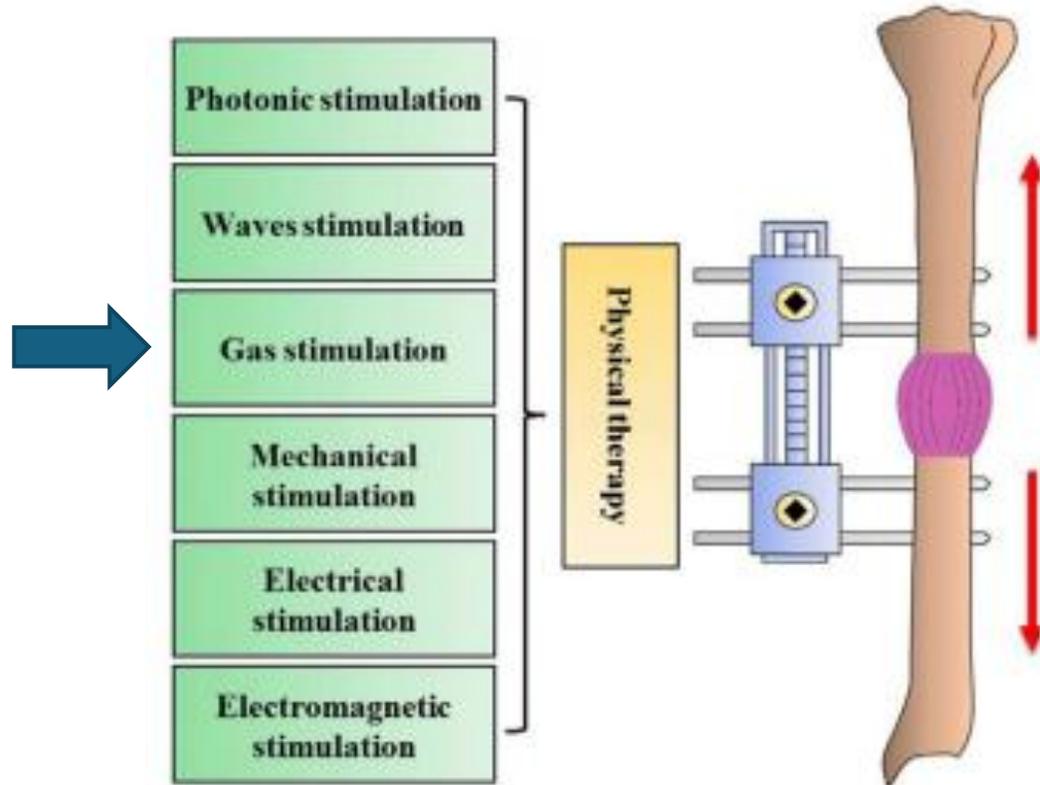
Questo metodo, non invasivo, stimola il processo di riparazione ossea attraverso l'emissione di onde ultrasoniche pulsate, che favoriscono la formazione del callo osseo e la rivascolarizzazione della zona interessata.

Dal punto di vista clinico, diversi studi hanno dimostrato che l'applicazione di LIPUS durante la distrazione:

- è un trattamento adiuvante sicuro ed efficace
- ha un effetto positivo sui tempi di maturazione del callo nella DO (*radiograficamente aumento complessivo giornaliero della densità del callo +33% rispetto al gruppo di controllo*)
- riduce significativamente il tempo di guarigione (*il tempo di fissazione è stato ridotto di 95 giorni*)

Sebbene la LIPUS abbia molti vantaggi, un protocollo LIPUS formale e coerente non è stato ancora validato.

2 Terapia fisica



2.3 Stimolazione con gas

❖ **Tattamento percutaneo con CO₂**

Studi animali hanno dimostrato che la terapia con CO₂ può accelerare l'angiogenesi, la formazione ossea, promuovere l'apporto di ossigeno nei siti di rigenerazione ossea aumentando l'espressione genica di BMP-2, VEGF, HIF-1°.

Tuttavia, sono ancora necessari ulteriori studi traslazionali prima della sua applicazione clinica.

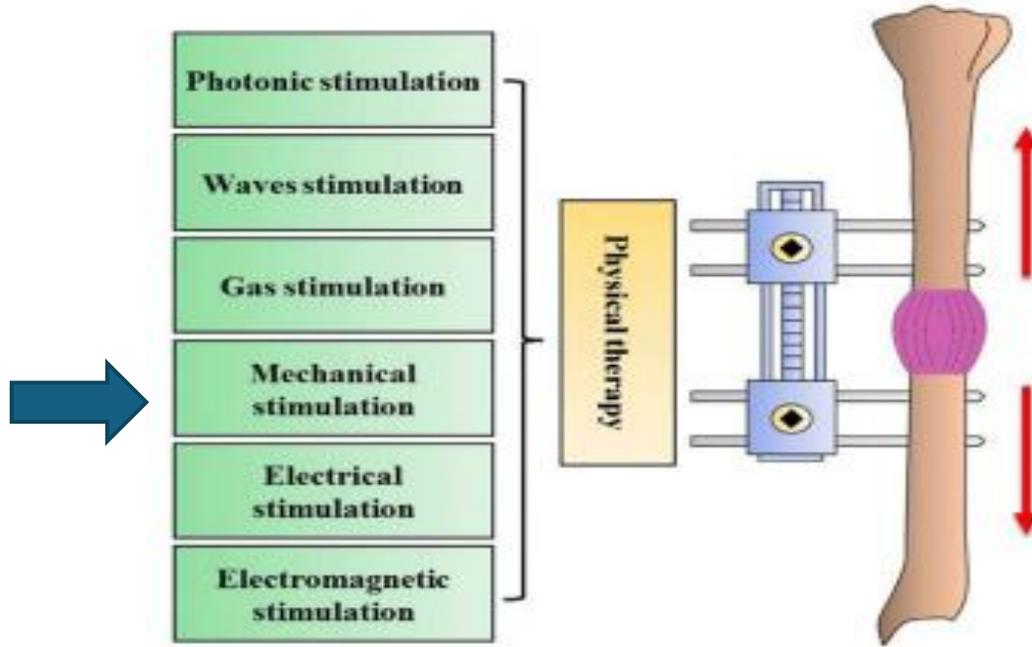
❖ **Ossigenoterapia iperbarica (HBOT)**

Studi animali hanno dimostrato che l'ossigenoterapia iperbarica:

- stimola la neoformazione ossea nelle aree distratte
- accelera l'ossificazione e la vascolarizzazione dell'osso di nuova formazione

L'iperbarismo, inoltre, aumentando la pressione parziale di ossigeno nei tessuti, può contribuire a superare gli effetti negativi della distrazione osteogenetica sul muscolo scheletrico.

2 Terapia fisica



2.4 Stimolazione meccanica

❖ Tecnica della fisarmonica - "Accordion technique"

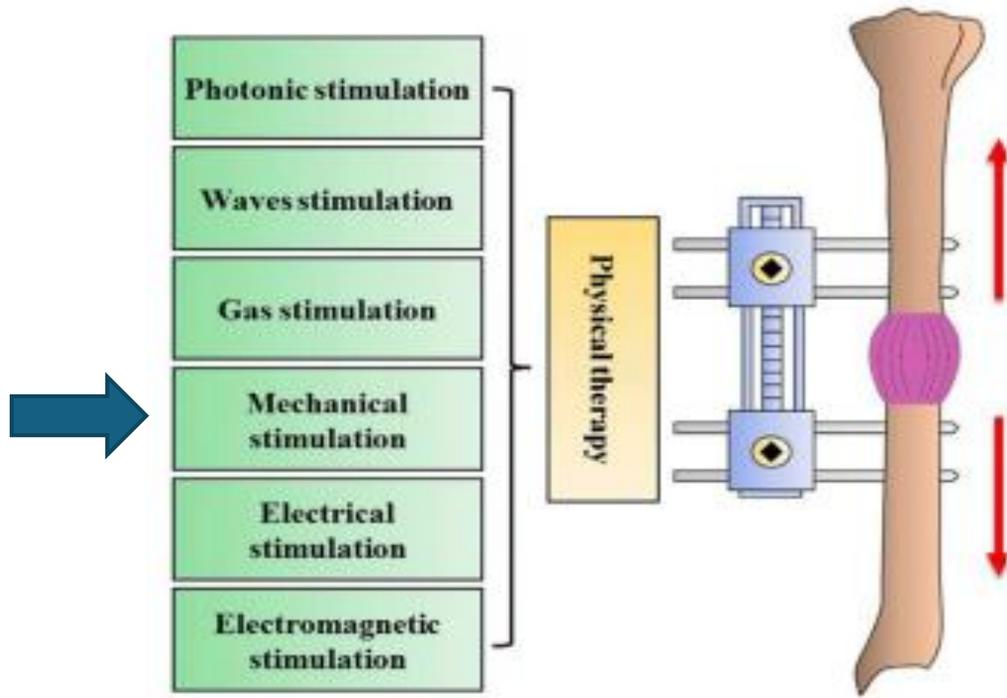
Consiste in un ciclo di distrazione-compressione che può essere utilizzato per accelerare la rigenerazione ossea.

- *le forze di compressione* → fibrogenesi e ossificazione intramembranosa
- *le forze di distrazione* → condrogenesi e ossificazione endocondrale

Uno studio animale ha dimostrato che questa tecnica:

- promuove la formazione di nuovo callo nell'area di distrazione (HIF-1 α /VEGF)
- il timing più corretto è la fase centrale del periodo di consolidazione
- è una tecnica non invasiva e sicura

2 Terapia fisica



2.4 Stimolazione meccanica

❖ Carico

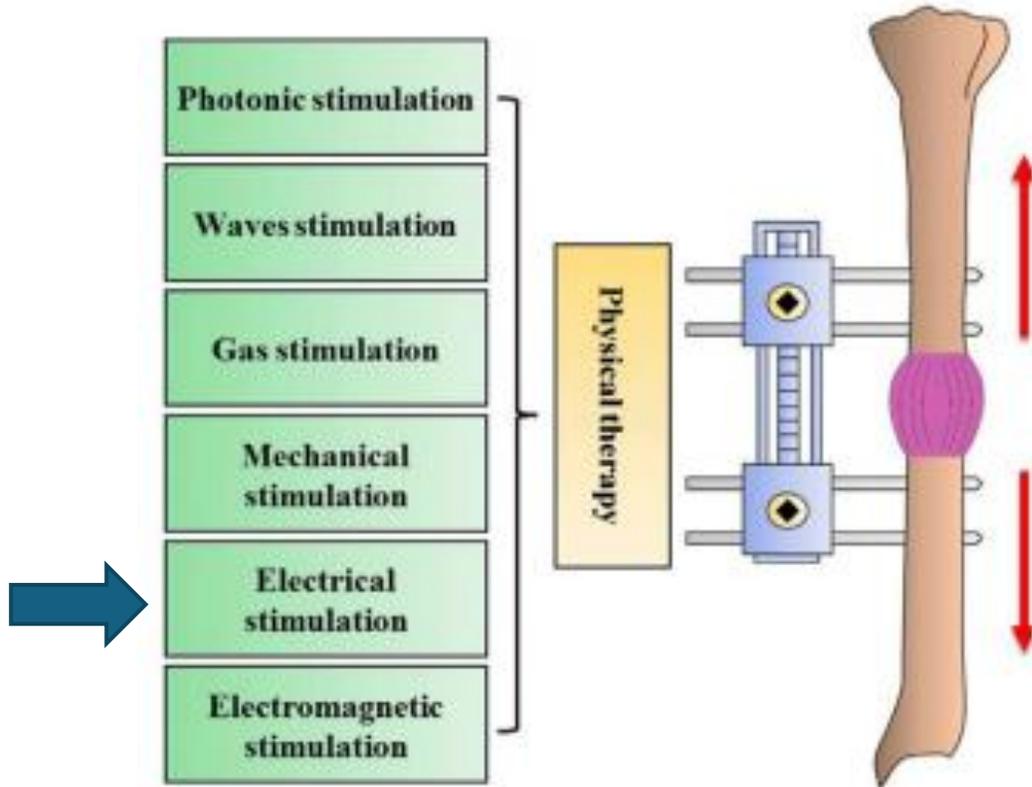
Studi animali hanno dimostrato come il carico determini un aumento dell'espressione nei tessuti di:

- BMP 1/4
- osteocalcina

Studi hanno dimostrato come l'aumento significativo dell'espressione del TGF- β durante la fase di distrazione è stato attribuito:
sia alla distrazione continua
sia agli effetti additivi del carico

Questi risultati supportano la tesi che un carico precoce sia consigliabile durante l'allungamento dell'arto inferiore!

2 Terapia fisica



2.5 Stimolazione elettrica (ES)

Durante ES i canali del calcio voltaggio dipendenti permettono l'afflusso di ioni calcio all'interno delle cellule. Questo determina una serie di processi cellulari a cascata che alla fine inducono la trascrizione genica di alcune proteine tra cui BMP, TGF- β e altri fattori di crescita implicati nella rigenerazione ossea.

Alcuni autori hanno studiato gli effetti dell'applicazione di ES durante DO della mandibola su modello animale.

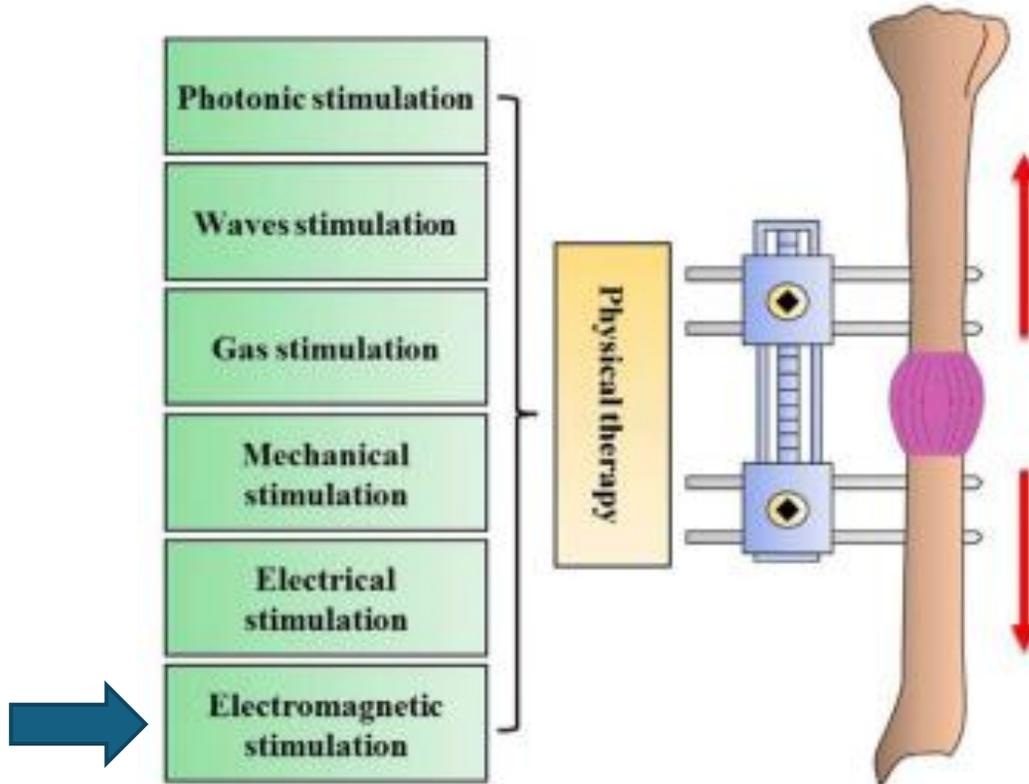
È emerso che adeguati livelli di corrente elettrica determinavano:

- proliferazione degli osteoblasti
- la differenziazione nel gap di distrazione delle cellule mesenchimali in osteoblasti

Pertanto, l'ES diretta può ridurre la durata complessiva dell'allungamento.

Quando? Sia in fase di distrazione che in fase di consolidazione

2 Terapia fisica



2.6 Stimolazione elettromagnetica

I campi elettromagnetici pulsati (CEMP), sono campi magnetici a bassa frequenza che producono nel tessuto esposto un campo elettrico secondario.

I CEMP sono ampiamente applicati per promuovere l'osteogenesi riparativa

Frederickset al. hanno condotto un RCT in cui:

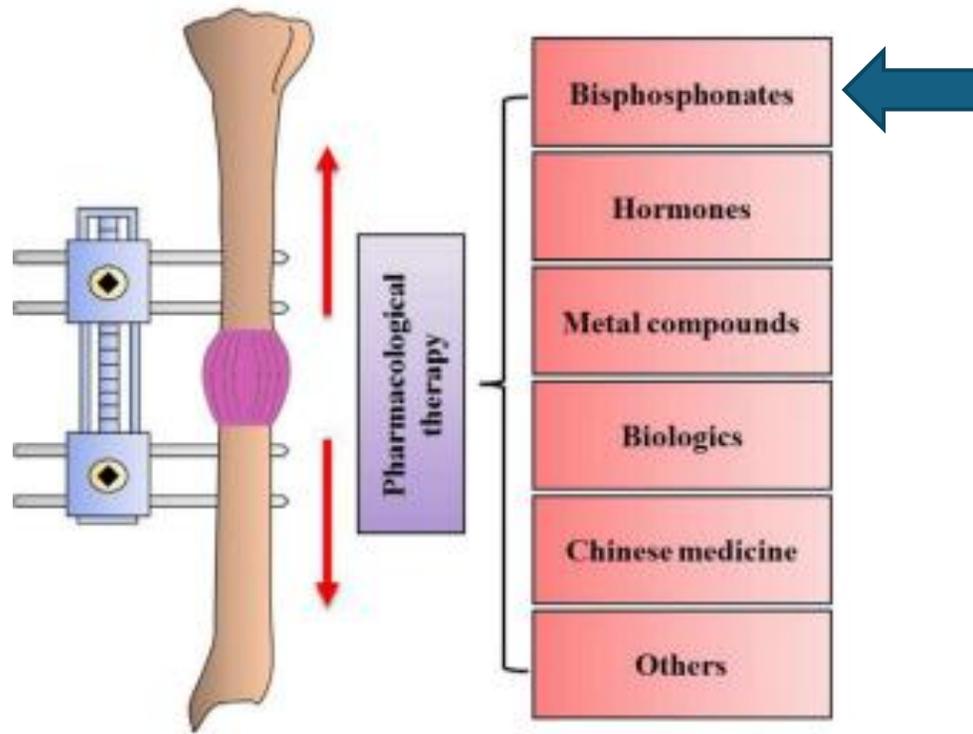
- il gruppo che ha applicato CEMP per 16 giorni dopo la distrazione ha raggiunto una forza biomeccanica essenzialmente uguale a quella dell'osso intatto
- il gruppo di controllo ha fallito anche dopo 23 giorni dalla distrazione

→ Pertanto, brevi esposizioni giornaliere a CEMP hanno promosso il consolidamento dell'osso rigenerato nel modello di distrazione tibiale

Luna Gonzalez et al. hanno arruolato trenta pazienti da sottoporre ad allungamento osseo bilaterale di tibia, femore o omero. Al 10° giorno dopo l'osteotomia, è stata avviata la stimolazione CEMP su un lato per 8 ore al giorno. Le aree di distrazione stimulate hanno mostrato:

- una maggiore densità del callo osseo
- una formazione più precoce del callo (rispetto ai siti non stimolati)
- riduzione dei tempi di fissazione esterna (circa 1 mese)

3 Terapia farmacologica



3.1 Bifosfonati (BP)

Sono analoghi sintetici del pirofosfato inorganico e agiscono ostacolando il riassorbimento osseo agendo direttamente sulla funzione degli osteoclasti e ostacolando il reclutamento degli osteoclasti da parte degli osteoblasti. Tuttavia sono da tenere in considerazione gli effetti collaterali, come i disturbi gastrointestinali, osteonecrosi

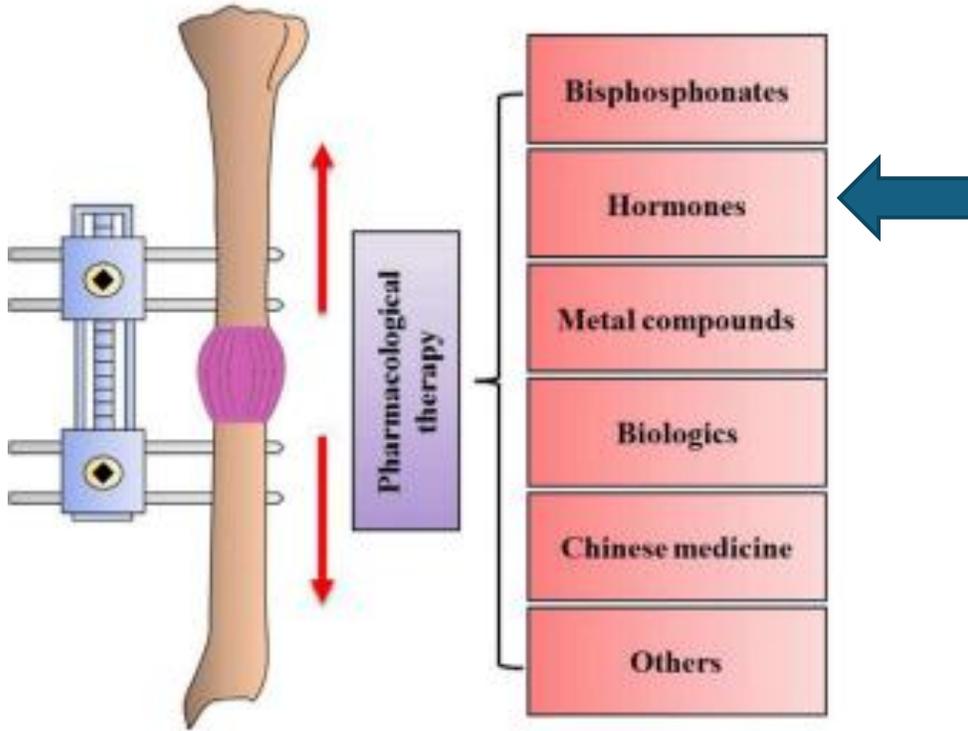
- **Pamidronato:** riduce il riassorbimento osseo nel rigenerato
- **Acido Zoledronico (Zoledronato):** è più potente del Pamidronato, anche se il suo uso è limitato. **studi animali hanno dimostrato che è sicura e vantaggiosa di*

Studio clinico (2007). In sette pazienti che avevano fissatore esterno circolare per l'allungamento degli arti è stato riscontrato un rigenerato insufficiente. I pazienti hanno ricevuto un trattamento con **Alendronato** per via endovenosa.

→ 6/7 dei pazienti hanno rimosso i fissatori senza dover ricorrere ad altri interventi, dimostrando un miglioramento rapido e duraturo della BMD locale

- **Alendronato:** è noto come uno dei più potenti BP nell'inibizione del riassorbimento osseo. **Studio sperimentali hanno dimostrato che:*
 - la somministrazione di alendronato durante il **periodo di distrazione** potrebbe essere utile per accelerare la formazione di nuovo osso nel sito di distrazione
 - l'alendronato sistemico è più efficace dell'alendronato locale nell'accelerare la formazione di nuovo osso

3 Terapia farmacologica



3.2 Ormoni

Il rimodellamento del tessuto osseo è organizzato dall'attività di molteplici ormoni

❖ Adrenomedullina (ADM2)

È un ormone peptidico vasodilatatore coinvolto nella angiogenesi capace di aumentare la tolleranza delle cellule allo stress ossidativo e al danno ipossico.

Wang et al. hanno suggerito che ADM2 potrebbe migliorare la differenziazione osteogenica e il potenziale pro-angiogenico delle cellule staminali mesenchimali isolate dal midollo osseo (BMMSCs).

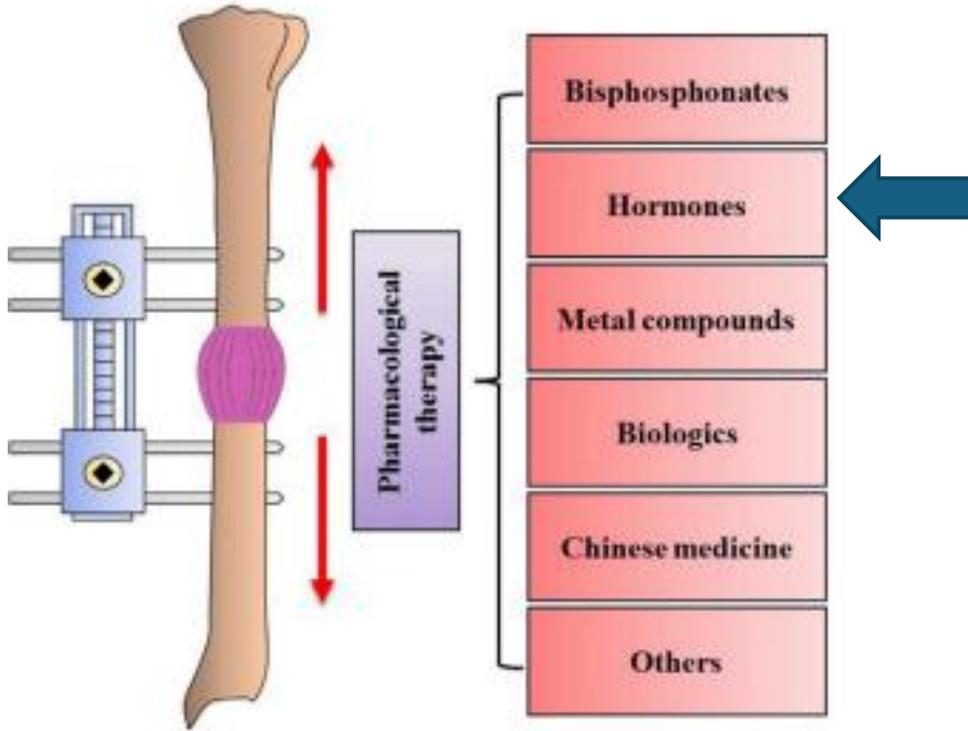
→ ADM2 sarebbe in grado di ridurre la fase di consolidamento durante il trattamento DO

❖ Melatonina

È un ormone, prodotto principalmente dalla ghiandola pineale, che promuove l'attività osteoblastica e sopprime quella degli osteoclasti. La melatonina ha inoltre un potente effetto antiossidante agendo come «scavenger» di radicali liberi.

Acikan et al. hanno evidenziato un aumento dose-dipendente della melatonina nella rigenerazione di nuovo osso durante DO.

3 Terapia farmacologica



3.2 Ormoni

Il rimodellamento del tessuto osseo è organizzato dall'attività di molteplici ormoni

❖ Peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP)

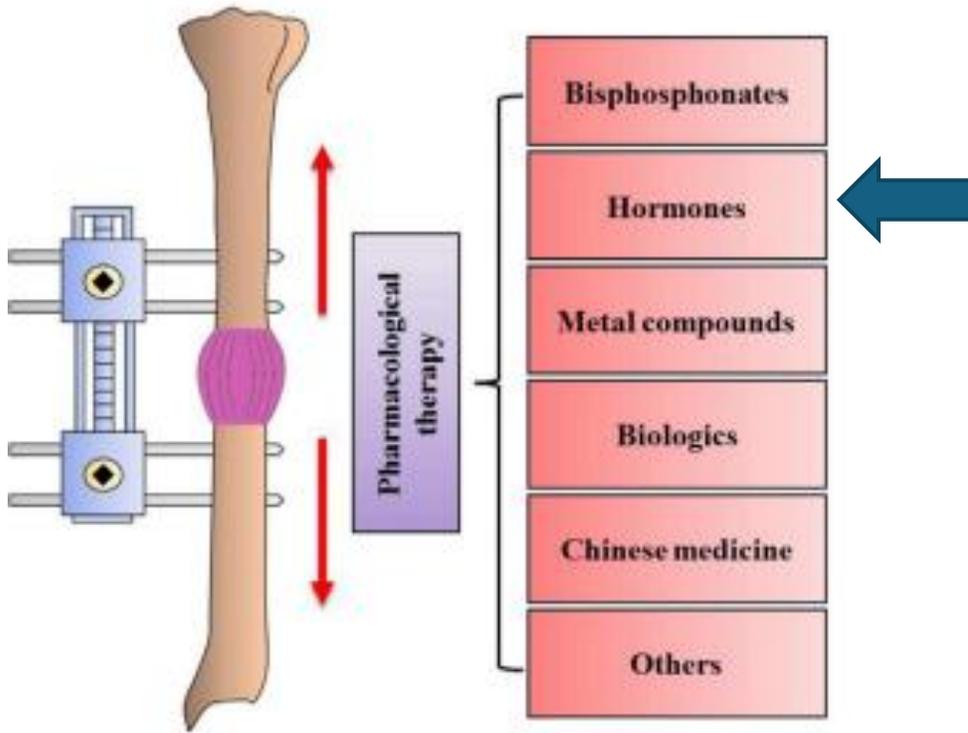
La *calcitonina*, prodotta a livello tiroideo, ha la funzione di aumentare la calcemia:

- inibendo il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti
- aumentando il tasso di mineralizzazione dell'osso

I peptidi della calcitonina, come il *CGRP*, sono prodotti tramite splicing alternativo della calcitonina e svolgono diverse funzioni

Jia et al. (modello murino) hanno scoperto che l'applicazione di CGRP aumenta la formazione di nuovo osso, probabilmente promuovendo la migrazione e la differenziazione delle BMMSC nei ratti sottoposti a osteogenesi per distrazione mandibolare

3 Terapia farmacologica



3.2 Ormoni

Il rimodellamento del tessuto osseo è organizzato dall'attività di molteplici ormoni

❖ Paratormone (PTH)

È il principale regolatore ormonale dell'omeostasi calcio-fosfato.

Il PTH ha un duplice effetto sul metabolismo scheletrico:

- la somministrazione continua ad alte dosi accelera il riassorbimento osseo,
- il trattamento intermittente a basse dosi stimola le attività osteoblastica e osteoclastica, con un effetto maggiore sulla formazione ossea rispetto al riassorbimento

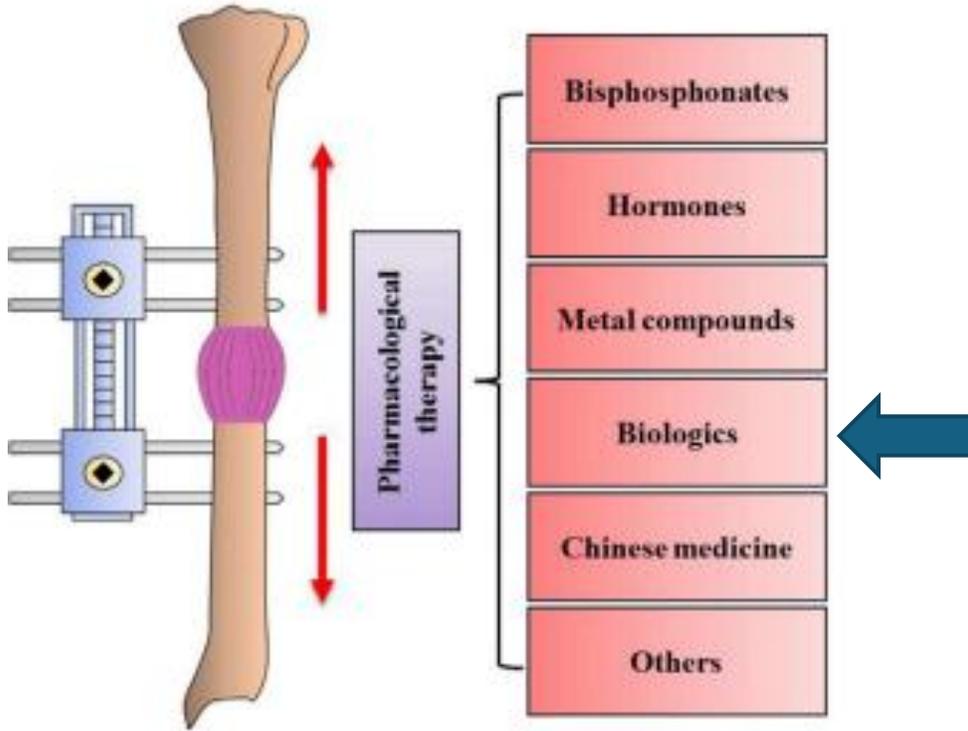
Il **Teriparatide** (rhPTH) è il frammento attivo del PTH umano endogeno.

Ali et al. hanno osservato che il trattamento intermittente con PTH(1-34) potrebbe essere utile per *accelerare la formazione del ringenerato osseo*

Inada et al. hanno osservato che il momento ottimale per la somministrazione di PTH nella DO è durante il periodo di consolidazione

Wagner et al. hanno arruolato sedici pazienti per uno **studio clinico** e hanno concluso che il trattamento con Teriparatide, somministrato durante il periodo di consolidazione della DO, potrebbe raddoppiare il tasso di mineralizzazione del rigenerato.

3 Terapia farmacologica



3.3 Sostanze organiche

❖ Vitamina A

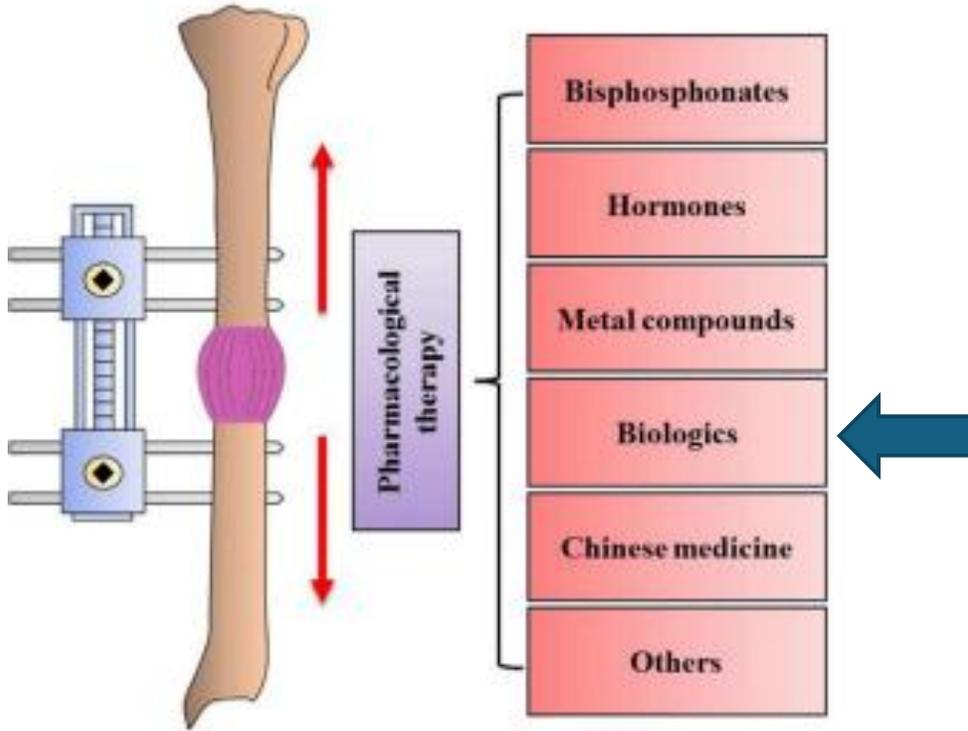
Come metabolita attivo della vitamina A alimentare, l'*acido all-trans retinoico (ATRA)* è coinvolto nella regolazione di vari processi biologici.

Bi et al. hanno osservato che l'ATRA promuove la guarigione dell'osso e migliora l'espressione di geni angiogenici.

Weng et al. hanno riscontrato in un modello murino che l'ATRA migliora la formazione e il consolidamento dell'osso promuovendo la differenziazione osteogenica delle rBMSC (cellule staminali mesenchimali derivate dal midollo osseo di ratto) durante la DO.

→ Questi risultati suggeriscono che ATRA (disponibile in commercio e molto conveniente) potrebbe essere un farmaco promettente per accelerare il consolidamento osseo durante il trattamento DO.

3 Terapia farmacologica



3.3 Sostanze organiche

❖ Vitamina E

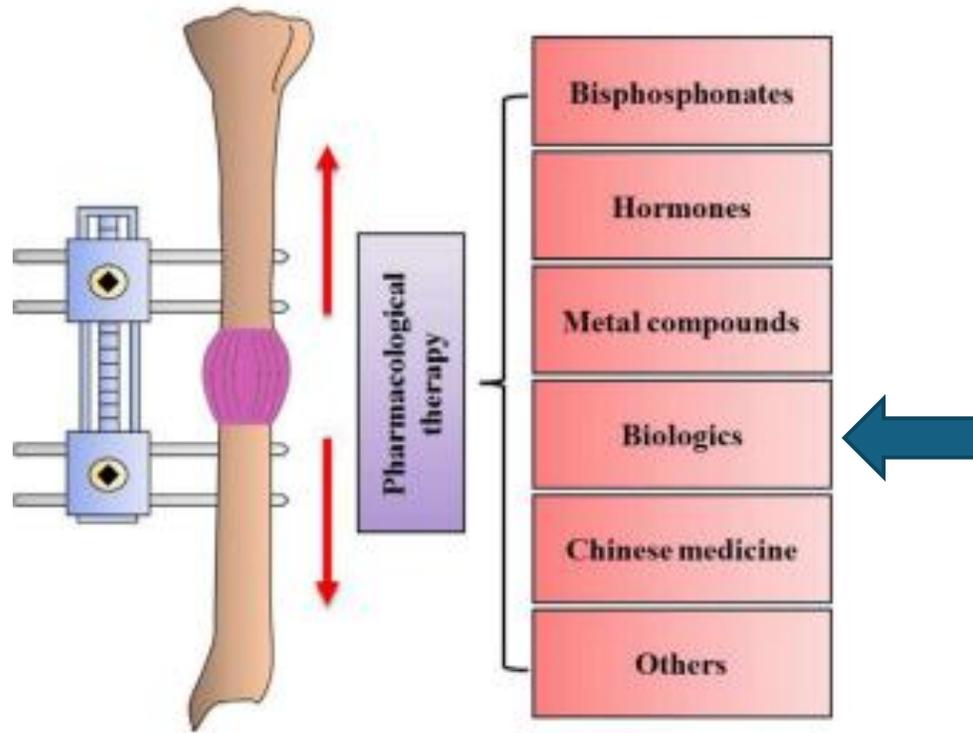
Durante la neo-formazione ossea, l'attivazione di macrofagi, neutrofilo e mastociti genera radicali liberi dell'ossigeno (ROS). Questi aumentano la produzione di osteoclasti esitando in una rigenerazione ossea insufficiente.

È stato dimostrato che l'applicazione di antiossidanti è utile per inibire gli effetti negativi dei ROS nel processo di formazione di nuovo osso.

L'*alfa-tocoferolo*, un derivato della vitamina E, agisce come antiossidante biologico

Studi animali (*Akçay et al.*) suggeriscono che la somministrazione sistemica di alfa-tocoferolo durante la DO può stimolare la formazione di nuovo osso e l'angiogenesi

3 Terapia farmacologica



3.3 Sostanze organiche

❖ Anticorpi contro la sclerostina (Romosozumab)

La sclerostina è una glicoproteina secreta esclusivamente dagli osteociti con effetti anti-anabolizzanti sulla formazione ossea.
 L'antagonizzazione della sclerostina può promuovere quindi la formazione di osso durante gli allungamenti e la guarigione delle fratture.

Makhdomet al. hanno affermato che la somministrazione sistemica di anticorpi contro la sclerostina (Scl-Ab) ha portato a un aumento della rigenerazione ossea durante il periodo di DO.

Alzahraniet al. hanno osservato che gli anti-Scl-Ab si sono rivelati più efficaci dei bifosfonati e del teriparatide nel promuovere la formazione ossea

→ La terapia con Scl-Ab, che prevede bassi dosaggi e somministrazioni poco frequenti di farmaco, potrebbe fornire ai pazienti un'esperienza di trattamento più conveniente, tollerabile e sicura

La DO è ampiamente utilizzata in chirurgia ortopedica nel trattamento di diverse condizioni tra cui la correzione di deformità, allungamento degli arti e il trattamento di difetti ossei causati da infezioni, traumi e tumori.

Sebbene si tratti di una tecnica chirurgica ormai consolidata, esistono ancora alcuni problemi da risolvere tra cui la *scarsa rigenerazione di osso nel gap di distrazione*, il *rischio di frattura del rigenerato* e i *lunghi tempi di fissazione esterna*.

Pertanto, risulta di grande importanza clinica:

- **accelerare la formazione e il consolidamento del callo**
- **abbreviare il tempo di fissazione esterna**

Attualmente, sono state prese in considerazione diverse strategie per migliorare la formazione della rigenerazione ossea durante la DO:

- terapia genica, con fattori di crescita, con cellule staminali
- terapia fisica
- terapia farmacologica

Tra queste, la terapia fisica e farmacologica sembrano **sicure, a basso costo, non invasive ed efficaci**.

La combinazione di più metodi potrebbe essere considerata in futuro una misura efficace per la ricostruzione dei tessuti e la guarigione ossea.

ROMA



CONGRESSO NAZIONALE
SOCIETÀ ITALIANA
FISSAZIONE ESTERNA



16-17 MAGGIO 2025

