

A detailed microscopic image of bone tissue, showing a complex network of trabeculae and numerous circular or oval pores (lacunae). The color palette is warm, ranging from light beige to deep orange and brown. A large, bold, white number '1' is superimposed over the center of the image, partially obscuring the underlying bone structure.

1

Edoardo Gambuti, Leo Massari, Gaetano Caruso

IL PROCESSO DI GUARIGIONE DELLE FRATTURE

Il processo di guarigione delle fratture è un intricato processo rigenerativo che ha come obiettivo quello di riportare l'osso danneggiato allo stato e alla composizione cellulare precedenti alla lesione.¹

In ortopedia è importante dividere due tipi di processi riparativi:

- guarigione primaria;
- guarigione secondaria.

La guarigione primaria o diretta avviene quando i frammenti ossei sono perfettamente ridotti, allineati e fissati sotto compressione, in modo tale da evitare qualsiasi movimento nel sito di frattura. Raggiunti questi requisiti, l'osso può guarire direttamente attraverso il rimodellamento diretto dell'osso lamellare e dei canali Haversiani.² Le due estremità ossee si connettono in modo da ristabilire la continuità meccanica e fisica. Alle estremità degli osteoni più vicini al sito di frattura si formano dei "coni di taglio". Questi coni attraversano la linea di frattura e generano cavità longitudinali (tramite gli osteoclasti) che vengono poi riempite dalla matrice ossea (tramite gli osteoblasti). Ciò determina lo sviluppo osseo e il ripristino dei sistemi haversiani, ristabilendo inoltre l'apporto di sangue. Infine, gli osteoni maturano e subiscono un rimodellamento in osso lamellare, guarendo così il sito di frattura senza la formazione di callo o infiammazione.^{3,4}

Il processo di guarigione secondaria si ottiene in caso di fratture trattate conservativamente in apparecchio gessato o in caso di inchiodamenti endomidollari, fissatori esterni o in caso di fratture comminute. Questo meccanismo prevede la formazione di callo osseo e si avvale tipicamente di 4 fasi: 1) infiammazione; 2) formazione del callo fibroso; 3) formazione di callo osseo; e 4) rimodellamento osseo.

Tuttavia, esiste un'importante sovrapposizione tra queste fasi. In questo processo un ruolo centrale è rivestito dalle cellule mesenchimali prodotte dal periostio e dall'endostio. Altri importanti attori sono le cellule infiammatorie, gli osteoblasti, gli osteoclasti, le cellule endoteliali e i fibroblasti.^{2,5}

Infiammazione: da 1 a 7 giorni

2

Questa è una fase cruciale nel processo riparativo. A seguito della frattura si viene immediatamente a formare un ematoma a causa dei numerosi vasi che vascolarizzano l'osso e il periostio che, venendo interrotti, causano un'inevitabile fuoriuscita di sangue con conseguente formazione di ematoma a livello del sito di frattura. Questo ematoma risulta ricco di cellule ematopoietiche (macrofagi, piastrine, neutrofilo) e di cellule mesenchimali, citochine pro-infiammatorie (come il fattore-alfa di necrosi tumorale; TNF- α), interleuchine (IL-1, IL-6, IL-10, IL-11, IL-12, IL-18, IL-23), fattore di crescita vascolare endoteliale (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) e fattori di crescita derivati dalle piastrine (*platelet-derived growth factor*, PDGF). Tutti questi componenti risulteranno poi essenziali per le successive fasi. I macrofagi e i polimorfonucleati sono i responsabili della pulizia del sito di frattura dalle cellule morte e dai materiali di scarto. Successivamente, la risposta immunitaria si orienta verso un'immunità adattativa, come dimostra l'invasione di linfociti nel sito di frattura. Nel tessuto osseo risiede un particolare sottotipo di macrofagi detti *osteomacs* distribuiti tra il periostio e l'endostio.

Gli osteomacs non solo percepiscono lo stimolo lesivo originale e avviano la cascata infiammatoria, ma forniscono anche una fonte di molecole che avviano gli eventi cellulari essenziali per la guarigione dell'osso.⁶

Il picco della fase infiammatoria è raggiunto nelle prime 24-48 ore fino a scomparire a circa una settimana dalla frattura. In questa fase, IL-1, IL-6, IL-11 e IL-18 reclutano cellule infiammatorie e favoriscono l'angiogenesi. Affinché l'osso si rigeneri è necessario il reclutamento e la differenziazione delle cellule staminali mesenchimali (*mesenchymal stem cells*, MSC) in cellule osteogeniche. La provenienza esatta di queste cellule MSC non è del tutto chiara. Sebbene la maggior parte dei dati indichi che queste derivano dai tessuti molli circostanti e dal midollo osseo, dati recenti dimostrano che il reclutamento sistemico di MSC circolanti nel sito di frattura potrebbe essere di grande importanza per la corretta guarigione. La fase di risoluzione dell'infiammazione è regolata dal TNF- α , dal VEGF e dalle varie interleuchine responsabili di un'iniziale riparazione con la formazione di un tessuto di granulazione ricco di fibrina, piastrine, cellule mesenchimali e cellule infiammatorie.^{6,7}

Formazione del callo fibroso: 1-3 settimane

La formazione del callo fibroso avviene tipicamente a livello endostale e del midollo osseo in quanto l'ossificazione periostale determina la formazione direttamente del callo osseo.⁸

Le MSC iniziano a differenziarsi guidate dalle proteine morfogenetiche dell'osso (*bone morphogenetic proteins*, BMP) in condrociti responsabili della formazione di una rete fibrocartilaginea ricca di collagene che attraversa le estremità della frattura, con un manicotto di cartilagine ialina circostante. Il tessuto cartilagineo forma un callo molle che conferisce alla frattura una struttura stabile. Allo stesso tempo, adiacenti agli strati periostali, le cellule osteoprogenitrici depositano un'iniziale sottile strato di tessuto osseo. Il rilascio di citochine come VEGF e TGF- β induce l'angiogenesi nel sito della frattura. L'angiogenesi è fondamentale per la struttura morfologica del tessuto di collegamento con l'osso e per l'intero processo di guarigione della frattura. In questa fase, il dolore e la tumefazione si riducono progressivamente. Nei modelli animali (ratto, coniglio, topo), il picco di formazione del callo molle si verifica 7-9 giorni dopo il trauma.²

Formazione di callo osseo: 2-4 settimane

In questa fase il callo fibroso inizia il processo di ossificazione. I condrociti ipertrofici vanno incontro ad apoptosi, con conseguente invasione vascolare e migrazione degli osteoblasti. La matrice cartilaginea si trasforma successivamente in matrice ossea. Le citochine pro-infiammatorie, tra cui IL-1 e IL-6, sono assenti durante questa fase. Il TNF- α diminuito nella fase di formazione del callo fibroso precoce, aumenta in questa fase. Nel processo di ossificazione endondrale, il TNF- α facilita l'apoptosi dei condrociti, il riassorbimento della cartilagine mineralizzata e la vascolarizzazione.

A livello subperiostale, continua la deposizione di tessuto osseo. I vasi sanguigni appena formati continuano a proliferare, permettendo un'ulteriore migrazione delle cellule staminali mesenchimali. Al termine di questa fase, si ha la formazione di callo osseo duro ma ancora immaturo.⁸

Rimodellamento osseo

Al termine del processo di riparazione della frattura inizia una fase di rimodellamento osseo che ha lo scopo di ripristinare la morfologia ossea originale. Questa fase può durare anche diversi anni.⁷

In questa sede è opportuno introdurre il concetto di “fenomeno acceleratorio regionale” (*regional acceleratory phenomenon*, RAP), ovvero una reazione tissutale alla noxa patogena caratterizzata da un’accelerazione dei normali processi metabolici. Questo è un fenomeno generale e ubiquitario che si verifica non solo a livello osseo, ma anche a livello degli organi addominali, dei tessuti molli e del cavo orale. Il RAP può essere attivato da qualsiasi stimolo nocivo e la sua risposta è direttamente proporzionale all’entità e alla natura dello stimolo stesso. Gli stimoli nocivi includono infezioni dei tessuti molli, delle ossa e delle articolazioni, lesioni da schiacciamento, contusioni, fratture, interventi chirurgici. Una volta attivato il RAP accelera il metabolismo e l’attività di differenziazione delle cellule insieme alla crescita della cartilagine e dell’osso.⁹

Il rimodellamento consiste in una sequenza di riassorbimento e di formazione ossea. Questo meccanismo permette all’osso di adattarsi alle sollecitazioni meccaniche ed è influenzato dall’azione di ormoni e citochine. Sono state descritte quattro fasi: attivazione, riassorbimento, inversione e formazione.

Nella fase di attivazione, le cellule di superficie diventano di forma cuboidale trasformandosi in preosteoblasti in grado di esporre il ligando del recettore attivatore del fattore nucleare K (*receptor activator of nuclear factor kappa*, RANK) sulla superficie cellulare (*receptor activator of nuclear factor kappa ligand*, RANKL). RANKL interagisce con il RANK presente sulla membrana cellulare dei preosteoclasti del midollo osseo e attiva la loro fusione e differenziazione in preosteoclasti maturi. La differenziazione in osteoclasti multinucleati e maturi permette loro di riassorbire l’osso. Questa fase dura circa 2 settimane, dopodiché gli osteoclasti vanno incontro ad apoptosi.

Nella fase di inversione, i fagociti mononucleati completano il riassorbimento osseo e approfondiscono le lacune.⁹

4

La successiva formazione ossea richiede la differenziazione dei preosteoblasti in osteoblasti. Nella fase di inversione, i preosteoblasti migrano nella cavità riassorbita differenziandosi in osteoblasti. Gli osteoblasti maturi secernono osteoprotegerina (OPG), un recettore libero appartenente alla famiglia del fattore di necrosi tumorale. Questo recettore può legare il RANKL, impedendo così l’ulteriore attivazione dei preosteoclasti. Gli osteoblasti secernono strati di tessuto osseo immaturo che lentamente riempie le lacune precedentemente formate. Questo processo dura circa 3-4 mesi.²⁻⁷

Per quanto riguarda gli stimoli meccanici, il RAP si verifica principalmente in circostanze di carico specifiche. Frost *et al.* hanno descritto il verificarsi del fenomeno in base alla storia di carico dell’osso. Infatti, le attività di rimodellamento osseo sono guidate da carichi dinamici al di sopra e al di sotto del normale range fisiologico.¹⁰ Con queste premesse, si identificano quattro “finestre di utilizzo meccanico” dell’osso e, a seconda di queste, prevalgono diverse attività di rimodellamento o RAP. Nel caso in cui i carichi sull’osso risultino inferiori a 50 μE , si assiste

a un riassorbimento osseo e al conseguente indebolimento dell'osso stesso. Questa situazione si verifica tipicamente a seguito di un'immobilizzazione prolungata. Nella cosiddetta “finestra adattata” la deformazione ossea tipica è compresa tra 50 e 1.500 μE , e si assiste a un equilibrio tra riassorbimento e formazione.

Nelle cosiddette “finestre di sovraccarico lieve” il picco di deformazione dell'osso varia da 1500 a circa 3000 μE . La deposizione di tessuto osseo rimane vicina alla norma, non si verifica RAP, mentre i nuovi microdanni sono minimi.

Nella “finestra di sovraccarico patologico”, l'osso viene ripetutamente sottoposto a carichi superiori a 3000 μE . In questa situazione il *turnover* e l'apposizione di tessuto osseo aumenta. Tuttavia, l'osso appena formato è un osso immaturo non in grado di assorbire lo stress meccanico. Inoltre, aumenta il rischio di un riassorbimento anarchico dell'osso. I danni da fatica si accumulano più rapidamente di quanto non avvenga la riparazione dell'osso, aumentando il rischio di frattura da stress.

Bibliografia

1. Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:45–54.
2. Sheen JR, Mabrouk A, Garla VV. Fracture Healing Overview. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2023.
3. ElHawary H, Baradaran A, Abi-Rafeh J, *et al.* Bone Healing and Inflammation: Principles of Fracture and Repair. *Semin Plast Surg* 2021;35:198–203.
4. Ghiasi MS, Chen J, Vaziri A, *et al.* Bone fracture healing in mechanobiological modeling: A review of principles and methods. *Bone Rep* 2017;6:87–100.
5. Pivonka R, Dunstan CR. Role of mathematical modeling in bone fracture healing. *Bonekey Rep* 2012;1:221.
6. Maruyama M, Rhee C, Utsunomiya T, *et al.* Modulation of the Inflammatory Response and Bone Healing. *Front Endocrinol* 2020;11:386.
7. Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury* 2011;42:551–5.
8. Maruyama M, Rhee C, Utsunomiya T, *et al.* Modulation of the Inflammatory Response and Bone Healing. *Front Endocrinol* 2020;11:386.
9. Verna C. Regional Acceleratory Phenomenon. *Front Oral Biol* 2016;18:28–35.
10. Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod* 1994;64:175–88.

A detailed microscopic image of cancellous bone, showing a complex network of trabeculae and numerous circular or oval-shaped marrow spaces. The bone has a warm, orange-brown hue. A large, white, stylized number '2' is superimposed over the center of the image. A semi-transparent blue rectangular area is positioned behind the lower part of the number '2'.

2

Antonio Caldaria, Leo Massari, Gaetano Caruso

FATTORI DI RISCHIO DEI RITARDI DI CONSOLIDAZIONE

Recenti studi epidemiologici riportano un progressivo aumento dell'incidenza complessiva dei ritardi di consolidazione e delle non-unioni. Il 5-10% dei pazienti con frattura sviluppa difficoltà nella guarigione, e di questi 1 su 6 sviluppa una non-unione.¹ L'incidenza può subire delle variazioni a seconda del distretto anatomico interessato.²⁻⁵

L'invecchiamento della popolazione rappresenta sicuramente uno dei fattori correlati a questa tendenza. L'Italia è tra i Paesi maggiormente sviluppati che ha registrato uno dei più rapidi invecchiamenti della popolazione. Si stima, infatti, che nel 2050 la quota di ultra 65enni ammonterà al 35,9% della popolazione. L'aumento dell'obesità, del diabete e del fumo di sigaretta, la carenza di vitamina D e il miglioramento dei tassi di sopravvivenza dei pazienti poli-traumatizzati rappresentano altri fattori correlati all'aumento dell'incidenza dei ritardi di consolidazione, registrato negli ultimi anni.⁶

I fattori sopra citati influenzano l'aspetto biologico della guarigione delle fratture; tuttavia, anche gli aspetti meccanici giocano un ruolo fondamentale. La stabilità meccanica nel sito di lesione è determinante per la guarigione della frattura. Il metodo di stabilizzazione utilizzato influenza la stabilità meccanica, sia esso chirurgico che conservativo. Per questo motivo è importante scegliere il tipo di trattamento più corretto per le caratteristiche della frattura del paziente.

Per comprendere pienamente i fattori di rischio correlati alla ritardata consolidazione di una frattura è fondamentale comprendere i principi alla base della guarigione. Cinque sono i fattori che regolano la guarigione delle fratture e sono tutti interdipendenti tra loro: l'osteoconduzione, l'osteoinduzione, l'osteogenesi, la stabilità meccanica e la vascolarizzazione.

Questi sono stati brillantemente analizzati da Giannoudis e sintetizzati nel concetto del "diamante".⁷ I primi tre sono gli attori principali del meccanismo biologico della guarigione ma agiscono in maniera sequenziale e coordinata solo se sono rispettate le ultime due condizioni, ossia un'adeguata stabilità meccanica che varia a seconda del tipo di frattura, della localizzazione della stessa e del tipo di mezzo di stabilizzazione che viene utilizzato, e una sufficiente vascolarizzazione della sede della frattura, dei tessuti molli e dei muscoli del compartimento interessato.

Il periostio e l'ematoma di frattura giocano un ruolo fondamentale nella guarigione delle fratture. L'ematoma contiene piastrine e macrofagi, che rilasciano una serie di citochine stimolando una cascata di eventi per avviare la guarigione. Queste includono le interleuchine proinfiammatorie 1, 6, 8, 10 e 12, il fattore di necrosi tumorale (*tumor necrosis factor*, TNF α), la proteina C reattiva (PCR), la proteina chemioattrattante i monociti (*monocyte chemoattractant protein*, MCP), il fattore di stimolazione delle colonie dei macrofagi (M-CSF), l'attivatore del recettore del fattore nucleare kappa-B ligando (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*, RANKL) e l'osteoprogenina (OPG).

Se l'ematoma di frattura è compromesso o perso, vi è un rischio più elevato di ritardo di consolidazione, poiché nel sito della frattura non saranno disponibili cellule osteoinduttive e osteogeniche sufficienti per avviare l'osteogenesi, il rimodellamento e la guarigione. La possibilità che ciò accada aumenta significativamente nelle riparazioni chirurgiche in cui la biologia della frattura, il periostio e l'involucro dei tessuti molli non sono rispettati.

Diversi studi hanno dimostrato che alcuni segmenti ossei vanno incontro più di altri a disturbi di consolidazione. La sede anatomica della frattura, quindi, rappresenta un indicatore del rischio di ritardata consolidazione. Il motivo risiede nella vascolarizzazione dell'osso che

non deriva soltanto dai vasi endostali e periostali, ma anche dai vasi parostali.⁸ Questi ultimi sono rami arteriosi che irrorano strutture adiacenti all'osso, come ad esempio i muscoli. Da ciò si può facilmente evincere che le fratture del terzo distale della tibia, ad esempio, avranno un'incidenza molto più alta di ritardi di consolidazione rispetto a una frattura del terzo medio del femore. Infatti, mentre il femore può contare sul rapporto con ventri muscolari riccamente vascolarizzati come il vasto mediale e vasto laterale, la tibia è ricoperta soltanto da un sottile strato di tessuto sottocutaneo.

Per analizzare il rischio di una frattura di andare incontro a ritardo di consolidazione è importante tener in considerazione, anche, se essa si sia verificata a livello dell'epifisi, metafisi o diafisi. Si ritiene che la riparazione ossea nella metafisi avvenga più rapidamente rispetto a quella nella diafisi. Infatti, la regione metafisaria è ricca di osso spongioso e presenta un maggior numero di progenitori mesenchimali rispetto alla regione diafisaria. Tuttavia, non ci sono prove evidenti di differenze cinetiche tempo-specifiche nella riparazione ossea tra queste due regioni. Probabilmente tra i fattori più importanti che influenzano la guarigione dell'osso rientrano la natura e la gravità della lesione che ha causato la frattura.^{9, 10} Un trauma ad alta energia può determinare una importante comminuzione dei frammenti, un ridotto apporto di sangue nel sito di frattura e una lesione significativa dell'involucro dei tessuti molli. Le ferite aperte con associato stripping dei tessuti molli hanno un rischio intrinseco di scarsa guarigione, come riportato per la clavicola,² e la tibia,^{3, 4} ma è probabile che sia rilevante per la maggior parte delle fratture delle ossa lunghe.⁵ Secondo Hierner et al. questa condizione è più evidente nella tibia, a causa della significativa lesione dei tessuti molli associata alla frattura.¹¹ Le lesioni aperte aggravano ulteriormente il problema, poiché l'osso e i tessuti molli esposti si dissecano, aumentando il volume del tessuto necrotico e il conseguente rischio di infezione.¹² Quest'ultima ritarda il processo di guarigione poiché abbassa il pH dei tessuti solubilizzando il calcio. Inoltre, i processi infettivi interferiscono con la vascolarizzazione, causano necrosi e sclerosi ossee e ostacolano la nutrizione del callo. L'attuale interesse per l'osteosintesi minimamente invasiva e per le tecniche che risparmiano i tessuti molli è una conseguenza di questa preoccupazione. Spesso le fratture esposte sono anche associate a una perdita ossea significativa. Nella maggior parte dei casi questi difetti non possono guarire da soli e si prevede che diventino non-unioni se non trattate chirurgicamente. Per fortuna questa condizione non è comune, risultando lo 0,4% di tutte le fratture che hanno richiesto il ricovero in un grande ospedale traumatologico. Tuttavia, anche in presenza di un difetto osseo, numerosi studi hanno riportato una buona percentuale di guarigione se il difetto è inferiore ai 2 cm o se coinvolge meno del 50% della circonferenza dell'osso.¹³

8

Altre caratteristiche della frattura che devono essere valutate includono il grado di spostamento dei frammenti, l'estensione della comminuzione, la quantità di apposizione corticale alla fissazione finale e la stabilità della fissazione. La stabilità deve essere garantita sia se si opta di eseguire una sintesi che permette una guarigione diretta della frattura sia per la sintesi con guarigione indiretta della frattura con formazione di callo osseo. Per garantire un'adeguata stabilità meccanica negli interventi di inchiodamento è fondamentale scegliere un chiodo appropriato in termini di lunghezza e diametro. L'alesatura del canale nell'inchiodamento intramidollare permette di aumentare le dimensioni del chiodo e migliorare la stabilità meccanica.