



Lembi ossei liberi vascolarizzati per il trattamento dei difetti ossei infetti: revisione sistematica della letteratura

Management of infected bone defects with free vascularized bone grafts: a systematic review

Ilaria Morelli¹, Mario Cherubino²

¹ Dirigente medico, SC Ortopedia e Traumatologia, Ospedale Edoardo Bassini, ASST Nord Milano, Cinisello Balsamo (MI); ² Consultant Plastic Surgeon, Cleveland Clinic Abu Dhabi; Clinical Professor, Khalifa University Abu Dhabi, UAE

Corrispondenza:

Ilaria Morelli
ilaria.morelli90@gmail.com

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo:

Morelli I, Cherubino M. Lembi ossei liberi vascolarizzati per il trattamento dei difetti ossei infetti: revisione sistematica della letteratura. Rivista Italiana di Chirurgia della Mano 2023;60:4-8. <https://doi.org/10.53239/2784-9651-2023-1>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CCBY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Riassunto

Scopo dello studio è valutare l'efficacia dell'impiego dei lembi ossei liberi vascolarizzati per il trattamento dei difetti ossei segmentari dovuti a infezioni. È stata eseguita una revisione sistematica della letteratura, includendo articoli con casistiche di almeno 5 pazienti di età > 16 anni, con un follow-up medio di 24 mesi. Sono stati inclusi 6 studi di qualità bassa, per un totale di 81 lembi ossei liberi vascolarizzati. I tassi di successo sono risultati simili ad altre tecniche ricostruttive (90%), con un tasso piuttosto basso di complicanze e amputazioni. Nel sottogruppo di ricostruzioni dell'arto superiore, i tassi di successo raggiungono il 100%. Le proprietà meccaniche e biologiche superiori dei lembi ossei liberi vascolarizzati li rendono un'opzione appetibile nei pazienti con infezioni ossee. Tuttavia, i risultati di questa revisione necessitano di conferme da letteratura di qualità più alta, attualmente non disponibile.

Parole chiave: microchirurgia, lembi ossei liberi vascolarizzati, osteomielite, pseudoartrosi settica, difetto osseo

Summary

Aim of this study was to analyze the effectiveness of free vascularized bone grafts for infected bone defects management. A systematic review of literature was performed, including only articles reporting at least 5 patients ≥16 years old and with a mean follow-up of 24 months. Six low quality articles were included, reporting a total of 81 FVBG. Success rates were comparable with other techniques (90%), with a very low complication and amputation rate. When used for upper limbs, the success rate reaches 100%. The superior biological and mechanical properties of FVBG could make it preferable in infected patients, but these results should be confirmed when more high-quality literature will be available.

Key words: microsurgery, free vascularized bone graft, osteomyelitis, septic nonunion, bone defect

Introduzione

Le infezioni ossee rappresentano una reale sfida sia per i pazienti che per la società, essendo caratterizzate da un lungo decorso, episodi prolungati di ospedalizzazione e inabilità al lavoro, costi sanitari elevati¹. Il trattamento e la prognosi dei difetti ossei infetti cambiano sulla base della forma del difetto. I difetti cavitari, in genere derivanti dallo sbrigliamento delle osteomieliti di tipo I, II e III secondo la classificazione di Cierny e Mader, sono al giorno d'oggi facilmente gestiti con riempitivi ossei quali biovetro antibatterico, calcio solfato antibiotato, o allografts antibiotati²⁻⁵. Al contrario, i difetti ossei segmentari, derivanti da osteomieliti di tipo IV secondo Cierny-Mader e da pseudoartrosi settiche, prevedono trattamenti diversi e prolungati. In questi casi, il prerequisito fondamentale è la resezione del segmento infetto. Per questi difetti, esistono a oggi tre tipi di chirurgie ricostruttive: il trasporto osseo con fissatore esterno; gli innesti ossei non vascolarizzati (inclusi i classici innesti ossei autologhi o da cadavere, gli innesti prelevati mediante Reamer-Irrigator-Aspirator e, in particolare, la tecnica in due tempi della membrana indotta); l'impiego di lembi ossei liberi vascolarizzati (LOLV)⁶⁻⁸. Gli scopi di questo studio sono: 1) analizzare i tassi di successo dei LOLV impiegati per il trattamento dei difetti ossei segmentari, in esiti di infezione, considerando come outcome principali l'eradicazione dell'infezione e la guarigione ossea; 2) analizzare se ci sono modifiche nei tassi di successo utilizzando la ricostruzione con LOLV in uno o due tempi (ossia previo inserimento di spaziatore in cemento antibiotato temporaneo dopo lo sbrigliamento); 3) confrontare i tassi di successo della tecnica applicata alla ricostruzione degli arti superiori e agli arti inferiori.

Materiali e metodi

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura secondo il metodo PRISMA, cercando su PubMed e Scopus la stringa di ricerca: «(vascularized AND ("osteocutaneous flap" OR "bone transfer" OR "bone transplant" OR "bone graft")) AND (osteomyelitis OR (infected AND "non union"))»⁹. La ricerca è stata effettuata in maniera indipendente dai due autori; eventuali discrepanze sono state risolte mediante confronto. I criteri di inclusione adottati sono stati: 1) articoli originali sull'impiego dei LOLV per il trattamento dei difetti ossei segmentari derivanti da infezione; 2) casistiche con almeno 5 pazienti di età > 16 anni, al fine di escludere l'influenza di possibili errori legati alla curva di apprendimento sul risultato e variazioni legati all'età di accrescimento; 3) follow-up medio maggiore e uguale a 24 mesi, criterio già usato da Diaz-Ledezma et al per valutare l'eradicazione delle infezioni periprotetice¹⁰. Sono state escluse: revisioni della letteratura, singoli case report, lettere all'editore. Case

series misti, ossia che riportavano il trattamento di difetti ossei infetti e non, oppure con casistiche di pazienti sia adulti che pediatrici, sono state incluse solo se riportavano dati individuali dei pazienti rilevanti ai fini dello studio.

Da ogni articolo sono stati estrapolati e inseriti in un database Excel: le caratteristiche del difetto, i dettagli chirurgici e microbiologici, i tassi di successo e le complicanze. La qualità di ogni articolo è stata valutata usando lo score MINORS¹¹. Le analisi statistiche sono state effettuate mediante Excel, riportando le medie ponderate delle variabili continue e i range.

Risultati

La ricerca della letteratura è stata effettuata il 2 ottobre 2021 (Fig. 1). Di 623 articoli trovati mediante la ricerca su PubMed/Scopus e lo screening delle bibliografie, dopo eliminazione dei duplicati, 588 articoli sono stati valutati mediante lettura del titolo e dell'abstract. Alla fine di questo screening iniziale, 12 articoli sono stati selezionati quali rilevanti ai fini della ricerca in questione e letti per intero. Di questi, solo 6 articoli (5 retrospettivi e 1 prospettico) rispettavano i criteri di inclusione e sono stati accettati per questa ricerca.

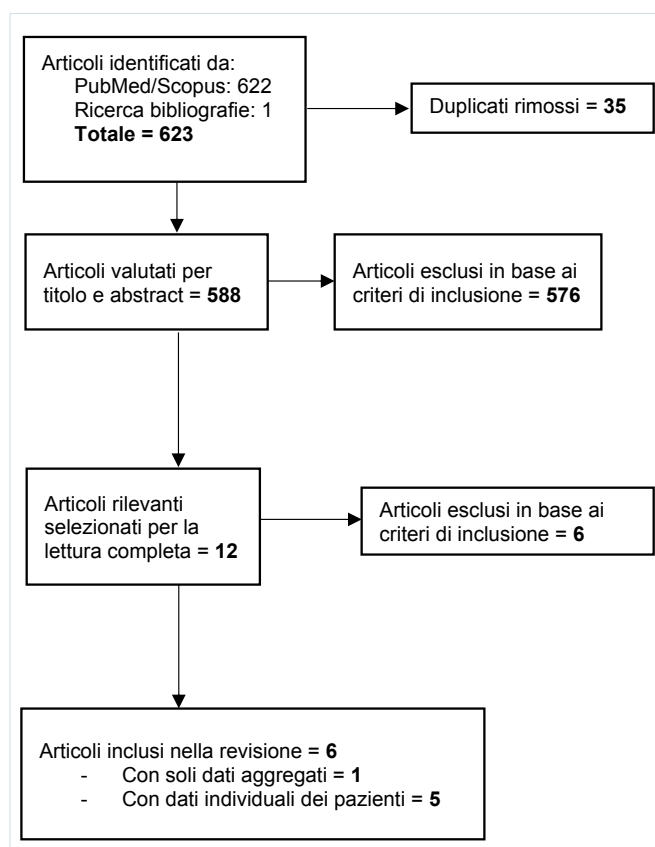


Figura 1. Flowchart ricerca bibliografica.

Cinque articoli erano studi non comparativi, con uno score MINORS medio di 5,8/16¹²⁻¹⁶. L'ultimo era uno studio comparativo (score MINORS di 14 su 24)¹⁷. Cinque studi riportavano anche i dati dei singoli pazienti.

In totale, sono stati raccolti i dati relativi a 81 casi di difetti ossei derivanti da infezione trattati con LOLV: 33 casi (40,7%) causati da osteomielite e 48 (59,3%) pseudoartrosi settiche con età media di 39,4 anni (17-67). I pazienti erano prevalentemente maschi (77,8% vs 22,2% femmine). I patogeni isolati più frequentemente sono stati *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*. Frequente è stato l'isolamento anche di flore polimicrobiche.

La lunghezza media del difetto osseo era di 8,6 cm (2,8-27) e la lunghezza media del LOLV 13 cm (2,8-27). I difetti riguardavano prevalentemente la tibia (65,4%) e il femore (24,7%), mentre sono stati ritrovati solo 6 casi (7,4%) di ricostruzioni dell'avambraccio.

In tre articoli è stato riportato l'impiego di imaging pre-operatorio per la pianificazione del lembo (Ecocolordoppler in un caso, angiografia in due).

Trentanove (48,1%) ricostruzioni sono state eseguite in un tempo, 42 (51,9%) in due tempi. I LOLV usati erano: 64 lembi di perone vascolarizzato, 15 lembi vascolarizzati di cresta iliaca e 1 di perone e cresta iliaca. Lembi compositi osteocutanei sono stati allestiti in 59 (72,8%) casi, impiegando un lembo di cute in regione peroneale associato al lembo di fibula o un lembo inguinale associato alla cresta iliaca, impiegati sia come lembi monitor, sia per copertura di un difetto cutaneo. I lembi di perone sono stati allestiti come single barrel in 36 casi e come double barrel in 7 casi (due articoli non hanno riportato questo dato). I lembi di perone erano vascolarizzati da vasi peroneali, quelli di cresta iliaca da arteria e vena circonflessa iliaca profonda. Solo due articoli riportavano i vasi riceventi adottati: arteria radiale per tutte le ricostruzioni di avambraccio, assieme alla sua vena comitante, vena cefalica o vena ulnare; nell'arto inferiore vasi tibiali anteriori o posteriori, branca discendente dell'arteria circonflessa laterale e sua vena comitante, vasi peroneali, vasi genicolati mediali superiori, vasi femorali profondi. In 10 (12,4%) casi un innesto di cresta iliaca è stato aggiunto al LOLV durante lo stesso intervento per favorire la guarigione ossea.

Come metodi di osteosintesi, il principale è risultato la fissazione esterna, circolare o monoassiale, da sola o in combinazione con viti libere o fili di Kirschner (47 casi, 58%). Fanno eccezione le ricostruzioni di avambraccio, dove sono state impiegate sempre placche e viti, e le chirurgie ricostruttive su acetabolo (viti) e primo osso metatarsale (fili di Kirschner).

L'eradicazione dell'infezione è stata ottenuta in 75 (92,6%) pazienti senza eseguire ulteriori chirurgie. Il tasso primario di guarigione ossea (senza impiego di ulteriori chirurgie) è

stato dell'83,9% (68 pazienti), invece il tasso complessivo di guarigione ossea, includendo anche innesti eseguiti in un secondo tempo, è stato del 97,5% (79 pazienti). Complessivamente, sono state riportate 0,62 complicanze per paziente (range 0,2-0,9). Uno studio non ha riportato dati su complicanze e reinterventi.

Le complicanze riportate più di frequente sono le fratture da stress (9, 11,1%), perlopiù trattate e guarite in gesso; in 3 casi hanno portato a pseudoartrosi con necessità di eseguire ulteriori chirurgie. Complicanze ulteriori sono state: necrosi parziale del lembo cutaneo, fallimento dell'anastomosi con necessità di revisione. Le complicanze del sito donatore sono state: due dita a martello da contrattura ischemica dei flessori e un caso di disestesia nel territorio di pertinenza del nervo tibiale per i lembi di perone, due casi di lesione del nervo femorocutaneo laterale e una debolezza transitoria degli adduttori dell'anca per i lembi di cresta iliaca.

Complessivamente, sono stati necessari 0,6 reinterventi per paziente (0,3-1,6): 6 revisioni di anastomosi, 3 innesti cutanei a spessore parziale, un lembo libero, 5 innesti di osso spongioso, 4 rimozioni di mezzi di sintesi, un'esplorazione di plesso brachiale, una protesi totale d'anca. In due casi, a causa del fallimento della tecnica, si è dovuti ricorrere ad amputazione di coscia (2,5%).

Tutti e 6 i casi di ricostruzione di avambraccio hanno raggiunto la guarigione ossea e l'eradicazione dell'infezione. Per quanto riguarda l'arto inferiore, l'infezione è stata eradicata nell'88% dei casi e nell'80% dei casi si è raggiunta la guarigione ossea con un singolo intervento. I pazienti trattati con tecnica one-stage sono guariti nel 94,9% dei casi a fronte del 90,5% dei pazienti trattati in due tempi.

I casi riportati sono stati seguiti con un follow-up medio di 40,9 mesi (17-100), con un tempo di guarigione medio di 6,3 mesi (2-22). Solo due studi hanno riportato il tempo trascorso prima della concessione del carico completo per le ricostruzioni di arto inferiore: 2,7 mesi per Doi et al., 8,2 mesi per Antonini et al.^{12,13}.

Discussione

A oggi sono disponibili poche tecniche per il trattamento dei difetti ossei infetti segmentari, che presentano un tasso di successo simile (90% circa).

Il trasporto osseo secondo Ilizarov consente di effettuare nella maggior parte dei casi una singola chirurgia e, grazie alla istogenesi per distrazione, può ovviare alla necessità di copertura plastica. Tra i suoi svantaggi troviamo: la necessità di portare fino a guarigione, per un lungo periodo, il fissatore esterno; il tempo di guarigione dipendente dalla lunghezza del difetto, ovviabile eseguendo un trasporto a più livelli; il rischio di pseudoartrosi, più che nelle sedi di

corticotomia, a livello del *docking site*, dove talvolta si rende necessario un ulteriore intervento di cruentazione e innesto di osso autologo da cresta iliaca⁸.

Fatta eccezione per difetti segmentari molto piccoli, negli ultimi trent'anni l'impiego di innesti ossei non vascolarizzati è stato sostituito dalla tecnica in due tempi di Masquelet. Questa include un primo step con sbrigliamento dei tessuti infetti e necrotici, inserimento di spaziatore in cemento antibiotato e fissazione esterna temporanea, e un secondo step in cui si incide la neonata membrana indotta e si estrae il cemento spaziatore. La membrana viene quindi riempita di osso morcellizzato autologo (varianti più recenti prevedono, in caso di difetti di grosse dimensioni, l'aggiunta anche di allograft morcellizzato, sostituti ossei e fattori di crescita) e si esegue una sintesi definitiva interna o esterna⁷. Il tempo di guarigione è indipendente dalla lunghezza del difetto osseo, ma la chirurgia prevede almeno due tempi chirurgici e in più di 1/3 dei casi sono necessari interventi di copertura plastica sui tessuti molli; inoltre, l'osso innestato non è di per sé vitale, poiché la vascolarizzazione locale viene fornita dalla membrana indotta⁷. L'impiego di osso non vascolarizzato può potenzialmente portare alla persistenza di infezione.

I LOLV hanno, a confronto, vantaggi innegabili: la guarigione biologica, senza *creeping substitution*, porta a qualità meccaniche superiori; inoltre, l'osso impiantato è vitale e si ipertrofizza con la concessione progressiva del carico; la vascolarizzazione dello stesso permette agli antibiotici somministrati per via sistemica di arrivare localmente in concentrazioni idonee.

Ciononostante, la frattura da stress resta la complicanza più frequentemente riscontrata, in particolare nel primo anno dopo l'intervento. La curva di apprendimento dei LOLV è più lunga e non sono rare le complicanze a livello del sito donatore.

In questa review abbiamo analizzato i tassi di successo dei LOLV in termini di eradicazione dell'infezione e guarigione ossea primaria, che sono risultati essere rispettivamente del 92,6 e del 83,9%. Il tasso di eradicazione dall'infezione è simile a quello descritto per la tecnica di Masquelet⁷. La guarigione ossea primaria nei LOLV, a confronto, è più bassa. Tuttavia, il tasso globale di guarigione (non primaria, ossia in seguito a un ulteriore intervento chirurgico di innesto) supera il 97%, tasso ben più alto delle altre due tecniche descritte.

Come si ritiene comunemente, gli arti superiori hanno dimostrato di avere migliori capacità di guarigione rispetto agli inferiori. Sorprendentemente invece, la chirurgia in un tempo sembra avere risultati migliori di quella in due tempi. Al netto dei limiti di questo studio, dovuti alla poca letteratura (di scarsa qualità) disponibile, questo risultato potrebbe essere spiegato con un bias di selezione dei pazienti: i quadri clinici peggiori sono in genere candidati alla chirurgia in due

tempi e, negli arti inferiori, non di rado viene proposta l'amputazione d'emblée come soluzione più rapida e definitiva al quadro di osteomielite severa o pseudoartrosi settica.

Conclusioni

I LOLV sono soluzioni efficaci per il trattamento dei difetti ossei infetti segmentari, soprattutto negli arti superiori (100% di guarigione) e apparentemente quando eseguiti in un singolo tempo chirurgico. In qualità di autori di questo studio, ci auguriamo che in futuro possano essere pubblicate più casistiche su questo argomento e soprattutto studi che garantiscano un livello di evidenza e di qualità maggiore, al fine di poter trarre conclusioni più affidabili.

Bibliografia

- 1 Iliaens J, Onsea J, Hoekstra H, et al. Fracture-related infection in long bone fractures: A comprehensive analysis of the economic impact and influence on quality of life. *Injury* 2021;52:3344-3349. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2021.08.023>
- 2 Auregan JC, Begue T. Bioactive glass for long bone infection: a systematic review. *Injury* 2015;46(Suppl 8):S3-S7. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(15\)30048-6](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(15)30048-6)
- 3 Cierny G, 3rd, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(414):7-24. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000088564.81746.62>
- 4 Ferguson JY, Dudareva M, Riley ND, et al. The use of a biodegradable antibiotic-loaded calcium sulphate carrier containing tobramycin for the treatment of chronic osteomyelitis: a series of 195 cases. *Bone Joint J* 2014;96-B:829-836. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B6.32756>
- 5 Winkler H, Haiden P. Allograft Bone as Antibiotic Carrier. *J Bone Jt Infect* 2017;2:52-62. <https://doi.org/10.7150/jbji.17466>
- 6 Cox G, Jones E, McGonagle D, et al. Reamer-irrigator-aspirator indications and clinical results: a systematic review. *Int Orthop* 2011;35:951-956. <https://doi.org/10.1007/s00264-010-1189-z>
- 7 Morelli I, Drago L, George DA, et al. Masquelet technique: myth or reality? A systematic review and meta-analysis. *Injury* 2016;47(Suppl 6):S68-S76. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(16\)30842-7](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(16)30842-7)
- 8 Sigmund IK, Ferguson J, Govaert GAM, et al. Comparison of Ilizarov Bifocal, Acute Shortening and Relengthening with Bone Transport in the Treatment of Infected, Segmental Defects of the Tibia. *J Clin Med* 2020;9(2). <https://doi.org/10.3390/jcm9020279>
- 9 Stewart LA, Clarke M, Rovers M, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses of individual participant data: the PRISMA-IPD Statement. *JAMA* 2015;313:1657-1665. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.3656>
- 10 Diaz-Ledezma C, Higuera CA, Parvizi J. Success after treatment of periprosthetic joint infection: a Delphi-based international multidisciplinary consensus. *Clin Orthop*

- Relat Res 2013;471:2374-2382. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-2866-1>
- ¹¹ Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. ANZ J Surg 2003;73:712-716. <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x>
- ¹² Antonini A, Rossello C, Salomone C, et al. Bone Defect Management with Vascularized Fibular Grafts in the Treatment of Grade III-IV Osteomyelitis. Handchir Mikrochir Plast Chir 2019;51:444-452. <https://doi.org/10.1055/a-0893-6718>
- ¹³ Doi K, Kawakami F, Hiura Y, et al. One-stage treatment of infected bone defects of the tibia with skin loss by free vascularized osteocutaneous grafts. Microsurgery 1995;16:704-712. <https://doi.org/10.1002/micr.1920161009>
- ¹⁴ Hou SM, Liu TK. Reconstruction of skeletal defects in the femur with 'two-strut' free vascularized fibular grafts. J Trauma 1992;33:840-845. <https://doi.org/10.1097/00005373-199212000-00008>
- ¹⁵ Minami A, Kaneda K, Itoga H. Treatment of infected segmental defect of long bone with vascularized bone transfer. J Reconstr Microsurg 1992;8:75-82. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1006688>
- ¹⁶ Nonnenmacher J, Bahm J, Moui Y. The free vascularised fibular transfer as a definitive treatment in femoral septic non-unions. Microsurgery 1995;16:383-387. <https://doi.org/10.1002/micr.1920160607>
- ¹⁷ Ren GH, Li R, Hu Y, et al. Treatment options for infected bone defects in the lower extremities: free vascularized fibular graft or Ilizarov bone transport? J Orthop Surg Res 2020;15:439. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01907-z>