

101°

CONGRESSO NAZIONALE **SIOT 2016**

SOCIETÀ ITALIANA DI ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA



TORINO 28-31 OTTOBRE 2016

Centro Congressi Lingotto

LA RETE TRAUMATOLOGICA

DALLE LESIONI MINIME
AL POLITRAUMATIZZATO

RICOSTRUZIONE ARTICOLARE

DAL TRATTAMENTO BIOLOGICO
A QUELLO SOSTITUTIVO:
QUANDO, PERCHÉ, COME

PRESIDENTI

Eugenio Boux, Paolo Rossi



Atti

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

SIOT SOCIETÀ ITALIANA DI ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA
t +39 06 80691593 f +39 06 80687266

Scientific programme/Faculty: scientifico2016@congressosiot.it
Abstract: abstract2016@congressosiot.it

www.congressosiot.it

R. Capanna¹
P. De Biase²
Commissione Studi sulla Biologia e
Rigenerazione Tessutale SIOT³

¹ Università di Pisa. Clinica Ortopedica;

² Azienda ASL Sud Est Toscana, PO
San Donato, Arezzo. UO Ortopediatria;

³ Commissione SIOT Studi sulla Biologia e
Rigenerazione Tissutale: Prof. S. Giannini,
Prof. M. d'Imporzano, Prof. A. Schiavone
Panni, Prof. G. M. Calori, Prof. M. Ronga,
Prof. U. Tarantino, Dr. U.G. Longo, Prof.
ssa M.L. Brandi, Dr. F. Bambi, D.ssa E.
Kon, D.ssa O. Gonzato, Prof. D. Donati,
Prof. R. Cancedda

Le cellule staminali mesenchimali in Ortopedia. Quali, come, perché

*Why, how and which mesenchymal stem cells to
use in orthopaedic surgery*

Riassunto

La biologia ossea e le cellule staminali sono sempre state intimamente legate fin dagli inizi della medicina sperimentale. Questo già molto tempo prima che il termine di Medicina Rigenerativa divenisse abusato nella letteratura. Le cellule staminali presenti nell'osso sono state studiate approfonditamente ed in particolare la contemporanea presenza di due linee cellulari come l'ematopoietica e l'osteogenica ha sempre raccolto l'interesse della scienza. A tale riguardo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche prelevate dal midollo osseo ed espanse in vitro rappresenta una delle maggiori innovazioni scientifiche nel campo della biologia applicata alla terapia. Dopo questo successo l'idea di poter utilizzare il prelievo di cellule mesenchimali per il trattamento delle patologie ossee ha trovato un nuovo impulso e il recente concetto di "nicchia" ha spinto ulteriormente avanti la nostra comprensione del funzionamento delle cellule rendendo possibile l'inizio di studi mirati al trattamento delle condropatie degenerative, delle necrosi epifisarie, l'osteoporosi e le mancate guarigioni delle fratture.

Parole chiave: cellule mesenchimali, midollo osseo autologo, pseudoartrosi, osteonecrosi, ingegneria tissutale

Summary

Bone biology and stem cells are tightly linked both by conceptually and experimentally recent, well before regenerative medicine becomes an overused term. Cells of bone are very well studied and this is the place where two lineages of stem cells coordinate the hematopoiesis and bone systems. The hematopoietic stem cell transplantation has been one of the most appealing concept and innovation in "biologic" therapies. Nowadays the concept of "niche" has allowed for new interesting development and comprehension of stem cell biology and will probably lead to improved application in the biological approach to bone diseases, like arthritis, osteonecrosis, osteoporosis and post-traumatic conditions.

Key words: mesenchymal stem cell, autologous bone marrow, non unions, osteonecrosis, tissue engineering

Introduzione

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un interesse crescente nei confronti della medicina rigenerativa sia in ambito scientifico, sia negli organi di stampa non specialistica dove frequentemente sentiamo parlare di cellule staminali. Sempre più attenzione viene data alla ricerca di interventi, laddove ve ne sia la necessità, che siano più sovrapponibili alla fisiologia naturale dell'organismo, cercando di utilizzare fattori propri dell'organismo, come le cellule staminali o i fattori di crescita, che favoriscano e attivino i necessari processi di guarigione e rigenerazione. Infatti, se gli anni '80 e '90 sono stati gli anni della protesica, il nuovo millennio sembra essere diventato l'era della rigenerazione biologica. Negli ultimi anni, infatti, la medicina rigenerativa, attraverso tecniche di ingegneria tissutale, è diventata uno dei campi più innovativi e promettenti.

Indirizzo per la corrispondenza:

Pietro De Biase

UOs Ortopediatria ASL Sud Est Toscana
via Pietro Nenni
52100 Arezzo
piedeb@gmail.com

La medicina rigenerativa si suddivide in terapia cellulare, che non utilizza scaffold, e in ingegnerizzazione dei tessuti, che usa gli scaffold come supporto per la rigenerazione. L'ingegneria tissutale, in sintesi, si propone di riparare o rigenerare i tessuti utilizzando prodotti ingegnerizzati in grado di sostituire funzionalmente, durante la rigenerazione, la porzione lesa e di integrarsi, alla fine del processo, con il tessuto ospite, evitando il ricorso a "pezzi di ricambio" come le protesi. L'ingegneria dei tessuti ha quindi un carattere interdisciplinare, che applica principi di biologia e ingegneria per lo sviluppo di sistemi in grado di restituire, conservare e migliorare le funzioni del tessuto danneggiato. L'ortopedia è una delle branche chirurgiche dove sono stati ottenuti molti risultati e dove dalla ricerca si è passati all'impiego clinico. In questo ambito, infatti, la medicina rigenerativa, con l'utilizzo di cellule staminali, è entrata a pieno titolo nella pratica clinica, quando, in particolari condizioni patologiche o traumatiche nelle quali vi sia stata perdita di sostanza ossea, vi è la necessità di rigenerare l'osso.

In questa ottica di ingegneria tissutale il presente scritto si occuperà della componente cellulare del processo di ingegneria tissutale. Infatti bisogna ricordare che la rigenerazione ossea necessita della sinergia di fenomeni osteogenetici, osteoinduttivi ed osteoconduttivi. L'utilizzo delle cellule staminali (Mesenchymal Stem Cells – MSC) nei difetti di guarigione ossea non fa altro che implementare una spinta rigenerativa già presente all'interno dell'organismo nei casi in cui si ha un danneggiamento dei tessuti. Le cellule staminali contribuiscono normalmente, all'omeostasi dei tessuti, intervenendo nel turnover cellulare fisiologico o, in caso di danno tissutale, "rimpiazzando" le cellule andate perse.

Da un punto di vista funzionale la cellula staminale è un'entità clonale capace di autorinnovamento (self-renewal) e di multipotenzialità.

- La clonogenicità è la capacità di una singola cellula di dare origine a un clone di cellule identiche a se stessa.
- La capacità di auto-mantenimento (self-renewal) è la capacità di dividersi indefinitamente e generare cellule figlie aventi le medesime proprietà della cellula madre.
- La multipotenzialità è la capacità di differenziare in più tipi cellulari a seconda degli stimoli biologici che la cellula staminale riceve.
- Si possono raggruppare le cellule in una scala gerarchica che tiene conto della loro potenzialità:
 - Totipotenza: capacità di una cellula embrionale di dare origine a tutti i tipi cellulari dell'embrione e degli annessi embrionali;
 - Pluripotenza: capacità di una cellula embrionale di dare origine a tutti i tipi cellulari di tutti i tessuti dell'embrione;

- Multipotenza: capacità di una cellula dell'adulto di dare origine a tutti i tipi cellulari di un tessuto;
- Oligopotenza: capacità di una cellula dell'adulto di dare origine a più di un tipo cellulare;
- Monopotenza: capacità di una cellula dell'adulto di dare origine ad un solo tipo cellulare (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500101692.pdf).

Attualmente in Italia è possibile utilizzare cellule staminali adulte. In particolare la legislazione europea ha identificato l'utilizzo delle cellule staminali espanse in ambito terapeutico come un vero e proprio farmaco, distinguendo tra trapianto minimamente manipolato, dove le staminali sono semplicemente concentrate, estensivamente manipolato, dove si effettua un'espansione in vitro con la successiva differenziazione condizionata e la bioingegneria tissutale, dove in vitro si preparano costrutti costituiti da scaffold e cellule più o meno differenziate. Al momento di questa pubblicazione l'European Medicines Agency (EMA) ha definito quali siano da considerare terapie avanzate con il Regolamento (EC) N 1394/2007 (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_en.pdf) e ha introdotto un Comitato di controllo. Nel dicembre 2014 l'EMA ha approvato il primo farmaco ad uso umano basato su cellule staminali autologhe, Holoclar®, pensato per trattare una patologia corneale.

MSC nei ritardi di guarigione e pseudoartrosi

L'utilizzo di innesti ossei è diffuso in tutti i tipi di chirurgia sull'apparato muscolo scheletrico. Una delle prime patologie in cui è stato provato l'utilizzo delle cellule staminali mesenchimali (MSC) prelevate attraverso il midollo osseo è stata la mancata guarigione. Già nel 1989 Connolly¹ riportava l'efficacia di un concentrato midollare nella guarigione di un difetto osseo nell'animale. Da allora numerosi studi sono stati pubblicati, sia riportanti un utilizzo percutaneo del concentrato midollare che un utilizzo congiunto ad altri fattori di crescita.

Trattamento percutaneo

Il trattamento percutaneo delle mancate guarigioni con infiltrazione locale di midollo osseo autologo concentrato (Bone Marrow Autologous Concentrate - BMAC) ha visto, dopo le prime pubblicazioni sperimentali, una diffusione importante in seguito alla pubblicazione del lavoro di Hernigou sul trattamento delle pseudoartrosi tibiali con BMAC con metodica percutanea. Lo studio di Hernigou² compiuto su un campione di 60 pazienti con fratture tibiali dimostrò che la variabile più importante nel trattamento era la presenza di un numero elevato di cellule nel preparato

di midollo osseo utilizzato per l'infiltrazione. Nei pazienti in cui la preparazione era carente in MSC, tale efficacia veniva meno e si aveva un insuccesso della tecnica.

Attualmente raccomandiamo la tecnica percutanea nei casi in cui non vi sia un difetto osseo critico e la distanza tra i due monconi, adeguatamente stabilizzati, non sia superiore a 5 mm. In tali casi l'infiltrazione di midollo osseo autologo può essere considerata una tecnica valida anche per affrontare i ritardi di guarigione, in alternativa a tecniche fisiche (magnetoterapia, ultrasuoni pulsati a bassa intensità), tecniche meccaniche (dinamizzazione) o tecniche biologiche più invasive (innesto osseo autologo fresco).

Trattamento aperto

In casi di instaurata pseudoartrosi le metodiche a disposizione del chirurgo sono molteplici, ma vanno individualizzate in base al tipo di paziente e di pseudoartrosi da trattare. Oltre le varie classificazioni che possono essere di aiuto nella decisione consigliamo sempre di ripensare a quella che è la teoria del "diamante" ³ che valuta la necessità di apporto biologico, strutturale o meccanico per portare a guarigione la pseudoartrosi.

Sono diverse le pubblicazioni che introducono il BMAC come parte dell'innesto utilizzato per trattare le pseudoartrosi con ottimi risultati ^{4,5}. Alcuni di questi lavori non utilizzano il classico prelievo dalla cresta iliaca, ma una tecnica di alesaggio del canale midollare femorale (Reaming Irrigation Aspirate – RIA) che permette di aspirare il materiale di alesaggio del canale midollare e filtrarlo per ottenere un composto ricco di MSC e fattori di crescita che poi viene utilizzato come un innesto osseo autologo. Tale tecnica ha dimostrato di poter ottenere un innesto superiore anche a quello di cresta iliaca sia biologicamente sia per il risultato clinico, con un minor numero di complicazioni e problemi del sito donatore ⁶⁻⁸.

Nella casistica personale ⁹ degli autori sono stati trattati con l'utilizzo di MSC e fattori di crescita dal giugno 2002 al dicembre 2012 novanta pazienti, 49 maschi e 41 femmine con un'età media di 47 anni (da 16 a 83). Ventitré pazienti presentavano una pseudoartrosi dell'arto superiore, 15 dell'omero, 6 dell'ulna e 2 del radio. L'arto inferiore era invece colpito nei restati 67 casi, dei quali 37 riguardavano il femore e 30 la tibia. In 74 casi all'intervento fu eseguita una tecnica aperta con modifica dei mezzi di sintesi, placca in 15 casi di arto superiore e chiodo in 59 casi di arto inferiore. I restanti casi furono trattati con metodica percutanea. Dal primo intervento per la frattura al nostro intervento l'intervallo medio era di 27 mesi (da 7 a 107). In 7 casi il nostro era il primo trattamento per la pseudoartrosi, negli altri casi la media era di 2,2 trattamenti precedenti. La percentuale finale di guarigione è stata del 89,7 %. In particolare la guarigione dei pazienti sottoposti

a trattamento percutaneo è stata del 62,5%. In base a questi risultati non consigliamo più il trattamento percutaneo delle pseudoartrosi, ma solo dei ritardi di guarigione o casi selezionati di pazienti con un difetto osseo minore od uguale ai 5 mm.

MSC e osteonecrosi

L'osteonecrosi della testa del femore, esclusa l'eziologia traumatica, è frequentemente associata a vari fattori di rischio come abuso di alcool, terapie steroidee, anemia falciforme, disordini di tipo ematologico o malattie autoimmuni, trapianto d'organi, malattia di Gaucher, gravidanza e molti altri fattori sconosciuti. Alterazioni del numero e della qualità delle cellule progenitrici della serie ossea sono state descritte e l'ipotesi che tali anomalie siano alla base della patologia è confermata. Sicuramente la patogenesi ha aspetti multifattoriali che comprendono anche alterazioni della vascolarizzazione; tali condizioni locali conducono ad un inadeguata riparazione e rimodellamento dell'osso che esita nel crollo dell'osso subcondrale. Le MSC adulte possono essere isolate dal midollo osseo; hanno la capacità di differenziare in osteoblasti e di promuovere la formazione di nuovi vasi sia grazie alla presenza di progenitori endoteliali che di citochine e fattori di crescita prodotti dalle cellule del midollo come il VEGF. Tali caratteristiche ("homing", secrezioni di fattori paracrini che inducano migrazione, differenziazione e angiogenesi) rendono queste cellule ideali per il loro utilizzo in questa patologia. È stata ben documentata la capacità di produrre matrice osteoide dietro opportuni stimoli o in presenza di scaffold di idrossiapatite o similari.

Attualmente il ruolo delle cellule staminali nel mediare la rigenerazione tissutale rimane da chiarire, in quanto gli studi in vitro e preclinici hanno evidenziato come le cellule staminali potessero differenziare verso linee tissutali specifiche ma è stato anche dimostrato come poche cellule siano in grado di sopravvivere una volta impiantate in un sito specifico. Hernigou e Beaujean ¹⁰ hanno riportato una serie di 189 anche (116 pz) trattati con BMC-A con follow-up tra 5 e 10 anni con risultati soddisfacenti in tutte le scale di valutazione (HHS, valutazione radiografica e indicazioni alla sostituzione protesica) con miglior outcome dei pazienti con stadi non avanzati. Inoltre sono stati pubblicati studi con gruppi di controllo in cui l'outcome dei pazienti trattati con sola core decompression era inferiore al trattamento con BMC. Gangji e Hauzer ¹¹ hanno pubblicato una serie di pazienti inclusi in uno studio prospettico controllato rispetto ai due trattamenti. Inoltre sempre Ganji ¹² ha riportato i dati di uno studio prospettico randomizzato in doppio cieco con follow up a 5 anni confrontando la CD e la CD + BMC confermando un'elevata incidenza di

progressione di malattia nei pz trattati con sola CD (8/11) contro 3/13 trattati con BMC. Nel 2008 Hernigou in un'analisi retrospettiva ha analizzato i dati relativi a 342 pz (534 anche) trattati per ON con BMC con FU a 12 anni, dimostrando una riduzione del volume di necrosi in 371 pz e una progressione del quadro in 94 pz, concludendo che il BMC è indicato in particolare negli stadi precoci (pre collasso) e sintomatici. Wang¹³ ha riportato i dati relativi ad una serie di 59 anche (45 pz) con stadi ARCO da I a IIIA, con miglioramento medio dell'HHS da 71 a 83 (11% di fallimenti). Sono stati inoltre riportati trattamenti combinati di terapia cellulare e convenzionale, dove la core decompression è associata non solo alla iniezione di MSC ma anche all'utilizzo di scaffold biologici

come idrossiapatite e bone graft autologo da cresta iliaca o non biologici come cemento e chiodi in tantalio¹⁴.

Recentemente sono comparsi ulteriori studi in letteratura che dimostrano sia mediante metanalisi dei dati già disponibili, sia mediante studi prospettici randomizzati che l'utilizzo di un concentrato di midollo osseo autologo sia più efficace del solo trattamento di core decompression della testa¹⁵⁻¹⁷.

Nella casistica personale degli autori sono stati trattati 23 pazienti dal 2006 al 2010 per osteonecrosi idiopatica della testa femorale, per un totale di 28 anche trattate. In tutti i casi abbiamo utilizzato una tecnica di core decompression associata ad iniezione di MSC sotto forma di BMAC associata a innesto omologo. In 11 casi è stato associato l'utilizzo di proteina morfogenetica ossea (BMP-7). Abbiamo riscontrato in 6 anche la progressione della necrosi con necessità di passare ad un trattamento protesico. Nelle restanti 22 anche (78,6%) invece il grado di compromissione articolare si è mantenuto invariato o è migliorato, non richiedendo ulteriori trattamenti.

MSC e lesioni pseudotumorali

Analizzando i dati presenti in letteratura troviamo diverse tecniche chirurgiche utilizzate per il trattamento delle lesioni pseudotumorali ossee. Tali lesioni per molti anni sono state trattate con una tecnica che prevede lo svuotamento della lesione, la cruentazione delle pareti e l'apertura di una comunicazione con il canale midollare. Questa metodica chirurgica lascia però un difetto osseo, un "gap", che può essere relativamente ampio e ha bisogno di parecchio tempo per guarire. L'utilizzo di un innesto osseo fa in modo che si acceleri la guarigione ed evita ai pazienti un prolungato periodo di handicap. Per accelerare il processo di guarigione l'utilizzo dell'innesto osseo autologo è stato sempre considerato il "gold standard".

Tuttavia, quando ci troviamo a trattare lesioni di grandi dimensioni, vi è la necessità di espantare notevoli volumi di

osso autologo e ciò porta a una notevole disabilità nel sito di espanto. Per eludere le complicazioni che porta con sé il trapianto autologo, sono stati sempre più utilizzati innesti ossei omologhi da donatori o sostituti di sintesi. Purtroppo né i sostituti ossei omologhi né i sostituti ossei sintetici (per esempio la ceramica) hanno la potenzialità osteoconduttiva, osteoinduttiva e osteogenetica che ha naturalmente l'osso autologo. L'aggiunta di fattori di crescita e di MSC ottenute da un BMAC ha permesso di ottenere un innesto osseo in cui sia stata ripristinata la capacità osteogenetica e osteoinduttiva. Tale arricchimento può essere eseguito sia come aggiunta ad un innesto osseo omologo o sintetico, sia anche come metodica percutanea nel trattare le cisti ossee semplici o aneurismatiche.

Gli autori hanno riportato in un precedente lavoro¹⁸ i risultati di 103 pazienti, per un totale di 131 procedure. Il campione era costituito da 65 maschi e 38 femmine e l'età media era di 18 anni (intervallo 5-67 anni). Le lesioni trattate sono state identificate istologicamente come 41 cisti ossee semplici, 34 cisti ossee aneurismatiche, 6 cisti ossee aneurismatiche associate a displasia fibrosa, 6 tumori a cellule giganti in stadio I, 5 fibromi non ossificanti, 3 istocitomi fibrosi benigni, 3 condroblastomi, 1 fibroma istocitico gigante, 1 condroblastoma, 1 condrosarcoma, 1 tumore desmoide e 1 adamantinoma. I pazienti sono stati valutati da un punto di vista sia clinico sia radiologico a 1, a 3, a 6 mesi e a un anno dall'intervento chirurgico. I pazienti sono stati seguiti sino a completa guarigione e successivamente il follow-up è continuato ogni 6 mesi per due anni nelle lesioni pseudotumorali e per cinque anni nei tumori benigni. Considerando la tecnica di prelievo e trattamento del midollo osseo autologo come una variante ai fini della guarigione, abbiamo osservato che circa la metà degli interventi (n=61) è stata effettuata con la metodica Sepax, mentre i restanti interventi (n=70) sono stati eseguiti con la metodica RegenLab. La percentuale di guarigione è stata simile con entrambi i trattamenti. Per quanto riguarda la variabile relativa alla tecnica chirurgica utilizzata, i 38 pazienti operati con tecnica percutanea sono guariti nel 50% dei casi (19 pazienti) con una singola infiltrazione di midollo osseo concentrato; altri 5 pazienti sono guariti dopo la seconda infiltrazione e solo 1 paziente è guarito con tre infiltrazioni, per un totale di guarigioni ottenute con questa tecnica del 66%. I pazienti operati con tecnica aperta sono un numero totale di 69 (65 pazienti come prima scelta di trattamento e 4 pazienti come seconda scelta di trattamento dopo fallimento della tecnica percutanea). In questi pazienti la percentuale di guarigione ottenuta è stata dell'88,4%.

Altri autori¹⁹ hanno riportato come l'infiltrazione di matrice ossea demineralizzata insieme a midollo osseo autologo abbia portato a guarigione 11 di 13 cisti aneurismatiche

di cui 6 già sottoposte ad intervento aperto. La tecnica di infiltrazione di BMAC per il trattamento percutaneo delle cisti ossee per le quali c'è l'indicazione al trattamento classico di Scaglietti è oramai usata correntemente.

MSC e difetti cartilaginei

Le lesioni della cartilagine articolare sono una malattia che favorisce attraverso la degradazione della superficie articolare ed il secondario coinvolgimento dell'osso subcondrale la progressione dell'artrosi. L'artrosi colpisce almeno il 15% della popolazione ed è la seconda causa di disabilità nel mondo. Dei vari trattamenti proposti per contrastare l'artrosi nessuno in realtà è efficace nel ripristinare la biologia cartilaginea. Le MSC sono state proposte in questo senso, sia per la loro capacità di differenziazione condrogenica, sia per la loro capacità di stimolare la guarigione sia direttamente sia attraverso la secrezione di particolari molecole²⁰. Pertanto in letteratura negli ultimi anni sono comparsi numerosi studi sull'utilizzo delle MSC nel trattamento delle lesioni cartilaginee, sia come modalità iniettiva, sia come espansione cellulare su scaffold. Oltre alla MSC anche le cellule derivate dal tessuto adiposo (Adipose Derived Stromal Cell) sono state testate in questa patologia²¹. Giannini e collaboratori hanno riportato in diversi studi il risultato di MSC associate ad uno scaffold nel trattamento chirurgico di difetti cartilaginei del ginocchio e della caviglia, riportando risultati soddisfacenti, anche se con un progressivo peggioramento dopo i 24 mesi²²⁻²³. Risultati simili sono stati pubblicati per il trattamento delle lesioni osteocondrali del ginocchio sia da Buda²⁴ che da Gobbi²⁵. Anche Gigante²⁶ e Skowronski²⁷, riportavano buoni risultati sia clinici che istologici con membrane collageniche sulle quali veniva diffuso il concentrato midollare autologo.

Un discorso a parte merita il trattamento con MSC derivate dal tessuto adiposo, le ADSC. Queste cellule mostrano una capacità di differenziazione condrogenica inferiore alle MSC derivate dal midollo osseo²⁸. La facilità di estrazione però e la loro relativa disponibilità ha favorito l'impiego clinico di tali cellule. In particolare l'uso clinico si è indirizzato verso la frazione vascolare stromale (SVF) che contiene non solo le ADSC, ma una popolazione cellulare eterogenea e matrice extracellulare che si pensa possa replicare la "nicchia" di cui parlava Caplan, favorendo quindi l'efficacia delle cellule trapiantate. Koh²⁹, già nel 2012 riportava i primi risultati con le SVF prelevate dal corpo di Hoffa del ginocchio. I buoni risultati venivano confermati anche ad un successivo controllo a 24 mesi³⁰. Gli stessi autori nel 2015 pubblicavano i risultati del trattamento dell'artrosi del ginocchio con un lavaggio artroscopico ed infiltrazione di SVF ottenuto dal grasso sottocutaneo³¹. Buoni risultati

erano descritti ad uno che due anni sia clinicamente che macroscopicamente alla artroscopia di controllo.

Sebbene molti studi siano apparsi sull'utilizzo di MSC nelle lesioni cartilaginee, i numeri dei pazienti trattati, la presenza di altri fattori utilizzati, come il PRP, gli scaffold, l'acido ialuronico, non permettono ancora di trarre conclusioni definitive. In particolare l'utilizzo di ADSC o SVF ancora non può essere visto come un utilizzo ortotopico del tessuto trapiantato e pertanto va sempre inquadrato in uno studio clinico controllato. Ciò detto appare evidente come la ricerca abbia oramai considerato anche in una patologia su larga scala come le lesioni cartilaginee le promesse delle MSC come sufficienti a sostenere un interesse duraturo, correlato peraltro dai primi buoni risultati.

Conclusioni

Le MSC possono essere considerate oramai come un trattamento entrato di diritto nel ventaglio a disposizione dell'ortopedico. Come per molte tecniche è necessario ancora standardizzare il loro utilizzo e definire delle indicazioni scientificamente provate, identificando i pazienti che possano trarre realmente beneficio da tali procedure. Importante è circoscrivere le aspettative sia da parte del chirurgo che da parte dei pazienti che si sottopongono a questa terapia.

Non possiamo non rimarcare che siamo ancora nelle fasi iniziali di un campo di ricerca che ci può regalare dei risultati assolutamente sorprendenti e ci può traghettare in una nuova fase dell'ortopedia che passi dalla sostituzione alla rigenerazione.

Bibliografia

- 1 Connolly J, Guse R, Lippiello L, et al. *Development of an osteogenic bone-marrow preparation*. J Bone Joint Surg Am 1989;71:684-91.
- 2 Hernigou P, Poignard A, Beaujean F, et al. *Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Influence of the number and concentration of progenitor cells*. J Bone Joint Surg Am 2005;87:1430-7.
- 3 Giannoudis PV, Einhorn TA, Marsh D. *Fracture healing: the diamond concept*. Injury 2007;38:S3-6.
- 4 Fayaz HC, Giannoudis PV, Vrahas MS, et al. *The role of stem cells in fracture healing and nonunion*. Int Orthop 2011;35:1587-97.
- 5 Giannoudis PV, Gudipati S, Harwood P, et al. *Long bone non-unions treated with the diamond concept: a case series of 64 patients*. Injury 2015;46:S48-54.
- 6 Sagi HC, Young ML, Gerstenfeld L, et al. *Qualitative and quantitative differences between bone graft obtained from the medullary canal (with a Reamer/Irrigator/Aspirator) and*

- the iliac crest of the same patient.* J Bone Joint Surg Am 2012;94:2128-35.
- 7 Dawson J, Kiner D, Gardner W 2nd, et al. *The reamer-irrigator-aspirator as a device for harvesting bone graft compared with iliac crest bone graft: union rates and complications.* J Orthop Trauma 2014;28:584-90.
 - 8 Kuehfluck P, Moghaddam A, Helbig L, et al; HTRG-Heidelberg Trauma Research Group. *RIA fractions contain mesenchymal stroma cells with high osteogenic potency.* Injury 2015;46:S23-32.
 - 9 Caldora P, Lup D, De Biase P, et al. *Il ritardo di consolidazione delle fratture: fattori biologici.* GIOT 2013;Supp 1:131-7.
 - 10 Hernigou P, Beaujean F. *Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting.* Clin Orthop Relat Res 2002;14-23.
 - 11 Gangji V, Hauzeur JP, Matos C, et al. *Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. A pilot study.* J Bone Joint Surg Am 2004;86-A:1153-60.
 - 12 Gangji V, DeMaertelaer V, Hauzeur JP. *Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: five year follow up of a prospective controlled study.* Bone 2011;49:1005-9.
 - 13 Wang BL, Sun W, Shi ZC, et al. *Treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head with the implantation of core decompression and concentrated autologous bone marrow containing mononuclear cells.* Arch Orthop Trauma Surg 2010;130:859-65.
 - 14 Liu Y, Liu S, Su X. *Core decompression and implantation of bone marrow mononuclear cells with porous hydroxyapatite composite filler for the treatment of osteonecrosis of the femoral head.* Arch Orthop Trauma Surg 2013;133:125.
 - 15 Ma Y, Wang T, Liao J, et al. *Efficacy of autologous bone marrow buffy coat grafting combined with core decompression in patients with avascular necrosis of femoral head: a prospective, double-blinded, randomized, controlled study.* Stem Cell Res Ther 2014;5:115.
 - 16 Xu Li, Xian Xu, Wei Wu. *Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells and core decompression in treatment of osteonecrosis of the femoral head: a meta-analysis.* Int J Clin Exp Pathol 2014;7:5024-30.
 - 17 Tabatabaee RM, Saberi S, Parvizi J, et al. *Combining concentrated autologous bone marrow stem cells injection with core decompression improves outcome for patients with early-stage osteonecrosis of the femoral head: a comparative study.* J Arthroplasty 2015;30:11-5.
 - 18 De Biase P, Campanacci DA, Beltrami G, et al. *Scaffolds combined with stem cells and growth factors in healing of pseudotumoral lesions of bone.* Int J Immunopathol Pharmacol 2011;24:11-5.
 - 19 Docquier PL, Delloye C. *Treatment of aneurysmal bone cysts by introduction of demineralized bone and autogenous bone marrow.* J Bone Joint Surg 2005;87:2253-8.
 - 20 Caplan AL. *All MSCs are pericytes?* Cell Stem Cell 2008;3:229-30.
 - 21 Filardo G, Perdisa F, Roffi A, et al. *Stem cells in articular cartilage regeneration.* J Orthop Surg Res 2016;11:42.
 - 22 Giannini S, Buda R, Vannini F, et al. *One-step bone marrow derived cell transplantation in talar osteochondral lesions.* Clin Orthop Relat Res 2009;467:3307-20.
 - 23 Giannini S, Buda R, Battaglia M, et al. *One-step repair in talar osteochondral lesions: 4-year clinical results and t2-mapping capability in outcome prediction.* Am J Sports Med 2013;41:511-8.
 - 24 Buda R, Vannini F, Cavallo M, et al. *One-step arthroscopic technique for the treatment of osteochondral lesions of the knee with bone-marrow-derived cells: three years results.* Musculoskelet Surg 2013;97:145-51.
 - 25 Gobbi A, Chaurasia S, Karnatzikos G, et al. *Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus multipotent stem cells for the treatment of large patellofemoral chondral lesions: a nonrandomized prospective trial.* Cartilage 2015;6:82-97.
 - 26 Gigante A, Calcagno S, Cecconi S, et al. *Use of collagen scaffold and autologous bone marrow concentrate as a one-step cartilage repair in the knee: histological results of second-look biopsies at 1year follow-up.* Int J Immunopathol Pharmacol 2011;24:69-72.
 - 27 Skowronski J, Skowronski R, Rutka M. *Large cartilage lesions of the knee treated with bone marrow concentrate and collagen membrane results.* Ortop Traumatol Rehabil 2013;15:69-76.
 - 28 Koga H, Muneta T, Nagase T, et al. *Comparison of mesenchymal tissues-derived stem cells for in vivo chondrogenesis: suitable conditions for cell therapy of cartilage defects in rabbit.* Cell Tissue Res 2008;333:207-15.
 - 29 Koh YG, Choi YJ. *Infrapatellar fat pad-derived mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis.* Knee 2012;19:902-7.
 - 30 Koh YG, Jo SB, Kwon OR, et al. *Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis.* Arthroscopy 2013;29:748-55.
 - 31 Koh YG, Choi YJ, Kwon SK, et al. *Clinical results and second-look arthroscopic findings after treatment with adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis.* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2015;23:1308-16.