

**ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITA' DI BOLOGNA**

---

**Scuola di Dottorato in  
BIOTECNOLOGIE MEDICHE  
Ciclo XIX-Med 33  
Coordinatore Prof. MARIALUISA ZERBINI**

**LA RIPARAZIONE DELLE LESIONI  
OSTEOCONDRALE DELLA TIBIO-  
TARSICA MEDIANTE TRAPIANTO DI  
CONDROCITI AUTOLOGHI IN  
ARTROSCOPIA**

**TESI DI DOTTORATO**

Presentata dalla Dott.ssa  
**FRANCESCA VANNINI**

Relatore Chiar.mo Prof.  
**SANDRO GIANNINI**

A.A. 2005-2006

# INDICE

<b>INTRODUZIONE .....</b>	<b>4</b>
<b>CAPITOLO I - Anatomia della tibiotarsica .....</b>	<b>7</b>
<b>CAPITOLO II -La Cartilagine Articolare .....</b>	<b>9</b>
<i>Composizione della cartilagine articolare.....</i>	<i>10</i>
<i>Struttura della cartilagine articolare .....</i>	<i>15</i>
<i>Biomeccanica della cartilagine articolare.....</i>	<i>17</i>
<b>CAPITOLO III - Definizione di lesione osteocondrale della tibio- tarsica.....</b>	<b>19</b>
<b>CAPITOLO IV -Eziologia delle lesioni osteocondrali .....</b>	<b>20</b>
<b>CAPITOLO V - Classificazione delle lesioni osteocondrali .....</b>	<b>22</b>
<b>CAPITOLO VI -Tecniche di riparazione delle lesioni ostecondrali:Stato dell'Arte.....</b>	<b>24</b>
<i>Trattamenti conservativi .....</i>	<i>24</i>
<i>Debridement, drilling, condroabrasione, microfratture e curettage .....</i>	<i>25</i>
<i>Innesti osteocondrali autologhi .....</i>	<i>30</i>
<i>Trapianto osteocondrale omologo (allograft) .....</i>	<i>34</i>
<i>Trapianto di condrociti autologhi .....</i>	<i>36</i>
<b>CAPITOLO VII -Indicazioni e controindicazioni al trapianto di condrociti autologhi .....</b>	<b>39</b>
<b>CAPITOLO VIII -Materiali e Metodi .....</b>	<b>40</b>
<i>Valutazione preoperatoria.....</i>	<i>40</i>
<i>Analisi istologica .....</i>	<i>41</i>
<i>Analisi statistica .....</i>	<i>42</i>
<b>CAPITOLO IX -Evoluzione della tecnica chirurgica di trapianto di condrociti autologhi .....</b>	<b>43</b>

<b><i>CAPITOLO X -Tecnica Chirurgica Artroscopica.....</i></b>	<b><i>47</i></b>
<b><i>CAPITOLO XI -Protocollo Riabilitativo .....</i></b>	<b><i>55</i></b>
<b><i>CAPITOLO XII -Risultati .....</i></b>	<b><i>56</i></b>
<b><i>CAPITOLO XIII -Discussione .....</i></b>	<b><i>58</i></b>
<b><i>CAPITOLO XIV -Conclusioni.....</i></b>	<b><i>60</i></b>
<b><i>BIBLIOGRAFIA .....</i></b>	<b><i>61</i></b>

## INTRODUZIONE

Le lesioni osteocondrali del dome talare sono difetti della superficie cartilaginea e del sottostante osso subcondrale che rappresentano un problema terapeutico estremamente attuale per il chirurgo ortopedico.<sup>48,53</sup>

Le lesioni della cartilagine articolare sono comuni e possono condurre ad artrosi a medio termine.<sup>61</sup> Come descritto da alcuni autori vi sono alcune condizioni soggettive favorevoli l'insorgenza di lesioni osteocondrali come instabilità funzionale e disordini organici<sup>26,29,42,60,74</sup>.

C'è comunque generale accordo nel ritenere che le lesioni del dome talare abbiano una elevata ricorrenza a seguito di infortuni durante attività sportiva<sup>71,75</sup>. In modo particolare tutte le lesioni del dome talare laterale hanno origine traumatica, così come la maggior parte di quelle a carico del dome talare mediale<sup>14,26,33,74</sup>.

La cartilagine articolare è un tessuto altamente specializzato. Nonostante essa sia spesso solo poche millimetri (da 1mm a 7 mm), ha straordinarie capacità di resistenza tensile e di elasticità; tuttavia è estremamente suscettibile al danneggiamento e a causa delle scarse capacità riparative della cartilagine, il danno può essere irreversibile<sup>23</sup>.

Non è raro che le lesioni osteocondrali del dome talare richiedano un trattamento chirurgico. Infatti tali lesioni evolvono verso la guarigione in modo spontaneo in un numero estremamente esiguo di pazienti; nella maggior parte dei casi esse sono invece irreversibili conducendo, con il tempo, a dolore cronico, tumefazione articolare, interruzione dell'attività sportiva e infine all'artrosi<sup>23,61</sup>.

O'Driscoll<sup>61</sup> ha raccolto le opzioni di trattamento della cartilagine danneggiata nelle 4 R; la cartilagine può infatti essere ricostruita (restored), sostituita (replaced), scaricata (relieved) o resecata (resected). Per ricostruzione si intende la guarigione o la rigenerazione della superficie articolare e rappresenta il tema di questa trattazione. La sostituzione si può ottenere grazie all'uso di allograft. Eseguendo una osteotomia la cartilagine della superficie articolare può essere sollevata dal carico. La resezione è l'opzione finale con o senza interposta artroplastica.

Le tecniche artroscopiche come il debridement,<sup>64,65</sup> il drilling,<sup>2,26,53,65</sup> la chondroabrasione,<sup>3,65</sup> le microfratture e il curettage,<sup>2,21,23,61,64,65,69</sup> rappresentano il trattamento di scelta per riparare le lesioni osteocondrali ma nessuna di queste tecniche si è dimostrata in grado di ricostruire cartilagine ialina, e in tutti i casi, la cartilagine neoformata presenta caratteristiche di fibrocartilagine a minore o marcata cellularità

La tecnica proposta da Brittberg e Peterson<sup>18</sup> per il ginocchio invece, si è dimostrata in grado di ricostruire questo tessuto dalle peculiari caratteristiche biomeccaniche.

A questo scopo abbiamo messo a punto già da 10 anni presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli, una tecnica di trapianto di condrociti autologhi per il trattamento delle lesioni osteocondrali dell'astragalo che ha avuto ampia diffusione a livello internazionale.<sup>37,51,67</sup>

Questa tecnica si è dimostrata in grado, anche nella caviglia, di ricostruire un rivestimento cartilagineo di tipo ialino<sup>37</sup>.

Tuttavia, nei casi descritti sino ad ora, la tecnica chirurgica era estremamente impegnativa dal punto di vista tecnico. Era richiesto un accesso artrotomico all'articolazione, in molti casi associato ad osteotomia malleolare, ed il prelievo di un lembo periostale per la riparazione della lesione, con difficoltà tecniche e considerevole morbilità per il paziente.<sup>37,51,67</sup>

L'evoluzione delle conoscenze nel campo della bioingegneria tissutale ha consentito lo sviluppo di uno scaffold per il supporto e la proliferazione delle cellule della linea condrocitaria.<sup>1</sup>

Tale scaffold è costituito interamente dall'estere benzilico dell'acido ialuronico (HYAFF 11) prodotto dai laboratory della Fidia Advanced Biopolymers (Abano Terme, Italy). Questa struttura tridimensionale consiste di una rete di sottili fibre di 10-15 µm di diametro che delimitano interstizi di misura variabile costituendo un ottimo supporto fisico che permette il contatto cellula-cellula, la formazione di aggregati cellulari e la deposizione di matrice extracellulare.<sup>20</sup>

Questo scaffold di acido ialuronico è stato inizialmente utilizzato per il trapianto di condrociti autologhi nel ginocchio rendendo superfluo il ricorso all'accesso artrotomico e l'uso del lembo periostale con

conseguente riduzione di morbidità per il paziente e di costi e tempi dell'intervento chirurgico.<sup>57</sup>

La tecnica descritta per il ginocchio è stata modificata e successivamente applicata all'articolazione tibio-tarsica grazie all'introduzione di uno specifico strumentario appositamente disegnato.

Lo scopo di questa trattazione è descrivere l'evoluzione nella tecnica chirurgica del trapianto di condrociti autologhi nella tibio tarsica fino all'originale tecnica artroscopica attualmente in uso e presentare i risultati clinici ottenuti.

## ANATOMIA DELLA TIBIO-TARSICA

L'articolazione tibio-tarsica è una diartrosi, di tipo ginglimo, varietà trocleare, che collega, consentendone lo spostamento reciproco, la tibia e la fibula nel versante superiore con l'astragalo nel versante inferiore. Classicamente è paragonata ad un incastro a cerniera nel quale le epifisi distali della tibia e della fibula costituiscono il mortaio mentre l'astragalo rappresenta la puleggia. Alla sua costituzione prende parte anche la sindesmosi tibio-fibulare distale e dunque può essere anche definita come un "complesso articolare"<sup>35</sup>



Fig 1 Tibio-tarsica preparato anatomico

Il versante superiore dell'articolazione tibio-peroneo-astagalica è costituito dalla faccia articolare inferiore della tibia, che si prolunga medialmente nella sua faccia malleolare, e, lateralmente della faccia malleolare della fibula. Entrambe le facce malleolari hanno forma triangolare ed apice inferiore. Il mortaio tibio-peroneale è quindi delimitato da una parete superiore e da due pareti laterali.

Il versante inferiore è costituito dalla faccia articolare superiore dell'astragalo, più larga in avanti che indietro. Questa superficie articolare, foggata a troclea, convessa in senso parasagittale e leggermene concava trasversalmente, presenta una gola centrale delimitata da due versanti rilevati, a decorso sagittale. La componente articolare astragalica inoltre è leggermente incurvata e, in tal modo, la concavità risulta essere diretta medialmente. Alla stabilizzazione dell'articolazione tibio tarsica partecipano le formazioni capsulo-legamentose della caviglia costituite dalla capsula articolare , da 2 sistemi legamentosi collaterali (uno mediale e l'altro laterale) e da due sistemi accessori (anteriore e posteriore).

Il tipo di articolazione della tibio-tarsica consente solo movimenti di flessione ed estensione. Le porzioni laterali del mortaio impediscono qualunque movimento di lateralità, se non di entità trascurabile. Occorre notare che la troclea astragalica è più larga in avanti che indietro; di conseguenza, nei movimenti estensori, essa viene ad apporre al mortaio tibio fibulare la sua parte più larga, in quelli flessori la sua parte più stretta. Il piede in estensione è quindi saldamente incuneato tra i due malleoli e i movimenti laterali sono pressoché nulli. In flessione, invece, il blocco operato dai malleoli è meno stretto e i movimenti sono in piccola misura possibili.

L'articolazione tibio-tarsica è formata da numerosi e distinti tessuti che includono la capsula articolare, i legamenti, l'osso subcondrale, la membrana sinoviale e la cartilagine ialina articolare. Questo complesso sistema interagisce al fine di consentire il più stabile movimento con il minor livello di frizione. Il tessuto che più di ogni altro contribuisce a queste straordinarie capacità funzionali è la cartilagine ialina.

## LA CARTILAGINE ARTICOLARE

Il tessuto cartilagineo, insieme a quello osseo, appartiene ai tessuti scheletrici o tessuti connettivi di sostegno, dotati di proprietà meccaniche<sup>22</sup> Tale tessuto si compone di cellule denominate condrociti e da una abbondante sostanza intercellulare (matrice extracellulare) formata da fibre extracellulari immerse in una matrice amorfa allo stato di gel.



Fig 2 Cartilagine Ialina sana, preparato istologico (Safranina O)

In conseguenza dell'abbondanza relativa della sostanza amorfa e delle fibre che vi sono incluse, e dalla natura e preponderanza di queste ultime, si riconoscono tre tipi di cartilagine: ialina, elastica e fibrosa. La cartilagine articolare o ialina appare come una massa traslucida, opalescente e di colore bianco-bluastro. Essa riveste le superfici articolari e costituisce inoltre le cartilagini costali, gli anelli tracheali, gran parte delle cartilagini laringee, le cartilagini bronchiali e le cartilagini del naso.

La cartilagine ialina articolare varia in termini di spessore, densità cellulare, proprietà meccaniche e composizione della matrice extracellulare non solo in articolazioni diverse ma anche a livello di distinte porzioni della medesima articolazione; ciononostante in tutte le articolazioni essa è

formata dagli stessi componenti, ha la stessa struttura generale e svolge le medesime funzioni. Nonostante essa sia spesso solo poche millimetri (da 1 mm a 7 mm), ha straordinarie capacità di resistenza tensile e di elasticità; garantisce inoltre una adeguata e bilanciata distribuzione dei carichi pressori sull'intera superficie articolare, minimizzando in questo modo le forze compressive che agiscono a livello dell'osso subcondrale.

Istologicamente la cartilagine ialina appare essere un tessuto inerte. Alla microscopia a luce polarizzata la cartilagine ialina appare composta da matrice extracellulare con un solo tipo di cellule, i condrociti, e completamente sprovvista di apporto ematico, drenaggio linfatico e innervazione. Rispetto a tessuti quali muscolo ed osso la cartilagine presenta una ridotta attività metabolica ed una minore risposta ai cambiamenti nel carico ponderale e alle lesioni. Tuttavia nonostante il suo aspetto istologico e la sua bassa attività metabolica studi mirati alla comprensione della morfologia e biologia della cartilagine articolare hanno evidenziato che essa possiede una struttura estremamente elaborata e ordinata e che una serie di complesse interazioni tra i condrociti e la matrice fondamentali per il mantenimento del tessuto.

## **COMPOSIZIONE DELLA CARTILAGINE ARTICOLARE**

Gli elementi costitutivi di questo tessuto sono:

### I Condrociti

Tali cellule rappresentano l'unica popolazione cellulare del tessuto cartilagineo. Sono contenuti in lacune circondati da matrice extracellulare e non prendono rapporti gli uni con gli altri.

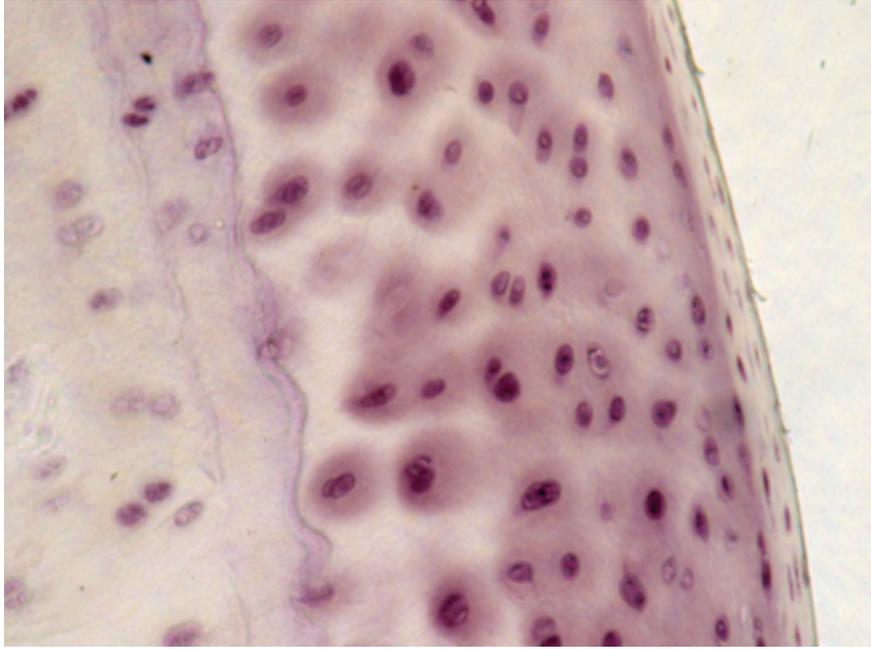


Fig 3 Cartilagine Jalina sana: Cellule condrocitarie contenute nelle lacune.

Essi variano, per ciò che concerne dimensioni, forma e attività metabolica, tra porzioni distinte della stessa superficie articolare.

Ultrastrutturalmente sono caratterizzati dalla presenza di organelli deputati alla sintesi di matrice extracellulare: reticolo endoplasmatico e apparato di Golgi. Contengono inoltre con frequenza filamenti intracitoplasmatici, lipidi, glicogeno, vescicole secretorie e ciglia che si estendono dalle cellule alla matrice al fine di rilevare i cambiamenti meccanici della matrice stessa. Di forma sferoidale, sono deputati alla produzione di Collagene di tipo II , proteoglicani e proteine non collagenosiche.

Secernendo tali macromolecole in proporzioni qualitative e quantitative adeguate essi producono una trama rigorosa ed ordinata, la matrice extracellulare, la quale conferisce al tessuto cartilagineo forma e proprietà meccaniche. Essi garantiscono inoltre il mantenimento della superficie articolare e la variazione della stessa in risposta ai cambiamenti pressori che gravano su di essa. I condrociti sono in grado di svolgere tali funzioni rilevando i cambiamenti che avvengono a livello della matrice in conseguenza della degradazione delle macromolecole che la compongono e dei cambiamenti dei carichi pressori cui essa è sottoposta.

I condrociti traggono i nutrienti indispensabili alle loro reazioni metaboliche direttamente dal liquido sinoviale. Per raggiungere le cellule

intrappolate nelle lacune della matrici tali molecole devono attraversare una doppia barriera composta dalla membrana e fluido sinoviale e dalla matrice extracellulare che è selettiva non solo in termini di grandezza dei metaboliti ma anche di carica. Tale sistema obbliga i condrociti ad un metabolismo prevalentemente anaerobio in conseguenza della bassa concentrazione di ossigeno che li circonda.

### La Matrice extracellulare

La matrice extracellulare è composta da: fluido tissutale e dalle macromolecole strutturali che ne formano la trama.

Fluido tissutale: L'acqua contribuisce per l'80 % al peso della cartilagine articolare e la sua interazione con la trama di macromolecole strutturali influenza in modo decisivo il comportamento del tessuto cartilagineo. Il fluido tissutale contiene gas, ioni, piccole proteine, metaboliti. Il volume, la concentrazione e il comportamento del liquido nel tessuto sono direttamente connessi alle macromolecole strutturali, in particolare i proteoglicani che mantengono l'acqua all'interno del tessuto cartilagineo e regolano le concentrazioni ioniche all'interno del tessuto stesso. Gli ioni contenuti nel fluido tissutale sono sostanzialmente cationi e ciò, come accennato, è da imputarsi sostanzialmente ai proteoglicani i quali sono ricchi di gruppi solfati e carbossilici caricati negativamente che attraggono cationi in virtù della loro carica positiva. Ciò conduce ad un aumento della concentrazione dei cationi come il sodio e ad una diminuzione di anioni quali il cloro. L'aumento della concentrazione cationica conduce ad un aumento della osmolarità del fluido tissutale. La resistenza tissutale che segue all'aumento di pressione osmotica è da imputarsi alla trama collagenosica che insieme alle proteine non collagenosiche ed ai proteoglicani prende parte alla costituzione della rete macromolecolare della matrice extracellulare. Il movimento dei fluidi da e verso la cartilagine articolare è quindi un fattore critico per la lubrificazione articolare, la resistenza al carico e il nutrimento della cartilagine. L'acqua componente il fluido tissutale viene espulsa nel momento in cui viene applicato un carico su di essa. In base alla teoria della lubrificazione a film liquido, il film si

stratifica sulla superficie dell'area di contatto in modo da costituire una membrana protettiva che minimizza il contatto e l'usura cartilaginea. L'estrusione dell'acqua è limitata dalla bassa permeabilità della cartilagine articolare. La microarchitettura tissutale ritiene l'acqua anche dopo ore di carico costante. La deformazione tempo-dipendente è maggiore per carichi statici che per quelli ciclici. Ciò può essere spiegato con la parziale ricottura dell'acqua nelle fasi in cui la cartilagine è fuori carico. La cartilagine appare molto vitale nelle condizioni di carico ciclico, il che suggerisce che per assicurare il nutrimento ai condrociti è necessaria la regolare alternanza di afflusso ed efflusso di liquidi. Il liquido sinoviale è essenzialmente un ultrafiltrato plasmatico arricchito con acido ialuronico. I nutrienti a basso peso molecolare passano agevolmente; la sola diffusione non è comunque sufficiente a fronteggiare le richieste metaboliche dei condrociti. Sembra che per il nutrimento di questi ultimi, siti all'interno della matrice cartilaginea avascolare, sia fondamentale il pompaggio di ultrafiltrato sinoviale dentro e fuori dalla cartilagine concomitante al carico e allo scarico dell'articolazione.

Le Macromolecole Strutturali: Le macromolecole strutturali contribuiscono per il 20 % al peso totale della cartilagine articolare. Queste variano in termini di concentrazione tissutale e di contributo alle proprietà del tessuto. Il collagene costituisce circa il 60% del peso asciutto del tessuto cartilagineo, i proteoglicani rappresentano il 25-30% mentre le proteine non collagenosiche variano tra il 15 % e il 20%. Il collagene si dispone a formare una rete ordinata che è responsabile della forma e della resistenza tensile della cartilagine articolare, mentre i proteoglicani e le proteine non collagenosiche si legano alla rete di collagene, o rimangono meccanicamente intrappolati in questa, realizzando una complessa trama macromolecolare che, come detto, assicura la persistenza del liquido tissutale in seno alla matrice e ne determina le concentrazioni elettrolitiche.

Il Collagene: Le fibrille di collagene assicurano la resistenza tensile e contribuiscono alla coesività del tessuto cartilagineo intrappolando proteoglicani e proteine non collagenosiche. Tali fibrille contengono

numerosi istotipi di collagene in particolare i tipi II, VI, IX, X, e XI. Il più rappresentato nella cartilagine ialina è il collagene di tipo II, la cui percentuale ammonta a circa il 90-95% del totale, che è il maggior costituente delle fibrille. Tra gli altri istotipi degni di menzione, il tipo IX e il tipo XI sembrano essere coinvolti nella stabilità delle fibrille mediante legami covalenti che si realizzano con il collagene di tipo II, il collagene di tipo VI ha un ruolo nel legame matrice-condrociti mentre il tipo X appare avere un ruolo che si esplica nei processi patologici che prevedono mineralizzazione del tessuto articolare e soprattutto nel quarto strato cartilagineo, quello della cartilagine calcificata.

I Proteoglicani: I proteoglicani sono responsabili della pressione di riempimento della cartilagine articolare. Tali molecole attraggono l'acqua a causa della loro elettronegatività, delle dimensioni, della struttura ramificata e del gran numero di gruppi idrossilici. Sono costituiti da un core proteico legato ad una o più catene glicosamminoglicaniche (lunghe catene polisaccaridiche costituite da disaccaridi che si ripetono contenenti uno zucchero aminico). Ogni unità disaccaridica contiene un gruppo solfato o carbossilato negativo contribuendo così alla formazione di lunghe catene a carica negativa in grado di attrarre acqua e cationi. I glicosamminoglicani rinvenuti nella cartilagine articolare con maggior frequenza sono rappresentati da condroitin-solfato, cheratan-solfato, dermatan-solfato e acido ialuronico. I proteoglicani della matrice si dividono in due classi: grandi aggregati di monomeri di proteoglicano o aggregati e piccoli proteoglicani come decorina, biglicano e fibromodulina.

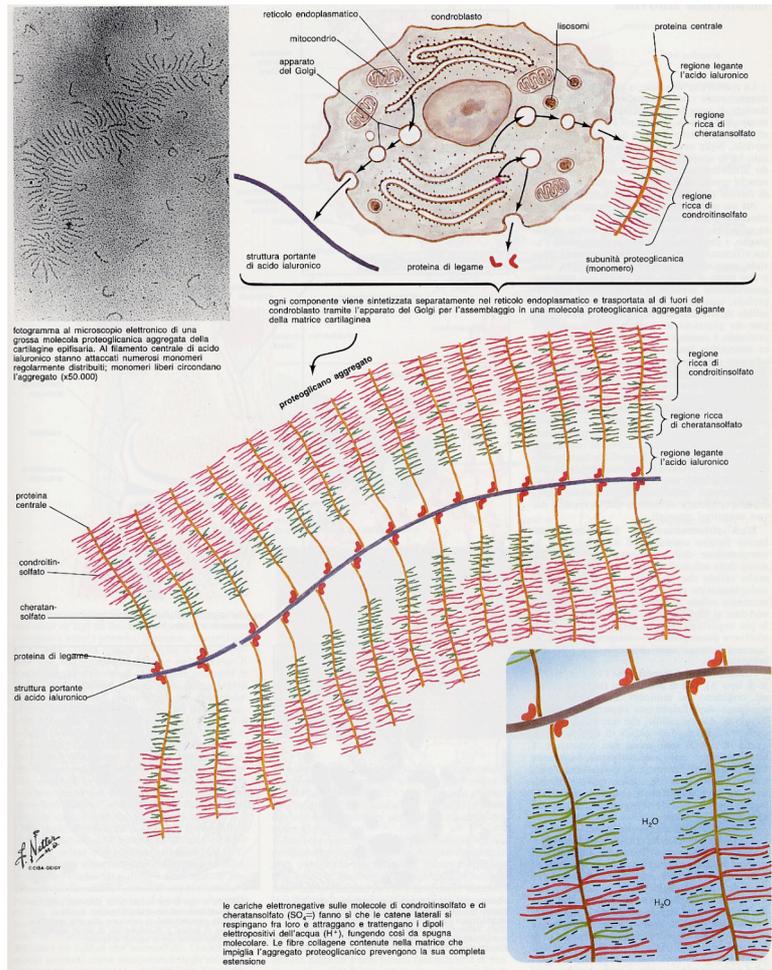


Fig 4. Catene di glicosaminoglicani legate ad una catena proteica. (Netter)

## STRUTTURA DELLA CARTILAGINE ARTICOLARE

La composizione, l'organizzazione e le proprietà meccaniche della matrice, così come la forma e la funzione dei condrociti, variano in relazione alla profondità del tessuto cartilagineo. In conseguenza di tali variazioni sono rilevabili quattro strati o zone che dal più superficiale al più profondo sono la zona tangenziale o superficiale, la zona intermedia o transizionale, la zona profonda o radiale e la zona della cartilagine calcifica. Nonostante da uno strato all'altro vi siano evidenti differenze morfologiche, i confini tra le zone non sono chiaramente rilevabili. Ciononostante numerosi studi hanno dimostrato l'importanza funzionale della stratificazione del manto cartilagineo.

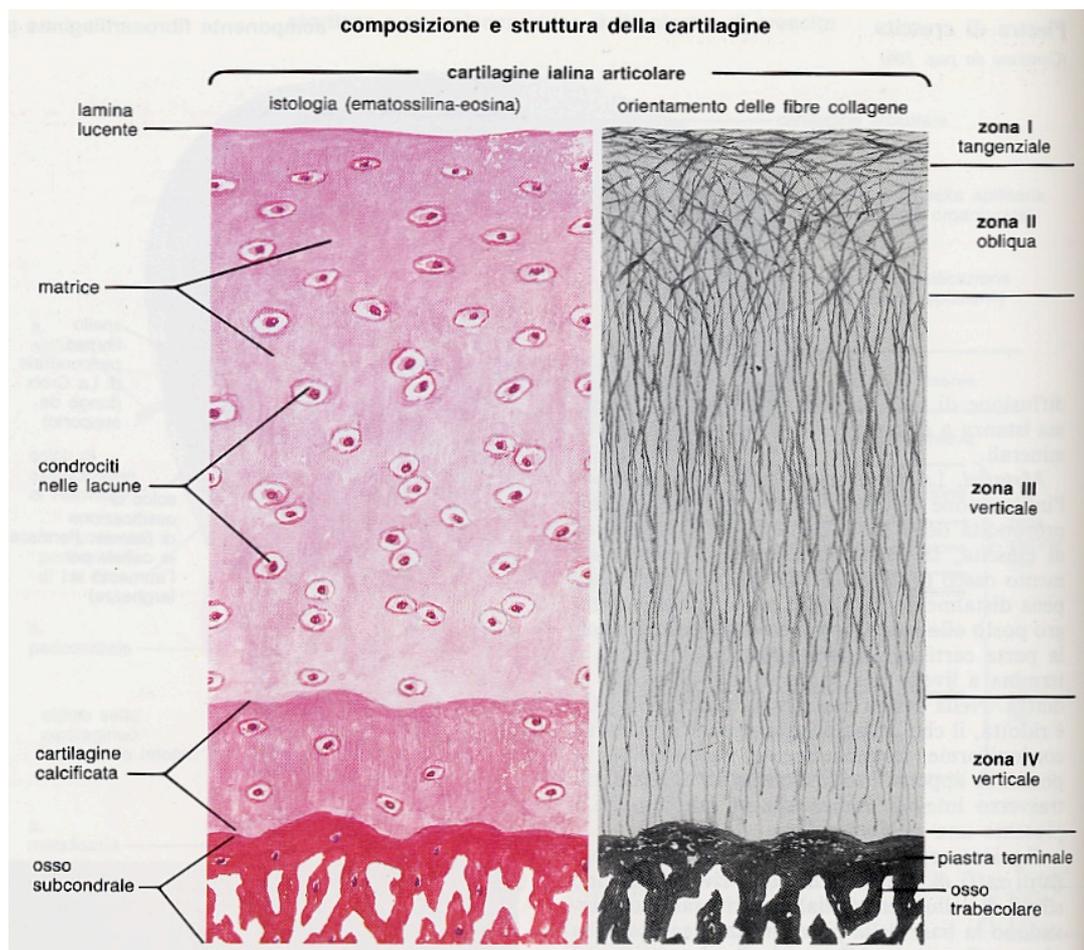


Fig.5 Composizione e struttura della cartilagine Jalina (Netter)

La **zona superficiale** è la più sottile delle quattro e si presenta costituita da due foglietti. Il primo e più superficiale corrisponde alla lamina splendens ed è costituito da fini fibrille collagene alternate a polisaccaridi senza evidenza di cellule. Il secondo invece presenta cellule della linea condrocitaria che si dispongono con il loro asse maggiore parallele alla superficie articolare. La matrice prodotta e secreta da tali cellule a livello di questo strato, ha la maggior concentrazione di collagene e minore densità di proteoglicani riscontrabile nelle quattro zone. La densa matrice collagenea che decorre parallelamente alla superficie articolare (lamina splendens) concorre a determinare le proprietà meccaniche del tessuto e funge da barriera per il trasferimento di molecole dal liquido sinoviale al fluido della matrice cartilaginea. Le fibrille superficiali garantiscono una resistenza tensile maggiore di quanto non sia garantita nelle altre zone e

inoltre conferisce alla cartilagine la capacità di opporsi efficacemente alle forze tangenziali cui viene sottoposta. La zona superficiale, per di più, offre un contributo decisivo alla risposta del tessuto alle forze compressive. La rimozione di tale strato porta infatti ad un aumento della permeabilità del tessuto con aumento del carico gravante sulla trama macromolecolare durante il carico. Si è dimostrato, infine, che la funzione di barriera del foglietto superficiale non è riservata ai soli metaboliti ma anche e soprattutto alle proteine anticorpali ed immunologiche. Appare dunque evidente come ciò conferisca protezione in relazione al potenziale sviluppo di fenomeni patologici autoimmuni.

La **zona transizionale** come suggerito dal nome ha caratteri intermedi tra la zona superficiale e quella radiale. Ha un volume estremamente più esteso della zona superficiale e a differenza di questa presenta una matrice più ricca in proteoglicani mentre meno rappresentati sono acqua e collagene, il quale a differenza dello strato superiore è composto da fibrille di diametro maggiore.

La **zona radiale** è caratterizzata dalla disposizione dei condrociti sferoidali che vanno a formare colonne perpendicolari alla superficie articolare. Questa zona contiene le fibrille collagene dal maggior diametro, la più alta concentrazione di proteoglicani e la più bassa concentrazione d'acqua. Le fibre collagene grandi e a direzione radiale passano una linea visibile al microscopio a luce polarizzata per la sua tenue basofilia che corrisponde alla zona di frontiera tra cartilagine non calcificata e calcificata.

La **zona della cartilagine calcificata** separa lo strato radiale dall'osso subcondrale. In essa l'attività metabolica dei condrociti è estremamente bassa e sovente essi si repertano imprigionati nei cosiddetti "sepolcri calcici" corrispondenti alle originali lacune della matrice calcificate.

## **BIOMECCANICA DELLA CARTILAGINE ARTICOLARE**

Dal punto di vista biomeccanico la struttura funzionale della cartilagine articolare è stata paragonata a quella di un materassino costituito da aria, un involucro per contenerla, una pompa per fornire l'aria e l'energia per far funzionare la pompa

Tutti questi elementi creano una struttura in grado di resistere ad un peso molto superiore dei suoi componenti. Un difetto di una qualsiasi delle parti costitutive porta al collasso della struttura.

Anche la cartilagine possiede una copertura. Le fibre collagene conferiscono alla cartilagine forma e resistenza tensile. Nel caso del tessuto cartilagineo, a differenza dal materassino, il materiale di riempimento non è l'aria, ma l'acqua che costituisce l'80% del peso netto della cartilagine. L'acqua si trova sotto pressione. La pompa che genera tale pressione è costituita dagli aggregati. Essi si legano tra loro e allo ialuronato per formare enormi aggregati proteoglicanici. Questi aggregati, come detto, sono intrappolati nelle maglie di collagene. Le ramificazioni laterali di queste molecole hanno cariche negative che si respingono producendo la tendenza ad espandersi. Il richiamo di osmoliti cationici da parte dei gruppi solfato e carbossilato carichi negativamente e facenti parte della struttura proteoglicanica, causa un richiamo di liquido all'interno della trama macromolecolare con aumento della spinta espansiva. Tali processi collettivi producono una pressione di rigonfiamento che genera una tensione sulle fibre collagene, gonfiando, in tal modo, il "materassino" collagenico.

I condrociti infine costituiscono, infine, l'energia che attiva la pompa, sintetizzando e degradando i proteoglicani.

Per quanto un semplice materassino ad aria possa tollerare molte volte il peso dei suoi componenti, è possibile migliorare la sua efficienza mediante migliorie strutturali quali l'imperforabilità e la multistratificazione. Questi aspetti sono garantiti dalla presenza dei 4 strati cartilaginei già descritti in istologia.

## **DEFINIZIONE DI LESIONE OSTEOCONDRALE DELLA TIBIO TARSICA**

**Le lesioni osteocondrali sono difetti della superficie cartilaginea e dell'osso subcondrale localizzati sulla superficie astragale.**



Fig 6 Lesione osteocondrale mediale della Tibio-tarsica (RMN)

## **EZIOLOGIA DELLE LESIONI OTEOCONDRALE NELLA TIBIO TARSICA**

Vi sono notevoli differenze sul piano metabolico, biochimico e biomeccanico tra la cartilagine articolare del ginocchio e quella della caviglia che sembrano svolgere un ruolo protettivo per la cartilagine dell'articolazione tibio-tarsica.<sup>52</sup>

Rispetto alla cartilagine articolare del ginocchio, la cartilagine ialina della tibio-tarsica presenta un maggior contenuto di acqua e proteoglicani, così come una maggiore sintesi e degradazione dei proteoglicani stessi. Questo conduce ad una maggiore rigidità ed a una minore permeabilità della cartilagine della caviglia. I condrociti all'interno della cartilagine articolare della caviglia hanno una minore responsività ai fattori catabolici quali IL-1 e i frammenti di fibronectina rispetto alle cellule condrocitarie della cartilagine del ginocchio. Inoltre, in risposta al danno, i condrociti della caviglia sintetizzano una maggior quota di proteoglicani rispetto a quanto accade nel ginocchio; ciò suggerisce una maggiore capacità riparativa. Infine anche il sottostante osso subcondrale reagisce in maniera diversa agli stimoli degenerativi. Nella caviglia pertanto l'insorgere di artrosi è quasi unicamente traumatica al contrario di ciò che avviene nell'anca e nel ginocchio.

Per quanto concerne l'eziologia delle lesioni osteocondrali del dome talare possono essere divise in primarie e secondarie.

Le lesioni osteocondrali talari primarie sono rappresentate da difetti cronici a carico dell'osso subcondrale, generalmente conseguenti ad una deficienza nell'apporto vascolare. Più raramente sono associate ad anomalie genetiche e disordini endocrini. In passato si usava definire tali lesioni con il nome di osteocondrite disseccante.<sup>14</sup>

Le lesioni secondarie talari, invece, rappresentano il risultato di un infortunio a carico dell'articolazione tibio tarsica, generalmente un trauma distorsivo o una frattura, di una instabilità cronica o di un difetto di allineamento a carico della porzione inferiore della gamba.<sup>38</sup>

Tra le lesioni osteocondrali talari secondarie meritano speciale menzione quelle conseguenti a traumatismo della caviglia. L'incidenza della fratture

ostecondrali è stata stimata intorno allo 0.09% di tutte le fratture e in particolare intorno allo 0.1% di tutte le fratture del dome talare<sup>33,55</sup>. Bosien et al<sup>15</sup> nel 1955, riportavano che l'incidenza delle fratture osteocondrali del dome talare rappresentava il 6.5% di tutte le distorsioni di caviglia e che questi infortuni si verificavano, nella maggior parte dei casi, tra la seconda e la terza decade di vita.

## **CLASSIFICAZIONE DELLE LESIONI OSTEOCONDRALE**

Nel 1959 Berndt e Harty<sup>14</sup> svilupparono, a partire dai loro studi clinici, una classificazione delle lesioni osteocondrali in 4 stadi, basata sull'evidenza radiologica. Nel passato tale classificazione è stata usata diffusamente fino a quando nel 1986 Pritsh et al.<sup>69</sup> pubblicarono uno studio confrontando la classificazione di Berndt e Harty<sup>14</sup> con l'evidenza artroscopica dello stato della cartilagine a livello del sito di lesione. Con l'avvento della TC e della RMN sono state sviluppate nuove classificazioni.

Dipaola et al.<sup>29</sup> hanno modificato la classificazione in 4 stadi di Berndt e Harty<sup>14</sup>. Gli autori hanno evidenziato una compatibilità dei quadri artroscopici con quanto dimostrato alla RMN dimostrando che la RMN può rappresentare un'adeguata metodica di imaging per la stadiazione pre-operatoria delle lesioni osteocondrali della tibio-tarsica.

Nel 1989 Anderson<sup>4</sup> notò che la classificazione in 4 stadi non teneva conto del possibile sviluppo di una cisti subcondrale. Aggiunse quindi uno stadio 2b che descrive efficacemente tale condizione.

Loomer<sup>56</sup> preferì aggiungere un V stadio per descrivere il reperto di una cisti subcondrale

Anche Hepple et al.<sup>48</sup> rivalutarono le propria esperienza clinica alla luce delle scansioni RMN definendo una nuova classificazione, basata sulla RMN, che prende in considerazione sia la cisti subcondrale che il grado dell'edema a carico dell'osso circostante il sito di lesione.

Taranow et al.<sup>73</sup> in uno studio del 1999 hanno proposto un sistema di classificazione che si propone di valutare le lesioni osteocondrali sia dal punto di vista dell'estensione del coinvolgimento cartilagineo che da quello dell'interessamento osseo. La cartilagine può essere classificata come vitale ed intatta (grado A) o come non vitale (grado B) mentre l'interessamento osseo è diviso nei tradizionali 4 stadi.

Presso la sede dell'ICRS è stata infine presentata di recente una classificazione universale delle lesioni osteocondrali riportata di seguito.<sup>19</sup>

## ICRS

- Grado I : La superficie articolare presenta solchi e fessurazioni superficiali.
- Grado II : Presenza di erosioni profonde con conservazione dello strato basale.
- Grado III : Presenza di erosione profonda fino all'osso subcondrale che appare conservato.
- Grado IV : Erosione della cartilagine articolare a tutto spessore con interessamento dell'osso subcondrale.

Recentemente infine, volendo sottolineare l'importanza di una divisione tra lesioni acute e croniche e guidare ad un adeguato trattamento, Giannini et al hanno proposto una classificazione specifica e dettagliata delle lesioni osteocondrali della tibio tarsica<sup>38</sup>

## Giannini

- Lesione Acuta
  - Grado I : superficie articolare danneggiata con estensione minore di 1 cm<sup>2</sup>
  - Grado II : superficie articolare danneggiata con estensione maggiore di 1 cm<sup>2</sup>
- Lesione cronica:
  - Grado0: lesioni ossee cistiche di qualsiasi ampiezza con superficie articolare intatta
  - Grado I: lesioni di dimensioni inferiori ad 1.5 cm<sup>2</sup> con superficie articolare danneggiata
  - Grado II: lesioni di dimensioni maggiori o uguali a 1.5 cm<sup>2</sup> con superficie articolare danneggiata
  - Grado IIA : lesioni di dimensioni maggiori o uguali a 1.5 cm<sup>2</sup>, di profondità maggiore o uguale a 5 mm con superficie articolare danneggiata
  - Grado III :lesioni massive

# **TECNICHE DI RIPARAZIONE DELLE LESIONI OSTEOCONDRALE:**

## **STATO DELL'ARTE**

### **TRATTAMENTI CONSERVATIVI**

Il trattamento non chirurgico delle lesioni osteocondrali del dome talare consiste generalmente nell'immobilizzazione in gesso ed adeguata terapia riabilitativa, ma tale trattamento, nonostante la sua diffusione garantisce risultati poco soddisfacenti.<sup>14,33</sup>

Berndt e Harty<sup>14</sup>, nella loro casistica, riportano risultati modesti nel 75% dei pazienti trattati con tale metodica. Flick e Gould<sup>33</sup> hanno invece riportato 6 risultati modesti su otto pazienti trattati con trattamento non invasivo concludendo che una immobilizzazione in stivaletto gessate per 4-6 settimane con carico consentito per quanto concesso dal dolore è un presidio di immobilizzazione assolutamente insufficiente a garantire la guarigione della frattura transcondrale

Canale<sup>24</sup> riporta che le lesioni di grado I e II dovrebbero essere trattate in modo conservativo, le lesioni mediali di grado III dovrebbero essere trattate tramite immobilizzazione prima di procedere a qualsiasi intervento chirurgico mentre le lesioni laterali di grado III e le lesioni, in qualunque sede, di grado IV dovrebbero essere trattate chirurgicamente.

Bauer et al<sup>11</sup> riportano che il trattamento non chirurgico dovrebbe essere riservato a lesioni che causano lievi disturbi ed il cui aspetto non cambia negli anni.

Radiogrammi seriatim sono fondamentali durante il trattamento conservativo per consentire di evidenziare una eventuale progressione della lesione.

**DEBRIDEMENT, DRILLING, CONDROABRASIONE,  
MICROFRATTURE E CURETTAGE**

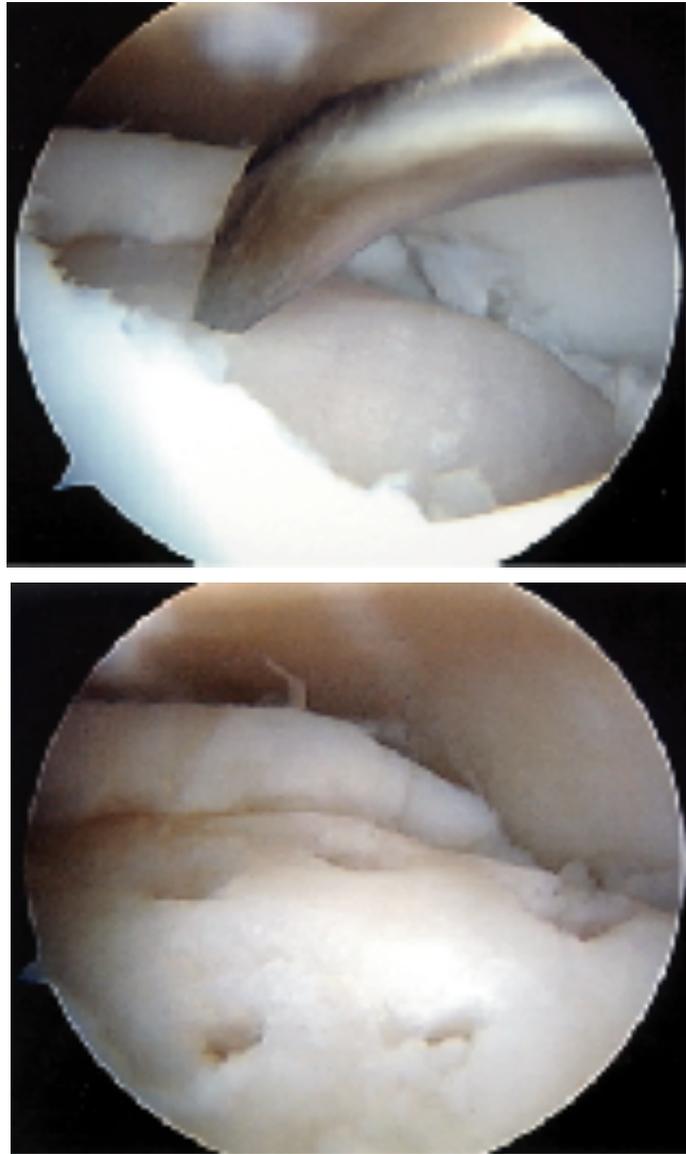


Fig 7 A-B Visione artroscopia di intervento di lesione osteocondrali trattata mediante microfratture

Nel 1996 Baker et al. <sup>8</sup>, hanno suggerito che la vitalità del frammento osteocondrale distaccato accertata tramite artroscopia determina il comportamento da tenersi nei confronti della lesione. Si può quindi procedere con un trattamento conservativo, con il drilling o con la rimozione del frammento distaccato. Se la cartilagine articolare appare di buona qualità o moderatamente più soffice rispetto alla circostante e c'è

stabilità del frammento distaccato si può procedere al drilling. Quando il processo degenerativo si dimostra più avanzato, è necessario procedere al curettage della lesione sia che il frammento sia stabile, sia che non lo sia..

Numerose metodiche sono indicate in letteratura per stimolare la riparazione della cartilagine articolare come il debridement, il drilling, la resezione dell'osso subcondrale sclerotico, la condroabrasione e la perforazione dell'osso subcondrale mediante microfratture<sup>49, 53</sup>.

Associando al debridement la penetrazione dell'osso subcondrale che comporta la rottura dei vasi sanguigni deputati alla nutrizione dell'osso subcondrale si ottiene la formazione di un tessuto riparativo di tipo fibrocartilagineo<sup>21,23,49</sup>. La tecnica delle perforazioni venne descritta da Pridie nel 1959<sup>59</sup>: l'osso subcondrale alla base della lesione viene perforato allo scopo di stimolare l'osso spongioso vascolarizzato sottostante e portare tessuto di rigenerazione in superficie. Elemento negativo di questa procedura è rappresentato dall'effetto necrotizzante della perforazione con motore.

Johnson nel 1986<sup>49</sup> integrando i concetti di Pridie introduceva la condroabrasione per via artroscopica, che consiste nella rimozione, con frese motorizzate, di uno strato superficiale di osso subcondrale eburnizzato (da 1 a 3 mm di spessore) con liberazione dei vasi intra-ossei e produzione di un essudato emorragico che attraverso la formazione di un panno di fibrina poteva portare alla formazione di un tessuto rigenerato fibrocartilagineo capace di colmare il difetto condrale.

La tecnica delle microfratture venne ideata nel 1992 da Steadman<sup>66</sup>, che ha introdotto l'utilizzo di punte coniche o pick con varie angolazioni che permettono con maggiore facilità di raggiungere artroscopicamente la sede della lesione. Anche in questo caso si induce la migrazione di cellule staminali contenute nel midollo osseo della spongiosa subcondrale provocando la formazione di un tessuto di riparazione fibrocartilagineo a livello del sito lesionato.

La tecnica prevede una pulizia della cartilagine residua del fondo della lesione fino alla esposizione dell'osso subcondrale: quindi con le punte vengono praticati 3 o 4 fori per cm<sup>2</sup> raggiungendo una profondità di 3-4 mm.

In uno studio di 22 pazienti trattati con rimozione artrotomica del frammento, curettage e drilling del letto di osso subcondrale sottostante il sito di lesione Flick et al<sup>33</sup>. Tale studio evidenzia una superiorità del trattamento chirurgico rispetto al trattamento conservativo.

Alexander and Lichtman<sup>2</sup> hanno ottenuto risultati ugualmente incoraggianti, dopo un lungo periodo di follow up, in 49 pazienti trattati chirurgicamente con tecnica artrotomica, perfino in quei casi in cui il trattamento chirurgico era volto alla correzione di lesioni croniche.

Angermann et al<sup>5</sup> riportano buoni risultati precoci in 20 pazienti trattati con rimozione del frammento mobile e drilling multipli; tuttavia tali risultati mostrano un deterioramento al follow up a lungo termine. Loomer et al<sup>56</sup> hanno trattato 58 pazienti con una dimensione media della lesione di 8x7x6 mm con il 42% di risultati eccellenti, il 32% di risultati buoni, il 24% discreti, e il 2% scarsi.

Negli ultimi 10 anni, con lo sviluppo delle tecniche artroscopiche, tutte queste metodiche si sono evolute rendendo inutile l'accesso artrotomico<sup>34,64,65,76</sup>. I risultati delle tecniche artroscopiche sono simili a quelli ottenuti mediante artrotomia essendo universalmente valutati come buoni o addirittura eccellenti, ma la minore morbilità per il paziente la più rapida ripresa funzionale rendono le tecniche artroscopiche preferibili a quelle artrotomiche<sup>34,53,54,62,63,64,72</sup>.

Kumai et al<sup>53</sup> hanno eseguito 18 interventi di drilling artroscopico; di questi 13 hanno dato buoni risultati clinici, mentre 5 hanno avuto un riscontro clinico solo discreto, tuttavia in tutti e 18 i casi è stato rilevato un miglioramento. È interessante notare come il risultato nei 12 interventi eseguiti in pazienti sotto i 30 anni sia stato notevolmente migliore rispetto a quello ottenuto in pazienti con 50 o più anni. Questi risultati rafforzano la convinzione che la riparazione della cartilagine sia correlata all'età.

In uno studio condotto su 9 pazienti, Frank et al<sup>34</sup> riportano risultati eccellenti per due lesioni osteocondrali acute trattate con rimozione dei corpi mobili, mentre in 7 pazienti con lesioni necrotiche di vecchia data il risultato è stato buono in sei casi e scarso nel rimanente.

La casistica personale della VI divisione degli IOR riguardante l'utilizzo delle microfratture per il trattamento delle lesioni osteocondrali della caviglia comprende 28 pazienti con una età media di 28 anni. La dimensione media del difetto era 1.4 cm<sup>2</sup> lo score medio pre-operatorio valutato mediante questionario AOFAS era 40.5 punti mentre lo score post-operatorio a 12, 24 e 36 mesi era rispettivamente di 90.5, 84.4 e 80.6. E' evidente il deterioramento dei risultati con il tempo.

Le metodiche artroscopiche sono meno invasive di qualsiasi altra tecnica per il trattamento delle lesioni osteocondrali e sembrano essere utili ed efficaci in pazienti giovani. Tuttavia una certa quota di complicazioni sono state riportate in letteratura come infezioni<sup>9,10,31</sup>, fistole sinoviali<sup>10</sup>, lesioni a carico di nervi,<sup>10,31,32</sup> vasi e cartilagine<sup>9</sup> e rottura di strumenti chirurgici in articolazione<sup>10</sup>.

Le tecniche artroscopiche sono divenute il trattamento di scelta nella maggior parte dei casi per la riparazione dei difetti osteocondrali in quanto rapidi, economici, ed in grado di consentire una veloce ripresa funzionale da parte del paziente senza tuttavia essere in grado di ricostruire la cartilagine articolare<sup>53</sup>.

Le artroscopie di controllo nei pazienti trattati con metodiche artroscopiche hanno confermato che il difetto osteocondrale è efficacemente colmato da tessuto fibrocartilagineo ben modellato e che dunque la continuità della superficie articolare è effettivamente ristabilita<sup>34,65</sup>. Nonostante la fibrocartilagine riparativa non raggiunga la cartilagine ialina natia in termini di qualità meccaniche, essa è in grado di sopportare i carichi e di distribuirli convenientemente a livello dell'intera superficie articolare<sup>37</sup>.

Una indicazione specifica per il drilling artroscopico è rappresentata da lesioni di piccole dimensioni, con lieve osteosclerosi del circostante osso talare e continuità della superficie articolare<sup>53,54</sup>.

Quando è presente erosione avanzata a livello della lesione, che il frammento sia stabile o meno, si pone l'indicazione per il curettage<sup>8,46,61</sup>. Il curettage può essere eventualmente combinato con le microrperforazioni dell'osso subcondrale con formazione di fibrocartilagine riparativa<sup>21,23,49</sup>.

Una tecnica artroscopica particolare è stata ideata da Conti and Taranow in 1996<sup>27</sup>. Tale tecnica può rivelarsi utile in caso di cartilagine vitale e intatta (grado A)<sup>73</sup> e prevede un drilling retrogrado dell'osso subcondrale, senza danneggiamento della cartilagine sovrastante, ed il riempimento del difetto con un innesto di osso poroso. In uno studio condotto su 16 casi trattati con tale tecnica è stato rilevato un aumento medio dello score AOFAS di 31.8 punti ad un follow up medio di 24 mesi con un punteggio medio di 82.6 punti (min 48- max 100)<sup>73</sup>.

Il meccanismo di riparazione comune è la formazione a livello della lesione, da parte dell'osso subcondrale, di un coagulo di fibrina ricco di cellule staminali. Il tessuto di riparazione che si ottiene è costituito da fibrocartilagine e non possiede le medesime caratteristiche meccaniche e biologiche della cartilagine ialina. Infatti le tecniche di stimolazione midollare praticate in lesioni di grandi dimensioni garantiscono risultati accettabili a breve termine in pazienti con non elevate richieste funzionali ma a lungo termine la fibrocartilagine neoformata, caratterizzata da elasticità e rigidità ridotte, manifesta scarsa resistenza all'usura e predisposizione al deterioramento nel tempo.

Per tale motivo queste tecniche attualmente sono indicate nel trattamento di lesioni di dimensioni inferiori a 1.5 cm<sup>2</sup>.<sup>38</sup>

## INNESTI OSTEOCONDRALE AUTOLOGHI

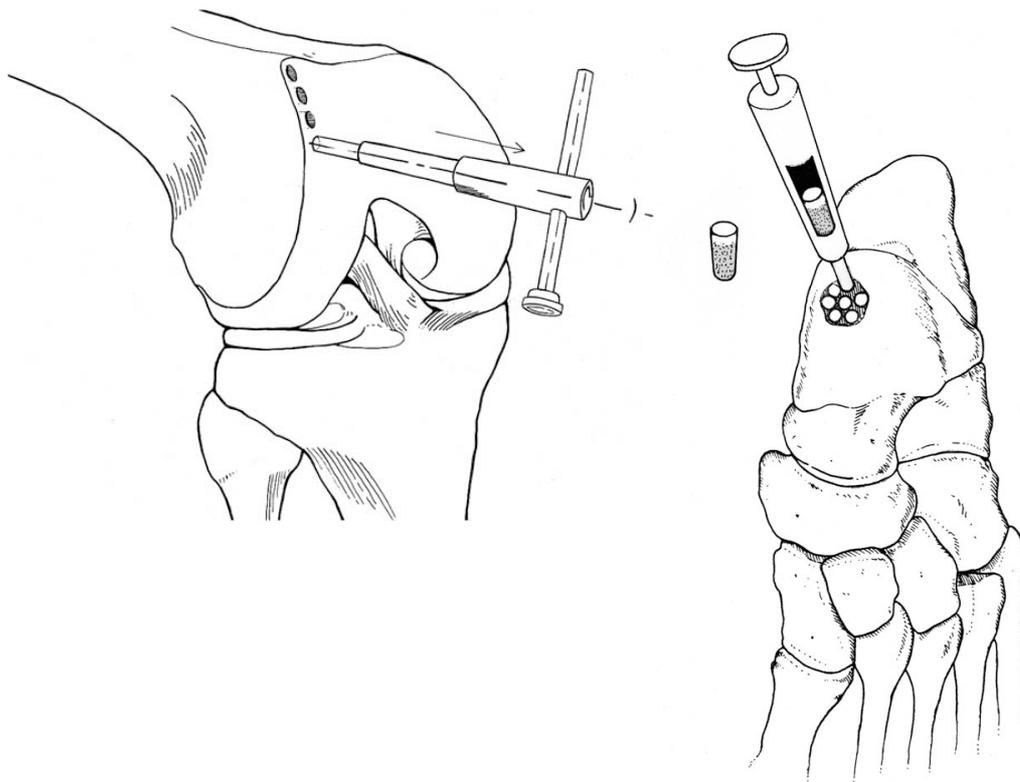


Fig 8 A-B Il prelievo di trapianti osteocondrali da zone non in carico del ginocchio ed il trapianto a ricostruire la superficie del dome astragalica (mosaicoplastica)

Nel 1985 Yamashita et al<sup>76</sup>, hanno riportato alcuni dei primi casi di innesto osteocondrali autologo con buoni risultati e con sopravvivenza della cartilagine articolare trapiantata. Nonostante siano stati riportati buoni risultati, Outerbridge et al<sup>62</sup> hanno descritto dolore a livello del sito donatore in 4 dei 18 pazienti trattati con un innesto autologo a livello del ginocchio. Tale metodica è dunque efficace solo in pazienti scrupolosamente selezionati a causa delle alterazioni che si vengono a creare a livello del sito donatore.

Greenspoon e Rosman<sup>43</sup> hanno valutato l'andamento a lungo termine dei risultati relative a 6 pazienti pediatriche affette da osteocondrite mediale del dome talare trattati con un innesto autogenico osseo, comparati con quelli di dieci pazienti trattati con rimozione del frammento e curettage. Il primo

gruppo, trattato con autograft, ha dimostrato, rispetto al secondo, una migliore escursione articolare e un minor dolore.

Draper et al<sup>30</sup> hanno eseguito uno studio comparativo sulla valutazione a lungo termine di due gruppi di pazienti, l'uno formato da pazienti trattati con innesto di osso autogeno, l'altro composto da pazienti trattati con curettage e drilling subcondrale. Tale studio ha mostrato risultati migliori nel gruppo di pazienti trattati con innesto autologo. Gli autori segnalano che il razionale dell'uso dell'innesto autologo è di garantire il riempimento del difetto, ristabilendo la capacità di carico della porzione di cartilagine lesionata ed evitando carichi eccessivi a livello delle altre zone del dome talare.

La metodica sovradescritta utilizza un innesto singolo di dimensioni notevoli per compensare l'intero difetto; è dunque da considerare troppo invasiva quando si voglia riparare difetti osteocondrali di medie dimensioni. Matsusue et al<sup>58</sup> hanno presentato nel 1993 una nuova metodica per il trattamento delle lesioni condrali del ginocchio mediante l'uso di piccoli innesti multipli.

I vantaggi di tale metodica sono essenzialmente una minore morbilità a livello del sito donatore, una miglior capacità di adattarsi al sito donatore rispetto ad un unico innesto di più ampie dimensioni e la più agevole fissazione dell'innesto ottenuta non con fili o viti ma grazie alla semplice pressione dell'innesto a livello del sito lesionato<sup>58</sup>.

La mosaicoplastica prevede il trapianto autologo di almeno un tassello osteocondrale cilindrico, prelevato a livello di una zona della superficie articolare del ginocchio non sottoposta a carico, nella sede del difetto osteocondrale opportunamente preparata. Tale tecnica può essere eseguita anche in artroscopia a livello del ginocchio nonostante sia impegnativa dal punto di vista tecnico. Ciò non è invece possibile a livello della tibio-tarsica a causa dell'esiguo spazio articolare.

Hangody et al<sup>45</sup> sono stati i primi a pubblicare i risultati ottenuti con il trattamento delle lesioni osteocondrali della tibio-tarsica tramite mosaicoplastica. 11 pazienti con lesioni di 10mm o maggiori sono stati trattati con tale tecnica e il risultato è stato eccellente in tutti e 11 i casi. A

livello del sito donatore, 6 pazienti non hanno manifestato limitazioni, 3 hanno riferito dolore occasionale, 1 ha riferito dolore durante l'attività mentre 1 ha riferito dolore with activity on extension lag of 10°. Tre pazienti sono stati valutati con una artroscopia di controllo ed in un caso è stata eseguita una biopsia ed un esame istologico del tessuto prelevato. Le tre artroscopie di controllo a 8, 14 e 26 mesi dall'intervento hanno dimostrato una notevole congruenza tra le superfici articolari ed un colore ed una consistenza dell'innesto pari a quelli della cartilagine ialina. Le interfacce tra gli innesti e le pareti del difetto colmato apparivano piene di fibrocartilagine. I frammenti biopsiati sono stati esaminati dal punto di vista istologico. I campioni hanno dimostrato la sopravvivenza della cartilagine ialina dell'innesto e la presenza di fibrocartilagine a livello delle interfacce.

Assenmacher et al<sup>7</sup> hanno operato 9 pazienti di mosaicoplastica con tecnica artroscopica; il punteggio AOFAS medio post-operatorio era di 80 (eccellente) e non si è verificata alcuna complicazione a carico dei 9 pazienti.

Recentemente, in uno studio su 34 pazienti con un follow up tra I 2 e I 7 anni, Hangody et al<sup>47</sup> hanno confermato la validità della mosaicoplastica ottenendo risultati eccellenti nel 94% dei pazienti e non rilevando alcun caso di morbilità a livello del sito donatore. Anche in questo studio sono state effettuate artroscopie di controllo che hanno dimostrato una normale congruenza delle superfici cartilaginee. I campioni biopsiati colorati hanno dimostrato la presenza di collagene di tipo II ed una normale espressione dei proteoglicani. In tre casi in cui è stata eseguita una artroscopia di controllo a livello del sito di prelievo (ginocchio) è stata dimostrata la presenza di fibrocartilagine riparativa in sede del difetto provocato dal prelievo e l'assenza di cambiamenti degenerativi a questo livello.

Recentemente Sammarco et al<sup>70</sup> hanno ideato una nuova tecnica per ottenere l'innesto osteocartilagineo direttamente dal dome talare interessato dalla lesione da riparare.

Questa tecnica richiede la mobilizzazione di un blocco osseo da trasportare prelevato dal plafond tibiale anteriore. L'innesto è prelevato dalla porzione

anteriore della faccetta articolare talare ipsilaterale. Sono stati operati con tale tecnica 12 pazienti con un miglioramento statisticamente significativo dello score AOFAS da 64.4 nel pre-operatorio a 90.8 nel post-operatorio e senza che si verificassero complicazione quali perdita di integrità del dome talare anteriore, collasso dell'osso talare o mancata unione del blocco di osso tibiale. Con tale metodica però la dimensione dell'innesto prelevato non può superare gli 8 mm di larghezza e dunque tale metodica può essere usata solo per piccole lesioni.

Alcuni problemi associate agli innesti osteocondrali autologhi sono la disponibilità di innesti è il numero limitato di siti donatori che impediscono il trattamento di lesioni di grandi dimensioni. Inoltre, la dimensione e la profondità dei difetti osteocondrali rappresenta una sfida per il chirurgo che si trova a dover far combaciare innesti osteocondrali autologhi cilindrici e difetti di forma irregolare. Gli spazi morti che si creano tra gli innesti cilindrici e le pareti irregolari del difetto sono lasciati guarire spontaneamente come fibrocartilagine. L'integrazione della cartilagine jalina del sito donatore con quella del ricevente può essere difficoltosa a causa delle possibili diversità in termini di proprietà meccaniche e di spessore della cartilagine del sito donatore rispetto a quella del sito ricevente<sup>47,56</sup>.

In particolare il danno creato a livello del sito donatore è un significativo svantaggio della metodica che non appare possibile superare.

Uno studio di confronto tra le tecniche, condotto da Hangody<sup>45</sup>, ha dimostrato che i risultati delle procedure di stimolazione midollare si deteriorano nel corso del tempo, con miglioramenti che vanno dal 48 al 62% mentre i risultati della mosaicoplastica si stabilizzano a 5 anni tra l'86 e il 90% dei casi.

Nel complesso è stato dimostrato che il trapianto di innesti osteocondrali autologhi è una tecnica efficace per sostituire aree limitate di cartilagine danneggiata. I fattori che possono compromettere i risultati comprendono la morbilità del sito donatore, gli effetti della incongruenza dell'articolazione sulla superficie opposta al sito donatore, il danno dei condrociti dei margini articolari dei siti donatore e ricevente durante la preparazione e l'impianto, e il collasso o il cedimento dell'innesto nel corso

del tempo. Inoltre una morfologia alterata della superficie dopo l'impianto può compromettere i risultati e influenzare negativamente la superficie articolare opposta a quella del sito ricevente.

### TRAPIANTO OSTEOCONDRALE OMOLOGO (ALLOGRAFT)

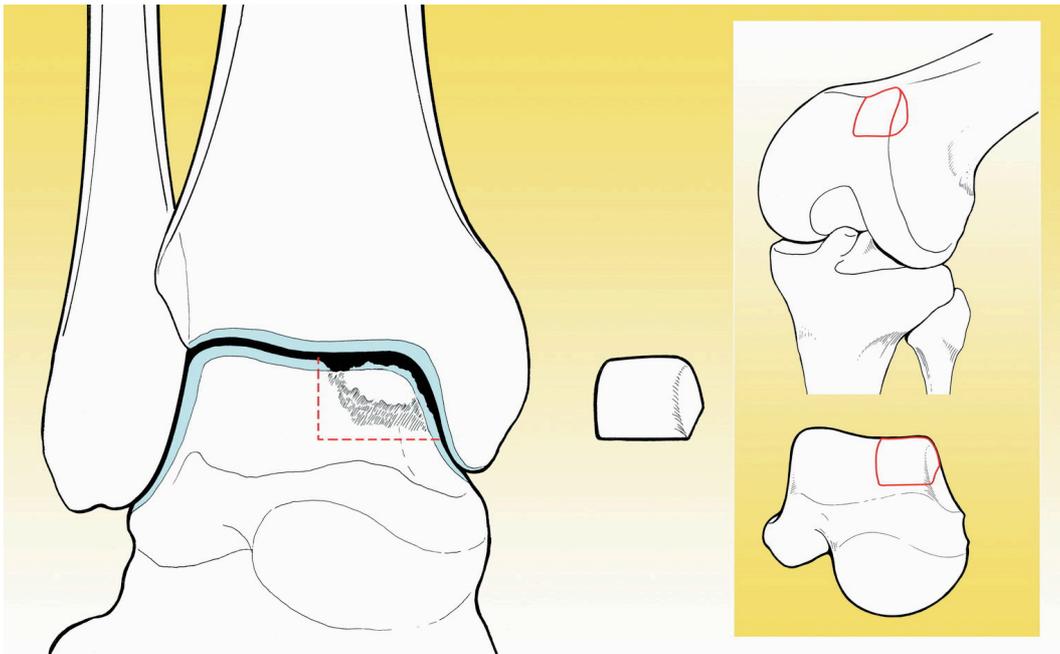


Fig 9. Lesione osteocondrali massiva con sovvertimento dell'anatomia articolare trattata con trapianto osteocondrali omologo da astragalo di donatore o autologo da sede non in carico del ginocchio

L'uso degli allograft osteocondrali è stato introdotto inizialmente nell'ambito della chirurgia per i tumori maligni delle ossa per il salvataggio degli arti.<sup>9</sup> Tuttavia la popolarità dell'uso degli allograft si è significativamente estesa. Grazie alla loro grande disponibilità e poiché possono essere preparati di ogni dimensione, gli allograft sono stati usati frequentemente per la riparazione di grandi difetti osteocondrali a livello del ginocchio<sup>12</sup>, e ultimamente si è allargato il loro campo di applicazione anche alla tibio-tarsica.

Tra il 1980 ed il 1996, 9 pazienti furono trattati da Gross et al<sup>44</sup> usando un trapianto osteocondrale fresco. Otto casi erano affetti da osteocondrite dissecante (4 in seguito ad un trauma precedente). Un caso era conseguente ad una frattura aperta dell'astragalo dovuta ad un incidente stradale. Di

questi 9 trapianti, 6 sono sopravvissuti con follow-up medio di 11 anni (range 4-19). In 3 casi è stata necessaria un'artrodesi, non dovuta a degenerazione artrosica dell'articolazione, ma a riassorbimento e frammentazione del trapianto.

L'uso degli allograft freschi o congelati è indicato per la riparazione di ampi difetti osteocondrali dove la ricostituzione dell'anatomia natia della superficie articolare sia difficoltosa con l'uso di tessuti autologhi, o nei pazienti giovani ed attivi colpiti da osteoartrosi post-traumatica.<sup>25,33</sup> Nonostante la procedura sia estremamente impegnativa dal punto di vista tecnico, con complicanze intra-operatorie e post-operatorie tra cui fratture malleolari mediali e laterali e frammentazione o mancato attecchimento dell'innesto, la tecnica sembra essere efficace nel perseguire una ricostruzione biologica dell'articolazione e costituendo una valida alternativa all'artroplastica di caviglia<sup>16</sup>.

Gli allograft osteocondrali hanno il vantaggio di ricostruire la superficie articolare senza tuttavia necessitare di un sito donatore azzerando così le complicanze che da esso dipendono. Inoltre l'uso di un unico innesto massivo diminuisce la crescita di fibrocartilagine come avviene con la mosaicoplastica a livello delle interfacce<sup>44</sup>.

L'utilizzo di allograft freschi o congelati è relativamente limitata dalla loro immunogenicità che impone l'utilizzo di superfici osteocondrali relativamente sottili (1 cm).<sup>25</sup> Il materiale fresco tuttavia ha un notevole vantaggio rispetto a quello congelato per ciò che concerne la vitalità dei condrociti che può essere mantenuta<sup>6</sup>.

Recentemente una tecnica chirurgica di trapianto di entrambe le superfici articolari della caviglia venne messa a punto da Kim et al.<sup>50</sup>, utilizzando le sole superfici articolari e un sottile strato osseo per favorire al massimo l'osteointegrazione del trapianto (trapianti a conchiglia). L'uso del trapianto di entrambe le superfici articolari di caviglia sta assumendo sempre maggiore popolarità nell'ambito del trattamento dell'artrosi severa di tibiotarsica con un relativamente ampio numero di studi dedicati<sup>41,50</sup>.

## IL TRAPIANTO DI CONDROCITI AUTOLOGHI

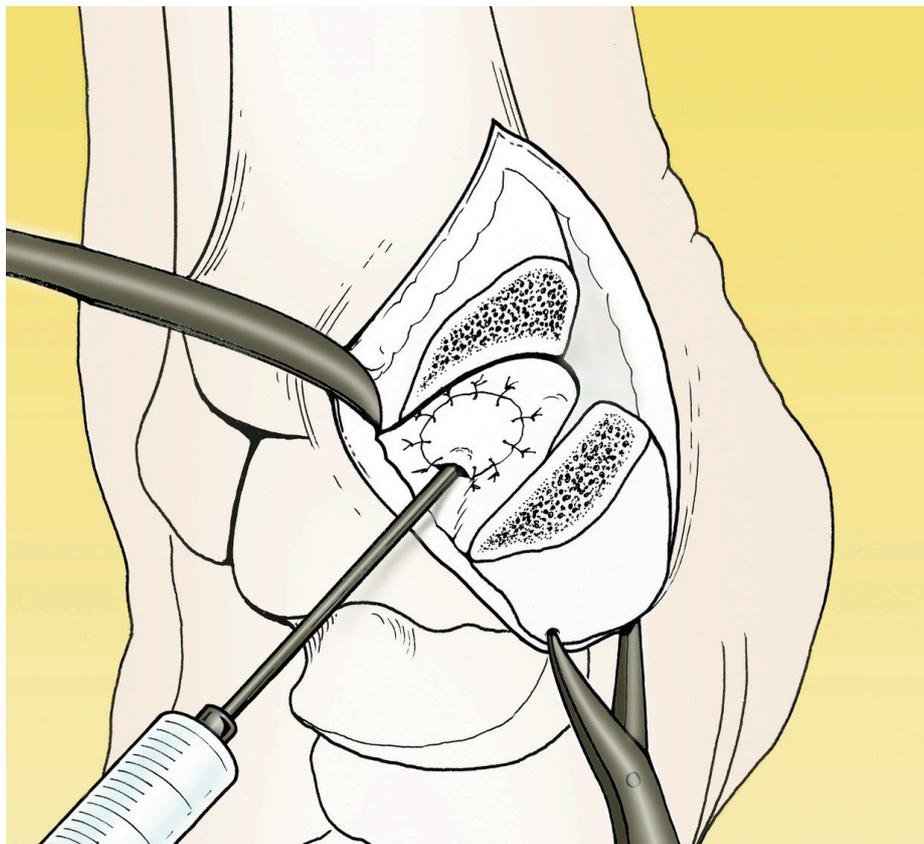


Fig 10 Trapianto di condrociti autologhi a cielo aperto

Tale tecnica è stata sviluppata in origine a partire dagli esperimenti sulle lesioni focali osteocondrali dei conigli da Grande et al<sup>42</sup>. Essi dimostrarono che nei difetti in cui era stato effettuato il trapianto era stata ricostruita una significativa porzione di cartilagine (82%) mentre ciò non era accaduto nel gruppo di controllo in cui non era stato eseguito il trapianto(18%). Questa metodica fu studiata anche da Breinan et al<sup>17</sup> che compararono tre gruppi. In uno i condrociti autologhi coltivati erano impiantati nella sede della lesione sotto un lembo di periostio. Nel secondo era stato suturato sul difetto un lembo periostale ma non erano stati inseriti i condrociti. Nel terzo infine il difetto era stato lasciato vuoto. Gli autori notarono una differenza significativa nei tre gruppi a 18 e 24 mesi di follow up.

La svolta per nell'applicazione del trapianto di condrociti autologhi nel ginocchio umano fu rappresentata dai dati riportati da Brittberg et al<sup>18</sup>.

Ventitrè pazienti tra i 14 e i 48 anni furono operati con trapianto di condrociti autologhi. Condrociti vitali, ottenuti da un'area dello stesso ginocchio affetto da lesione ma non sottoposta a carico, furono isolati e coltivati in laboratorio per 14 o 21 giorni. Il difetto fu coperto da un patch periostale suturato e i condrociti coltivati furono iniettati nel difetto. A 2 anni di distanza 14 dei 16 pazienti operati con tale metodica per lesioni a carico dei condili femorali hanno riportato risultati buoni o eccellenti. Due pazienti hanno richiesto una seconda operazione per un danno centrale da usura del trapianto con blocco del ginocchio e dolore. Ad una media di 36 mesi dal trapianto, i risultati erano eccellenti o buoni in 2 dei 7 pazienti operati di trapianto a livello della cartilagine patellare, discreti in 3 e scarsi in 2, confermando la tesi di Outerbridge<sup>62</sup>. In 2 pazienti si evidenziò una severa condromalacia che fu causa di un nuovo intervento chirurgico. Le biopsie hanno dimostrato che 11 dei 15 trapianti condiloidei e uno dei sette trapianti patellari avevano l'apparenza di cartilagine ialina<sup>18</sup>.

Recentemente, in uno studio con follow up da 2 a 9 anni, Peterson et al<sup>68</sup> hanno presentato i buoni risultati ottenuti con questa tecnica per la riparazione delle lesioni osteocondrali del ginocchio sia dal punto di vista clinico che istologico, dimostrando inoltre una diretta correlazione tra la ricostruzione di tessuto ialino e risultati buoni o addirittura eccellenti.

Sulla scia degli studi di Brittberg<sup>18</sup> sul ginocchio, Giannini et al<sup>37</sup> per primi hanno adeguato la metodica del trapianto di condrociti autologhi alla cavglia e riportato i risultati dimostrando la formazione di cartilagine ialina rigenerata a livello del dome talare interessato dalla lesione.

In tutti i pazienti è stata eseguita una valutazione istologica della cartilagine rigenerata. Dal punto di vista clinico i pazienti non hanno presentato alcuna complicazione riguardante il trapianto di condrociti o correlata alla tecnica chirurgica.

Alla fine del trattamento tutti i pazienti si sono dichiarati soddisfatti del risultato raggiunto. Dal punto di vista soggettivo tutti hanno riferito la scomparsa del dolore. Dal punto di vista radiografico a 3 mesi dall'intervento si dimostrava l'unione dell'osteotomia eseguita per visualizzare lo spazio articolare in cui effettuare il trapianto di condrociti. In tutti i casi le artroscopia di controllo hanno rilevato uno strato

cartilagineo sovrastante l'area dell'innesto; la consistenza di tale strato appariva alla palpazione più morbida di quella della circostante cartilagine sana.

La valutazione istologica della cartilagine rigenerata ha dimostrato la formazione di cartilagine ialina in tutti i casi trattati con tale metodica.

L'immunoistochimica sul pezzo biopsiato ha dimostrato la positività alla colorazione per il collagene di tipo II. In due dei casi valutati l'analisi istologica ha dimostrato un numero di cellule della linea condrocitaria maggiore nel frammento trapiantato che in quello sano. Tutti i pezzi sono stati inoltre testati con la reazione all'Alcian blue dimostrando così l'espressione dei proteoglicani, nel frammento trapiantato paragonabile a quella della cartilagine sana.

Il trapianto di condrociti autologhi non è limitato dalle dimensioni del sito donatore o dalla morbilità a livello di tale sito; questo perché la tecnica prevede il prelievo di una porzione di cartilagine estremamente piccola. Inoltre il lembo periostale può essere modellato perfettamente sulle dimensioni non lasciando alcuno spazio morto.

Tuttavia tale metodica contempla una chirurgia in due tempi: il primo necessario al prelievo del frammento contenente condrociti vitali che verranno poi espansi in laboratorio, il secondo per il trapianto dei condrociti espansi. Con le prime tecniche artrotomiche era inoltre da prevedere un terzo tempo chirurgico per la rimozione dei mezzi di sintesi e per una eventuale toilette chirurgica della superficie articolare.

# **INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI AL TRAPIANTO DI CONDROCITI AUTOLOGHI**

## **Indicazioni:**

- Presenza di lesioni ostocondrali croniche focali del dome talare di tipo II o IIA della classificazione di Giannini<sup>38</sup>
- Dimensioni della lesione < 1,5 cm<sup>2</sup> in caso di fallimento di precedenti strategie chirurgiche
- Età dei pazienti < 50 anni

## **Controindicazioni:**

- Presenza di artrosi o lesioni a specchio
- Maleallineamento assiale o instabilità legamentosa (se presenti devono essere corrette precedentemente)
- Artrite settica
- Patologia reumatica

## **MATERIALI E METODI**

46 pazienti con un'età media di 31.4 anni (20-47) sono stati operati di TCA tra giugno 2001 e marzo 2004. Tutti i pazienti presentavano lesioni post-traumatiche del dome talare di tipo II - IIA. Nel 76.1% dei casi la lesione era localizzata medialmente; nel 15.2% era laterale; nel 8.7% bilaterale. La dimensione media delle lesioni era 1.6 cm<sup>2</sup> (0.5-2.5 cm<sup>2</sup>).

Tre pazienti avevano avuto una frattura della caviglia. Sedici pazienti erano già stati operati per trattare la lesione osteocondrale: 7 di microfratture, 5 di debridement artroscopico, 2 di condrectomia, 1 di drilling, 1 di mosaicoplastica, 1 di ricostruzione legamentoso laterale.

Sette pazienti hanno ricevuto trattamenti chirurgici associati: 6 trattati con osteofitectomie ed 1 con osteotomia de primo metatarso.

In cinque casi in cui la lesione si presentava più profonda di 5 mm (IIA), il difetto è stato preventivamente riempito con osso spongioso autologo prelevato dalla metafisi della tibia prossimale durante il secondo tempo chirurgico.

## **VALUTAZIONE PRE OPERATORIA**

Per la valutazione pre-operatoria dei pazienti sono state prese in considerazione la storia clinica del paziente, un esame clinico della caviglia affetta dalla lesione osteocondrale ed un completo esame radiografico. Per quel che concerne la storia clinica del paziente sono stati indagati il meccanismo traumatico responsabile della lesione ed eventuali trattamenti chirurgici precedenti. Per l'esame clinico della caviglia ci si è avvalsi dello score dell'American Foot and Ankle Society (AOFAS). L'analisi radiografica pre-operatoria, invece, ha incluso un esame radiografico standard in due proiezioni, anteroposteriore e laterale sotto carico, ed inoltre un esame RMN della caviglia lesionata.

I pazienti sono stati rivalutati clinicamente nel post-operatorio mediante scheda AOFAS a 12 e 24 mesi dall'intervento. Il maggior follow-up possibile è compreso tra 24 e 60 mesi. I risultati sono stati poi valutati come segue: eccellente (90-100); buono (89-80); discreto (60-69); scarso (<60).

Ad un intervallo medio di 18 mesi (15-22), i primi tre pazienti sono stati sottoposti ad una artroscopia di controllo con prelievo di cartilagine dall'impianto per seguire esami istologici.

I campioni per l'analisi istologica sono stati fissati in formalina all'10%, lavati e decalcificati. I campioni sono stati dunque deidratati tramite una serie di alcoli e inclusi in paraffina. Sezioni di quattro micrometri di spessore sono state ottenute dai campioni cartilaginei e conservate a temperatura ambiente fino alle analisi. Le sezioni sono state poi colorate con fast green in acqua distillata allo 0.001% per tre minuti a temperatura ambiente. Sono state poi velocemente immerse in una soluzione all'1% di acido acetico e colorate con safranina O all'1% per cinque minuti a temperatura ambiente. Infine le sezioni sono state controcolorate con ematossilina.

Le sezioni sono state colorate con Alcian blue 8GX in acido acetico glaciale (pH 2.5) per trenta minuti a temperatura ambiente, lavate in acqua distillata. Per la colorazione immunoistochimica tipica per il collagene di tipo I e II, le sezioni di paraffina sono state deparaffinate e reidratate. Per smascherare gli epitopi, le sezioni sono state trattate con ialuronidasi allo 0.1% in una soluzione tampone di fosfato a 37 gradi, per 5 minuti e quindi incubate a temperatura ambiente per trenta minuti in una soluzione tampone di fosfato contenente il 5% di siero di coniglio per prevenire l'instaurarsi di legami non specifici. Le sezioni sono state incubate insieme ad anticorpi primari diretti contro il collagene di tipo I o II diluiti 1:20 in una soluzione salina tampone 0.04M tris contenente lo 0.1% di Triton X-100 per un'ora a temperatura ambiente. Le sezioni sono state lavate tre volte con soluzione salina tampone Tris 0.04M e successivamente incubate con immunoglobuline di capra anti-topo e anti-coniglio marcate con molecole di destarno-fosfatasi alcalina a temperatura ambiente per trenta minuti. Dopo tre lavaggi con soluzione tampone Tris, la reazione è stata completata con l'ausilio di un kit alla fucsina. Sono stati eseguiti controlli negativi omettendo l'inserimento degli anticorpi primari.

## **ANALISI STATISTICA**

Tutti i dati continui sono stati espressi in termini di media e di deviazione standard dalla media. Il test di Mann Whitney estrapolato dal Metodo Montecarlo per i piccoli campioni, è stato eseguito per testare le ipotesi relative alle differenze fra singoli sottogruppi distinti. La correlazione di Pearson è stata eseguita per valutare le relazioni tra variabili continue. Per tutti i test eseguiti un  $p < 0.05$  è stato considerato significativo. L'Analisi Statistica è stata formulata grazie all'uso di "Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software versione 14.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)"

## EVOLUZIONE DELLA TECNICA CHIRURGICA DI TRAPIANTO DI CONDROCITI AUTOLOGHI

La tecnica originale proposta dagli Autori <sup>54</sup> si articolava in due tempi chirurgici e prevedeva una preliminare artroscopia di ginocchio per il prelievo dei condrociti da zone non sottoposte a carico del ginocchio ipsilaterale alla lesione. Il prelievo dal ginocchio è stato eseguito nei primi 14 casi da noi trattati (9 operati a cielo aperto, e 5 mediante tecnica artroscopia)

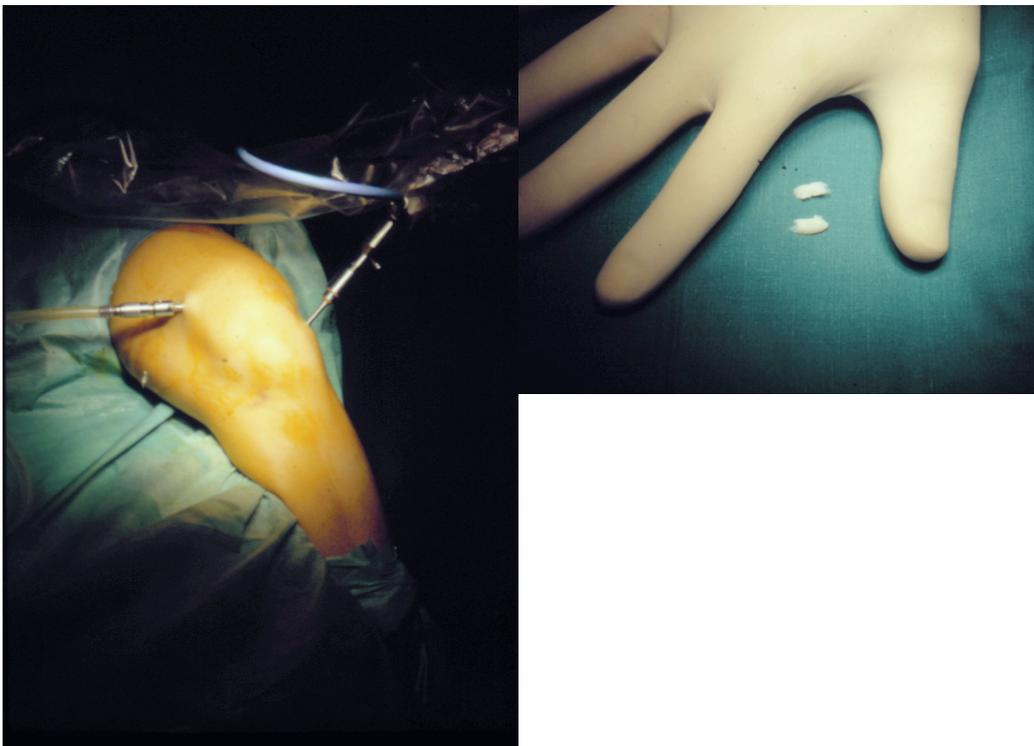


Fig 11 Il prelievo di cartilagine articolare per coltura eseguito in artroscopia dal ginocchio omolaterale

In tutti i casi successivi la cartilagine era prelevata direttamente dalla caviglia che presentava il danno focale, in un primo tempo artroscopico, che permetteva anche la diretta valutazione ed una accurata misurazione della lesione osteocondrali. Uno studio da noi pubblicato nel 2005 <sup>39</sup> ha dimostrato come la cartilagine prelevata in tal modo sia vitale e sfruttabile per il trapianto.

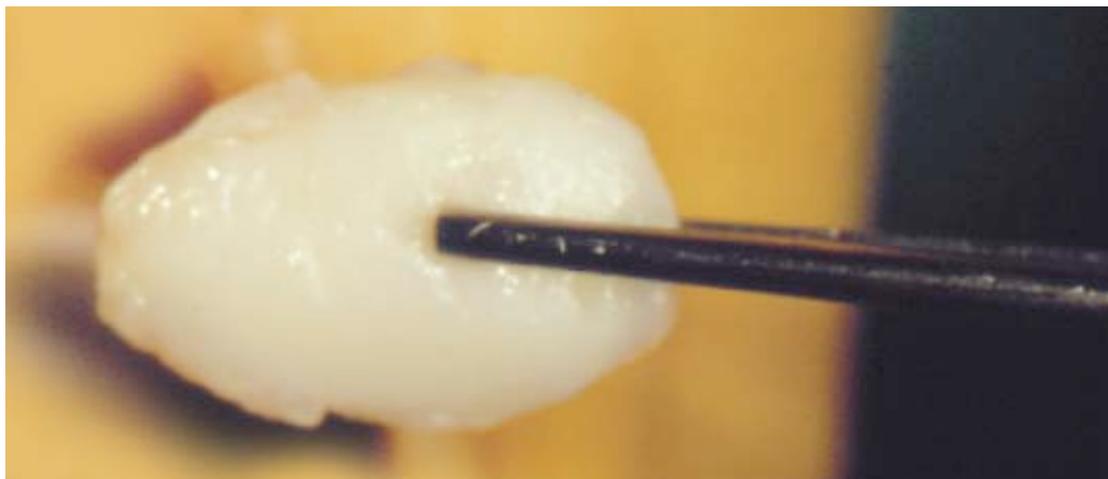


Fig 12. Frammento osteocondrali prelevato in artroscopia dalla tibio tarsica affetta ed utilizzato per coltura cellulare

I condrociti venivano successivamente espansi in laboratorio e resi disponibili in mezzo liquido; dopo 30 giorni era possibile eseguire il trapianto. Il secondo tempo chirurgico prevedeva un accesso chirurgico artrotomico alla cavaglia con osteotomia malleolare mediale o laterale a seconda della sede del difetto osteocondrale. La lesione veniva poi bonificata fino al tessuto osseo vitale ed al raggiungimento di una lesione dai margini netti. A questo punto si procedeva alla fissazione del lembo periostale al di sopra del difetto condrale. Il lembo periostale usato per sigillare il difetto condrale venne prelevato dalla tibia prossimale nei primi 4 casi, e nei rimanenti 5 dalla tibia distale tramite un'estensione dell'accesso chirurgico alla cavaglia. Il patch periostale veniva suturato con filo Vicryl® 6-0 (Polyglactin 910) e sigillato mediante colla di fibrina Tissucol®. I condrociti su mezzo liquido venivano quindi iniettati nella tasca formata dal periostio attraverso un foro lasciato deliberatamente aperto. A iniezione avvenuta anche il foro veniva suturato e sigillato con colla di fibrina.

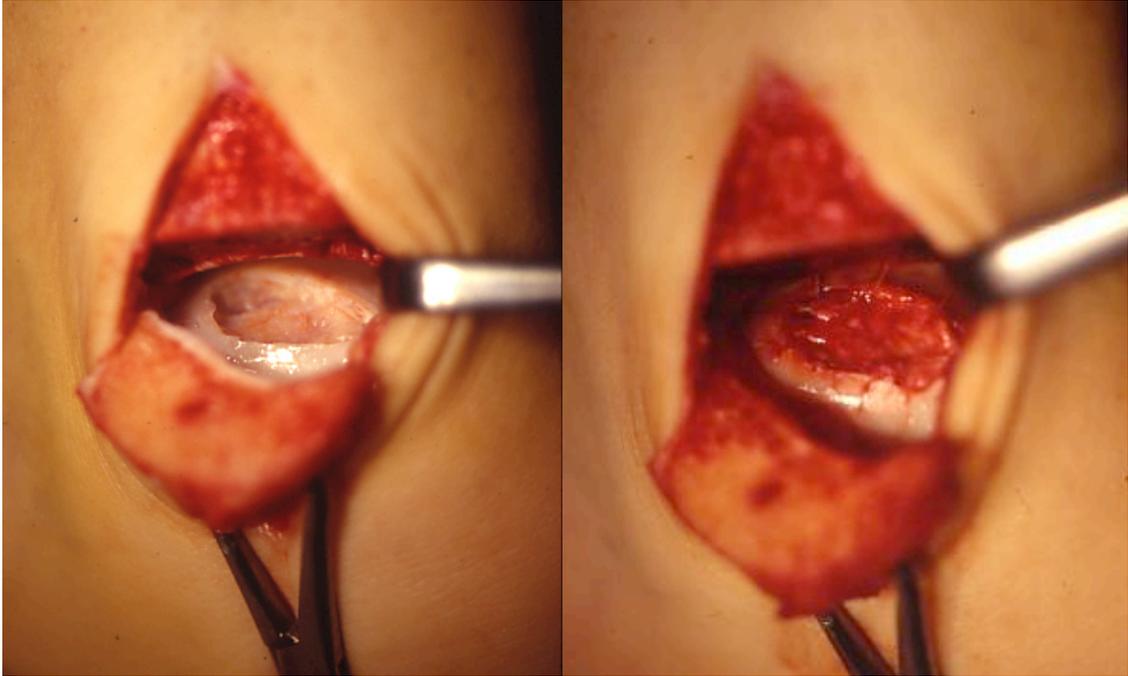


Fig 13 A-B. Lesione osteocondrali trattata a cielo aperto mediante trapianto di condrociti autologhi. A: campo chirurgico che dimostra la lesione osteocondrali. B: riparazione della lesione osteocondrali con lembo di periostio suturato alla cartilagine circostante e condrociti in fase liquida inseriti all'interno della tasca periostale.

Ad un anno di distanza veniva poi eseguita la rimozione dei mezzi di sintesi applicati nel secondo tempo chirurgico e nello stesso tempo veniva eseguita un' artroscopia di controllo per valutare la cartilagine neoformata. Il recente sviluppo di uno scaffold biodegradabile per il supporto e la proliferazione dei condrociti basato sull'estere benzilico dell'acido ialuronico (Hyalograft C)<sup>20,57</sup> prodotto dalla Fidia Advanced Biopolymers Laboratories (Albano Terme, Italia), ha rivoluzionato l'approccio al TCA; la consistenza solida di questo scaffold e la sua intrinseca adesività infatti hanno reso possibile il suo impianto per via artroscopica, senza la necessità di usare il lembo periostale e l'accesso artrotomico<sup>38</sup>

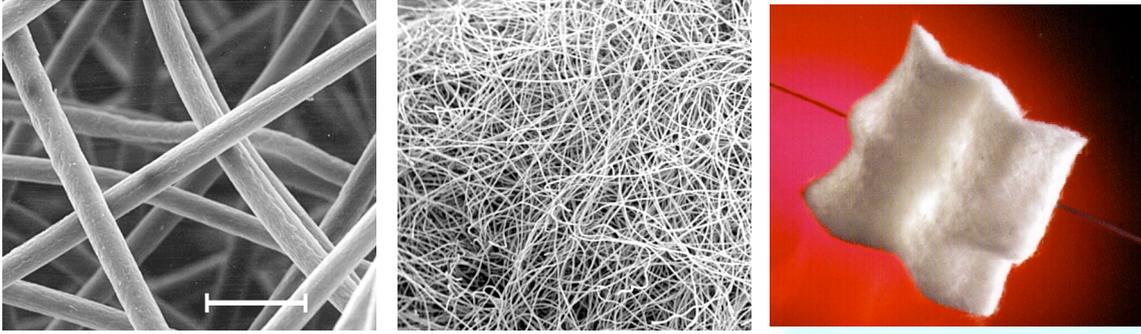


Fig 14 Matrice Hyaff 3 D. Diametro delle fibre 10-15 micron

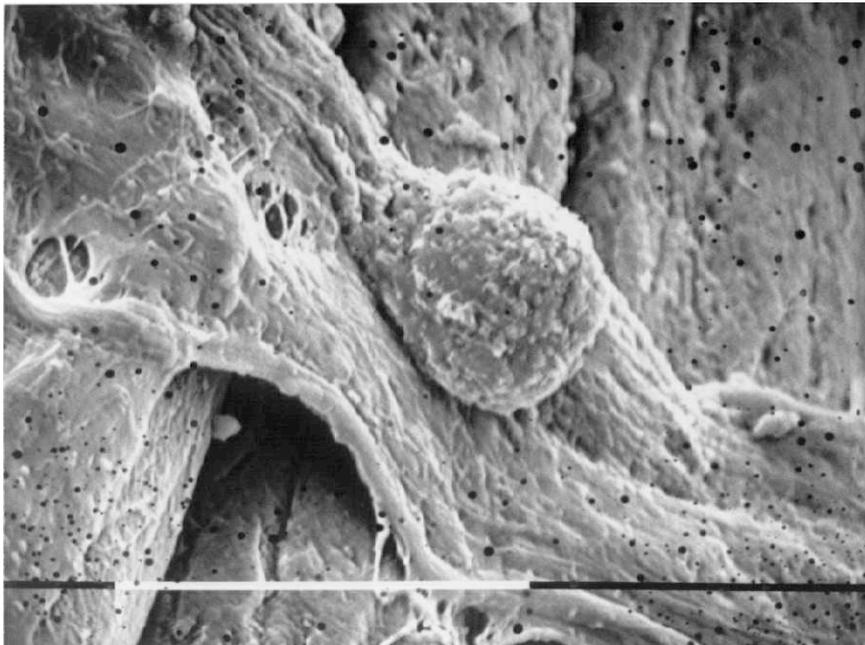


Fig 15 Cellula condrocitaria adagiata sulle fibre di Hyaff 3 D

Nei primi tre casi eseguiti con l'ausilio della matrice Hyaff 3D, si è eseguita una pulizia artroscopica della lesione con definizione dei margini e la matrice è stata poi posizionata sulla lesione sotto il diretto controllo visivo tramite un mini ampliamento dell'accesso artroscopico più prossimo alla lesione. Nei casi successivi la procedura è stata eseguita interamente in artroscopia, pertanto, data la ristrettezza dello spazio di lavoro all'interno della tibio tarsica è stato necessario sviluppare uno strumentario dedicato al posizionamento della matrice anche nelle lesioni più posteriori.

## TECNICA CHIRURGICA ARTROSCOPICA

Sono previsti due tempi chirurgici; in entrambi il paziente è in decubito supino, in anestesia generale o periferica, con laccio pneumatico alla radice dell'arto.

Nel primo tempo chirurgico si eseguono due accessi artroscopici standard, anteromediale e anterolaterale. La lesione viene repertata e valutata: nel caso in cui essa sia sita posteriormente nel dome astragalico, la si può esporre con un movimento di massima flessione plantare o con l'ausilio di un distrattore. Viene accertata la correttezza dell'indicazione chirurgica: vengono esaminate lo stato della circostante cartilagine e dell'osso sottostante la lesione; viene infine esaminata la cartilagine della superficie condrale opposta. La lesione viene accuratamente bonificata fino a raggiungere un letto osseo sano. Nel caso si reperi un frammento osteocondrale libero esso va rimosso e la cartilagine utilizzata per la coltura dei condrociti essendo stato dimostrato che esso fornisce cellule vitali adeguate per il trapianto<sup>39</sup>



Fig 16 Rimozione del frammento osteocondrale dalla caviglia

In assenza di tale frammento una piccola porzione di cartilagine viene ottenuta dal margine della lesione ed utilizzata per la coltura. Si esegue poi la sutura degli accessi con filo riassorbibile 3-0. Il decorso post-operatorio prevede bendaggio elastico, mobilizzazione passiva precoce (MPC) e carico secondo tolleranza.

I condrociti prelevati nel primo tempo operatorio sono espansi in laboratorio per 3 settimane, seminati sullo scaffold per una ulteriore settimana per aderire, proliferare e depositare matrice extracellulare sul biomateriale.

Per l'impianto artroscopico del patch così ottenuto gli Autori hanno progettato uno specifico strumentario (CITIEFFE Calderaia di Reno, Bologna, Italia)(Fig. 17). Tale strumentario è composto da un palpatore millimetrato per la valutazione delle dimensioni della lesione, da una cannula di acciaio inossidabile di 8 mm di diametro e 111 mm di lunghezza con una finestrella su di un lato per controllare la progressione del patch, da un trocar che ha la funzione di far scivolare la cannula fino al sito di lesione, da un posizionatore specificatamente progettato che scorrendo all'interno della cannula permette di sistemare lo scaffold direttamente sul difetto osteocondrale. Completano lo strumentario un palpatore piatto che consente di perfezionare l'adesione dello scaffold al difetto e una serie di sizers millimetrati per sagomare lo scaffold inviato dal laboratorio a seconda delle dimensioni della lesione.

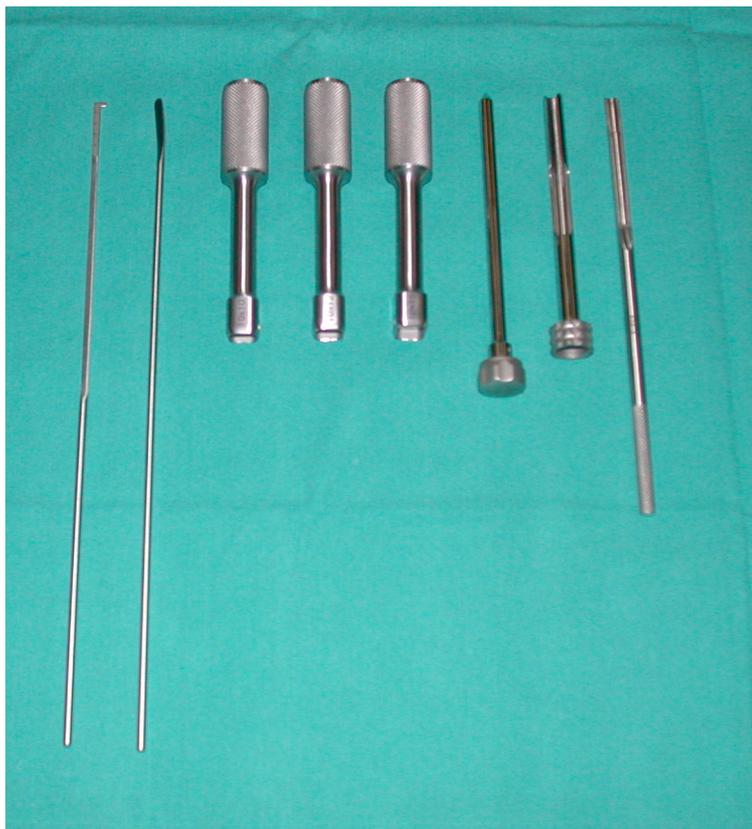


Fig 17 Strumentario per trapianto di condrociti

Gli accessi artroscopici sono, come nel primo tempo chirurgico, anterolaterale ed anteromediale. La lesione viene repertata e ne vengono determinate la dimensioni per mezzo di un palpatore millimetrato (fig. 18).

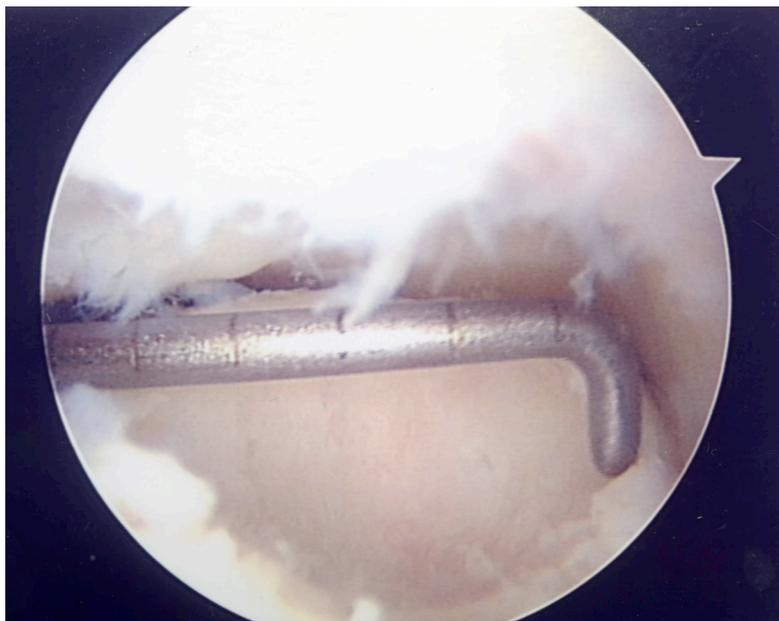


Fig 18. determinazione delle dimensioni della lesione mediante palpatore millimetrato

Dal materiale ottenuto dal laboratorio viene ritagliato un patch di misure corrispondenti alla lesione da riempire, per mezzo degli appositi sizers (fig. 19).

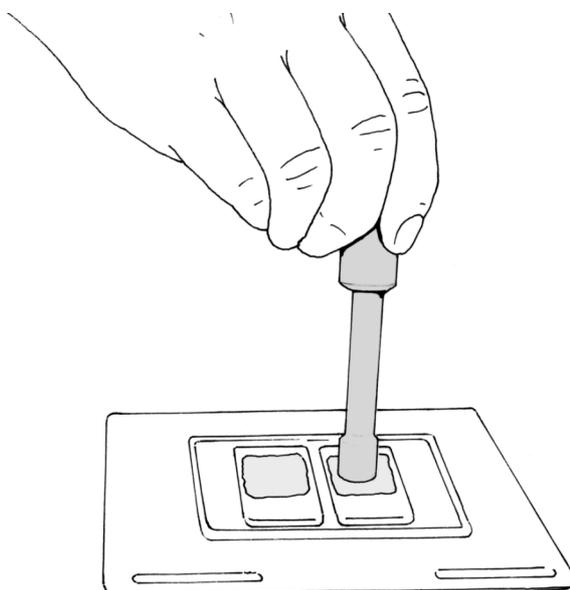


Fig. 19

La cannula viene quindi inserita attraverso l'accesso artroscopico più vicino alla lesione con l'ausilio dell'apposito trocar; si cessa di irrigare l'articolazione con il liquido di distensione e l'acqua residua viene aspirata

dall'articolazione. Lo scaffold di acido ialuronico viene applicato in cima al posizionatore a slitta (fig. 20) e guidato all'interno della cannula (fig. 21) fino ai margini della lesione.

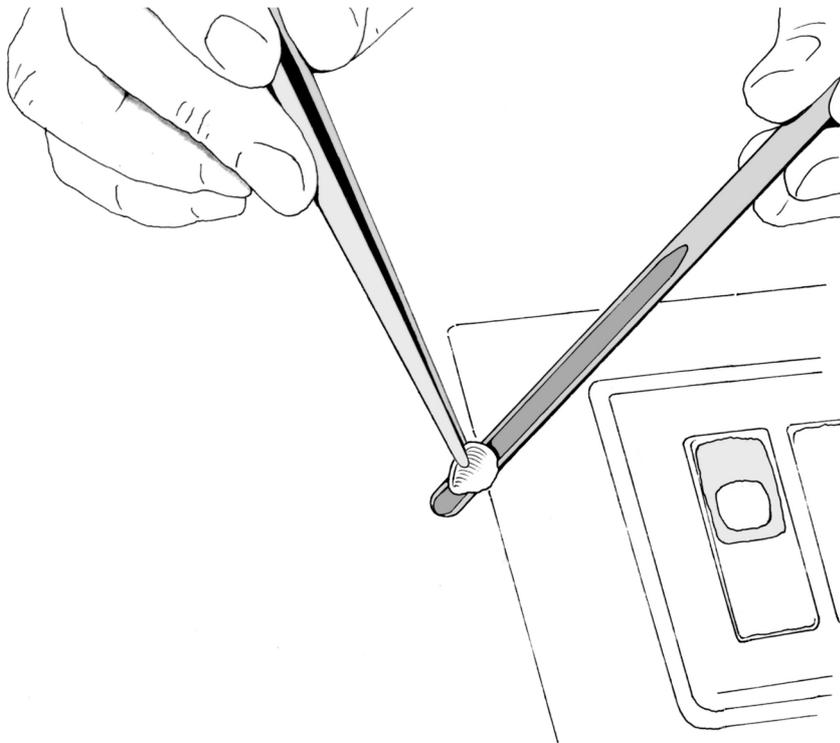


Fig 20

La progressione del patch, sospinto dal palpatore, all'interno della cannula può essere facilmente seguita tramite l'apposita apertura, sita sul lato della cannula.

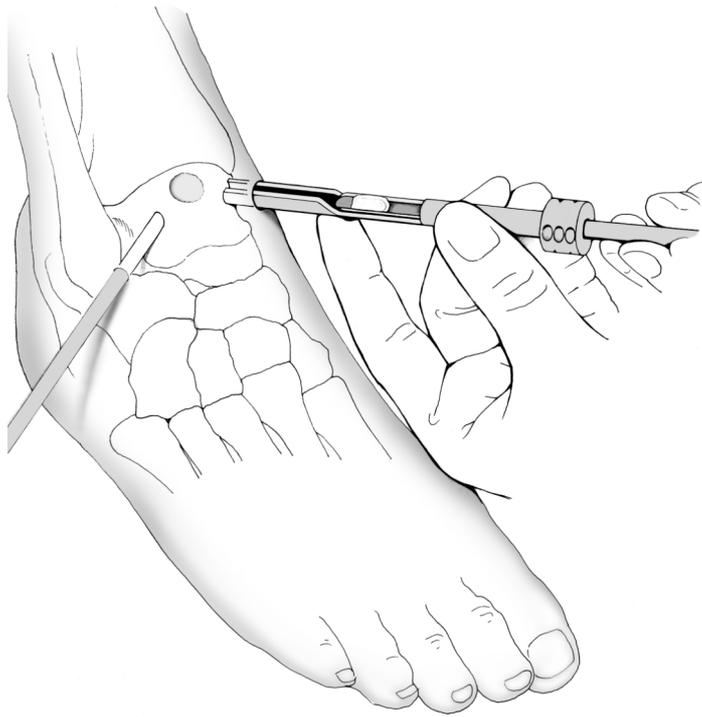


Fig 21

Lo scaffold viene guidato a livello del difetto e qui viene sistemato mediante l'uso di un palpatore (fig. 22 A-B-C).

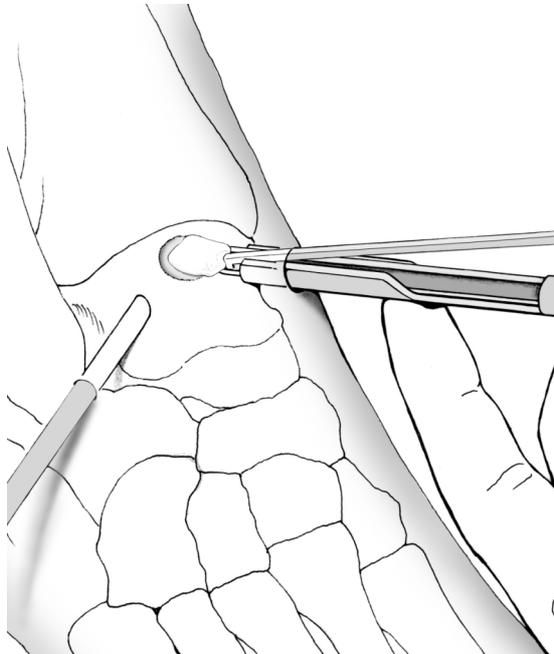


Fig 22A

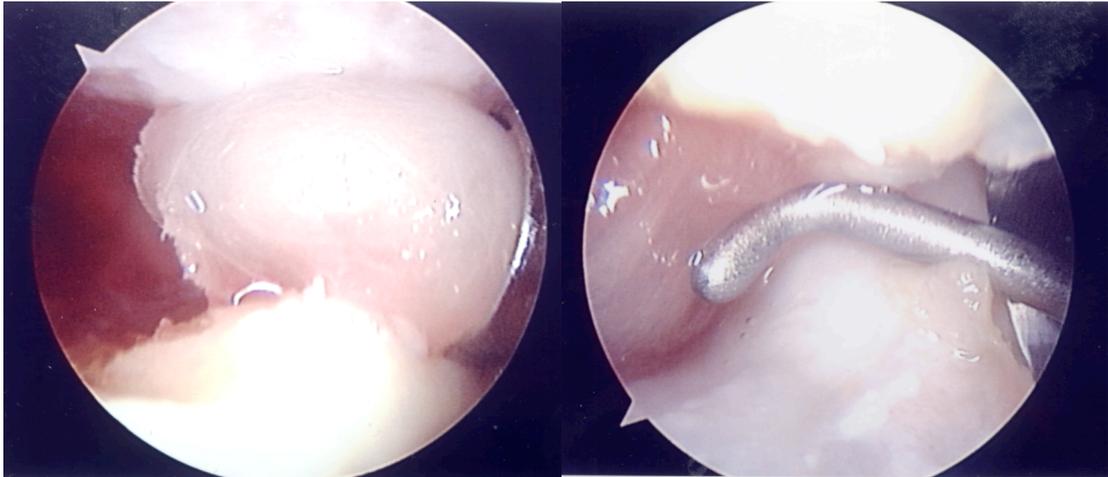


Fig 22 B-C

A questo punto la cannula viene rimossa e lo scaffold viene fatto aderire perfettamente alla lesione mediante l'uso di un palpatore appiattito (fig 23).

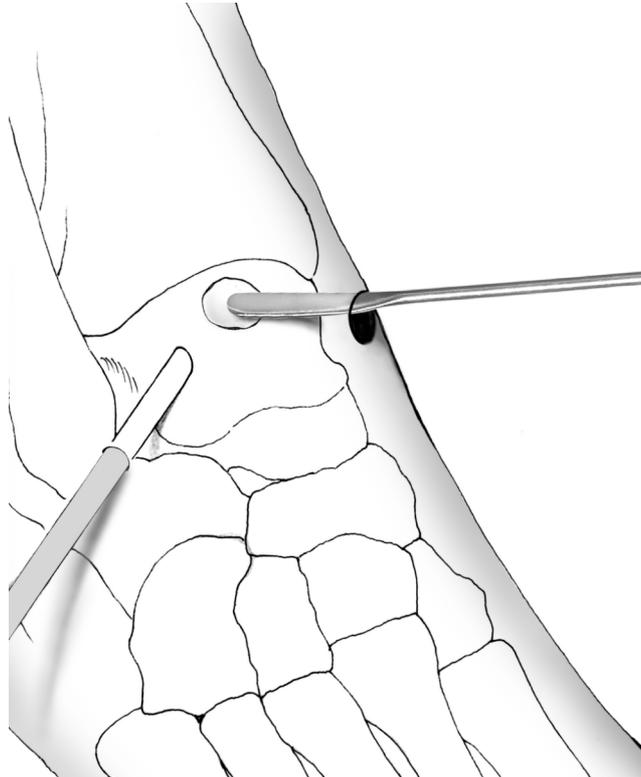


Fig 23

Infine, sotto controllo artroscopico, si eseguono movimenti di flessione ed estensione della caviglia alla massima escursione articolare al fine di valutare la stabilità dell'impianto (fig 24).

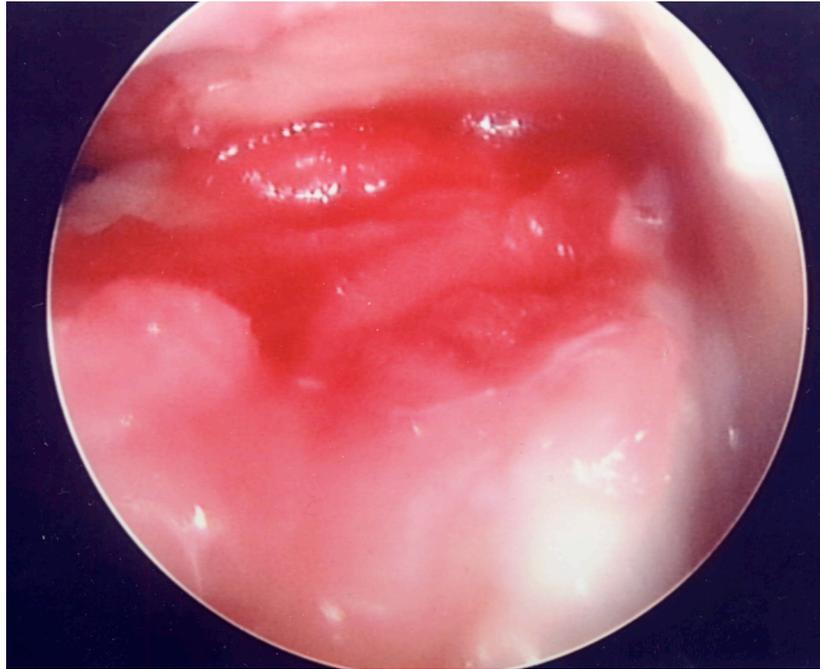


Fig 24

Impianto costituito da Hyalograft-C e condrociti autologhi posizionato stabilmente a riempire la lesione osteocondrale

Viene quindi eseguita una chiusura standard con singolo punto per accesso.

## **PROTOCOLLO RIABILITATIVO**

La mobilizzazione passiva continua (MPC) viene iniziata il primo giorno dopo l'intervento. Nei primi giorni la MPC alla velocità di 1 ciclo al minuto deve essere eseguita per una media di 6-8 ore al giorno. Il range di escursione articolare viene gradatamente aumentato durante questa fase in relazione al dolore provato dal paziente. In questa fase la deambulazione è concessa esclusivamente con antibrachiali e senza carico.

Il carico, inizialmente parziale e poi completo, viene concesso da 6 a 8 settimane dopo la chirurgia. A 4 mesi dall'intervento è possibile riprendere sport a basso impatto mentre a 12 viene consentita la ripresa della corsa e il progressivo riavvicinamento a discipline ad alto impatto quali calcio e tennis.

## RESULTATI

Il punteggio clinico AOFAS pre-operatorio medio era  $57.2 \pm 14.5$ .

Al follow-up a 12 e 24 mesi il valore AOFAS medio era rispettivamente di  $87.4 \pm 12.6$  e  $91.3 \pm 11.0$ . All'ultimo follow-up disponibile (media 38.4 mesi) lo score medio era  $87.1 \pm 12.9$  mentre in dettaglio 25 pazienti hanno avuto uno score eccellente (55%), 13 pazienti uno score buono (27.5%), 6 pazienti uno score discreto (12.5%) e 2 uno score scarso (5%). Dei sei casi classificati come discreti, 3 erano già stati operati di microfratture, uno di mosaicoplastica, uno di condrectomia ed in un caso era stata associata un'osteotomia del primo metatarso. L'età media dei pazienti classificati come discreti all'AOFAS era 35.6 anni. Dei due pazienti classificati come scarsi uno aveva 35 anni con una doppia lesione già trattata mediante microfratture mentre l'altro paziente, di 41 anni, non presentava lesioni associate o interventi precedenti.

Una correlazione significativa è stata dimostrata tra l'età del del paziente e il risultato clinico: in particolare è stata notata una relazione significativamente negativa tra età del paziente e punteggio AOFAS a 24 mesi di follow up ( $p=0.024$   $R=0.468$ ).

L'aumento percentuale relativo del punteggio AOFAS al massimo follow-up era significativamente più alto nei pazienti sotto i 35 anni ( $74.0\% \pm 57.4\%$ ) rispetto a quelli con età superiore ai 35 anni ( $53.0\% \pm 97.9\%$ ), con  $p=0.046$ .

Precedenti interventi eseguiti con lo scopo di restaurare la cartilagine articolare influenzano negativamente l'outcome finale: una relazione significativa è stata trovata a 12 mesi di follow up ( $90.0 \pm 9.3$  contro  $76.5 \pm 19.2$ ;  $p=0.048$ ), a 24 mesi di follow-up ( $93.5 \pm 9.5$  contro  $80.5 \pm 12.8$ ;  $p=0.039$ ), e al follow-up finale ( $90.9 \pm 14.1$  contro  $75.5 \pm 14.9$ ;  $p=0.001$ ).

Nessuna correlazione significativa è emersa tra l'outcome clinico e la presenza di lesioni doppie, la dimensione della lesione  $>2 \text{ cm}^2$ , la localizzazione della lesione (mediale o laterale) e la necessità di eseguire un impianto di osso spongioso autologo.

Le tre artroscopie di controllo eseguite hanno evidenziato una superficie cartilaginea intatta e continua in tutti e tre i casi.

Le analisi istologiche sul frammento di cartilagine ricostruita di cui è stata eseguita biopsia nei primi tre casi, hanno dimostrato una normale morfologia cartilaginea .

Il normale contenuto di glicosamminoglicani e la presenza di fibre collagene, prevalentemente localizzate alla zona superficiale, è stato evidenziato dalle colorazioni all'Alcian blue e alla Safranina O. La presenza di collagene di tipo II è stata dimostrata in tutti i campioni valutati.(Fig 25 A-B).

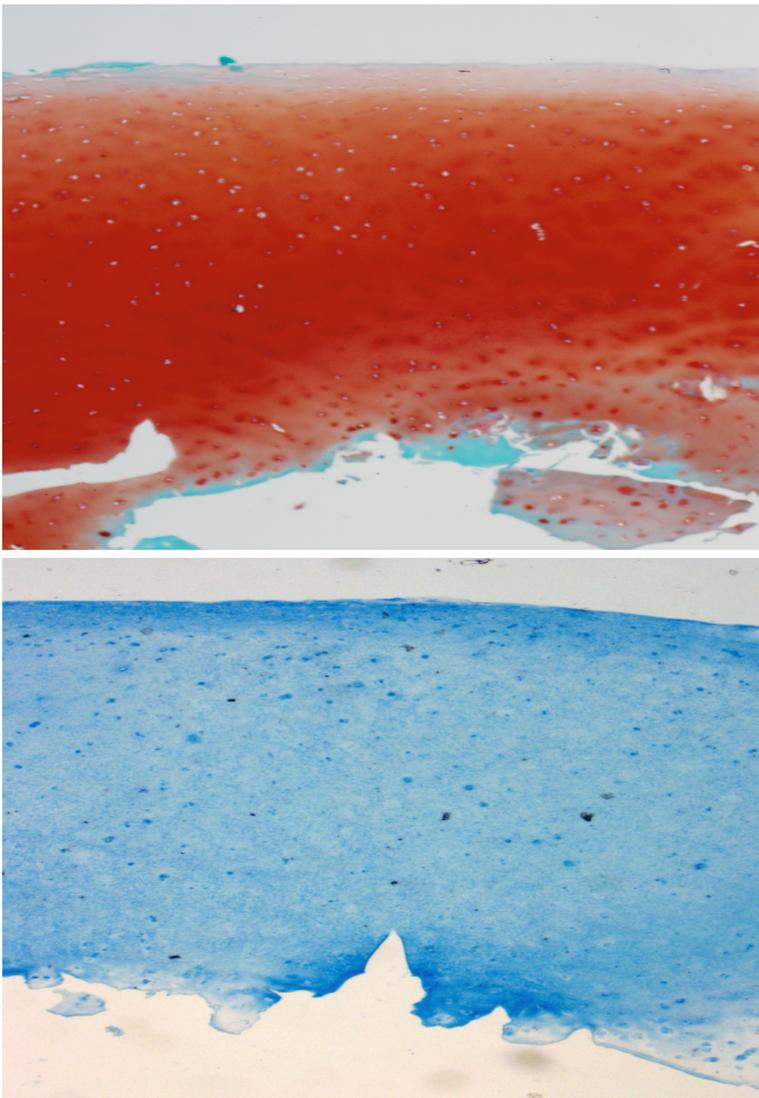


Fig 25 A colorazione di frammento bioptico con Safranina O, B colorazione di frammento bioptico con Alcian Blu

Un iniziale tentativo di disporsi a colonna da parte dei condrociti è stato osservato negli strati più profondi.

## DISCUSSIONE

Il trapianto di condrociti autologhi è stato inizialmente usato per la riparazione delle lesioni osteocondrali a livello del ginocchio dove si è dimostrato in grado di rigenerare cartilagine ialina.<sup>18,68</sup> Grazie agli eccellenti risultati la tecnica chirurgica di trapianto di condrociti autologhi può essere considerata il gold standard per le lesioni osteocondrali di tipo II e IIA<sup>38</sup> Questa considerazione è supportata anche da un recente studio prospettico randomizzato che poneva a confronto trapianto di condrociti autologhi e mosaicoplastica nel ginocchio ed ha dimostrato la netta superiorità del trapianto di condrociti autologhi rispetto alla mosaicoplastica.<sup>13</sup>

Il trapianto di condrociti autologhi nella caviglia agli esordi era considerato una metodica estremamente impegnativa dal punto di vista tecnico sia per la difficoltà di maneggiare una soluzione liquida di condrociti, sia per la necessità di creare una sutura ermetica del lembo periostale al difetto, per di più in uno spazio estremamente ridotto come quello dell'articolazione tibio-tarsica.<sup>7,9,15</sup> Non va inoltre dimenticata la notevole morbilità per il paziente legata alla necessità di eseguire una osteotomia malleolare ed un ulteriore tempo chirurgico necessario alla rimozione dei mezzi di sintesi e tali difficoltà ne limitavano l'applicabilità a casi estremamente selezionati.<sup>15</sup>

La tecnica di trapianto di condrociti autologhi si è eccezionalmente evoluta nel corso dei dieci anni di utilizzo ed ha progressivamente ridotto in modo significativo tempi ed invasività.

La possibilità di prelevare i condrociti per la coltura direttamente dalla caviglia interessata ha rappresentato un fondamentale passo avanti nella metodica, consentendo sia di evitare un intervento chirurgico a livello di un'articolazione sana che di visualizzare direttamente tramite l'artoscopia di prelievo sede e dimensioni della lesione osteocondrali. Inoltre recenti studi sottolineano la diversa qualità della cartilagine articolare della tibio-tarsica rispetto a quella del ginocchio dove la prima appare avere caratteristiche migliori.<sup>52</sup>

L'introduzione dello scaffold Hyalograft C<sup>1</sup> che grazie alle caratteristiche di adesività e tridimensionalità ha reso inutile il ricorso al lembo periostale per contenere i condrociti in mezzo liquido è stato certamente il punto chiave dell'evoluzione della tecnica chirurgica. Viene meno infatti la necessità di prelevare un lembo periostale e soprattutto quella di suturarlo alla cartilagine circostante con comprensibili difficoltà tecniche e consentendo di praticare l'intervento completamente in artroscopia. I condrociti inoltre, sostenuti in matrice tridimensionale non tendono a perdere in differenziazione come avveniva invece in mezzo liquido.

L'accesso artroscopico garantisce un'invasività minima rispetto ad un'osteotomia malleolare con evidenti benefici per il paziente, notevole diminuzione di costi e durata dell'intervento e di degenza post-operatoria del paziente. L'accesso artroscopico evita inoltre la necessità di un intervento chirurgico a distanza per rimuovere i mezzi di sintesi<sup>37</sup>.

Anche la tecnica chirurgica di trapianto di condrociti autologhi artroscopico è stata messa a punto per la prima volta a livello del ginocchio<sup>57</sup>. E' da considerare però come a livello di tale articolazione il difetto osteocondrale sia situato direttamente al davanti dell'accesso artroscopico con minore difficoltà di applicazione del patch contenente le cellule condrocitarie. A livello della caviglia, invece, la visuale tangenziale della superficie astragalica e l'esiguo spazio disponibile per le manovre operative hanno portato alla necessità di uno strumentario specifico. Lo strumentario da noi sviluppato è apparso adeguato a raggiungere anche le lesioni più posteriori grazie al posizionatore a scivolo ed è risultato semplice ed immediato in tutti i casi.

I risultati della procedura sono stati buoni o eccellenti in più dell'80% dei casi e non si è identificata alcuna tendenza alla degenerazione col tempo. Fattori sfavorevoli correlati in modo statisticamente significativo ai risultati della metodica sono stati dimostrati essere l'età del paziente e precedenti interventi chirurgici per la riparazione della cartilagine. La presenza di lesioni doppie, la dimensione e la localizzazione delle lesioni e la necessità di borrhaggio con osso spongioso non hanno influito negativamente sul risultato finale.

## CONCLUSIONI

In conclusione, l'evoluzione della tecnica chirurgica di trapianto di condrociti autologhi consente attualmente, anche a livello della tibio-tarsica, un trattamento completamente artroscopico che si delinea come una procedura veloce ed efficace con bassa morbilità per il paziente e un basso tasso di complicanze.

Il maggior vantaggio della tecnica descritta è rappresentato dalla riduzione del trauma chirurgico non essendo necessari un accesso artrotomico ed il prelievo di un lembo periostale. L'utilizzo di uno scaffold tridimensionale di acido ialuronico ha aumentato in maniera significativa il campo di applicazione della metodica. Lo strumentario specifico da noi progettato consente di eseguire la procedura completamente in artroscopia facendo scivolare lo scaffold direttamente sul sito di lesione.

Rimane tuttavia da segnalare lo svantaggio della necessità di due interventi chirurgici, uno per il prelievo delle cellule e l'altro per l'impianto, che non sembra potere essere superato.

Nuove metodiche che si avvalgono di cellule mesenchimali concentrate e supportate su diverse forme di scaffold sono attualmente nella fase di sperimentazione animale e clinica. Tali metodi consentono di eseguire la chirurgia in un tempo unico e rappresenterebbero un significativo passo avanti nel trattamento delle lesioni osteocondrali. Valutazioni successive saranno necessarie ai fini di determinare se il tessuto neoformato abbia caratteristiche di cartilagine ialina e determinarne la trasferibilità in campo clinico.

## BIBLIOGRAFIA

1. **Aigner J, Tegeler J, Hutzler P, et al.:** Cartilage tissue engineering with novel nonwoven structured biomaterial based on hyaluronic acid benzyl ester. *J Biomed Mater Res* 1998;**42(2)**:172-81.)
2. **Alexander, AH; Lichtman, DM:** Surgical treatment of transchondral talar-dome fractures (osteochondritis dissecans). *J Bone J Surg.*, **62A**:646-652 1980.
3. **Altman RD; Kates J; Chun, LE; Dean, DD; Eyre, D:** Preliminary observations of chondral abrasion in a canine model. *Ann Rheum Dis.*, **51**:1056-1062, 1992.
4. **Anderson IA, Crichton MB, grattan-Smith T., Cooper RA and Braizer D.:** Osteochondral fractures of the dome of the talus. *J Bone J Surg.* **71A** : 1143-1152, 1989
5. **Angermann, P; Jensen, P:** Osteochondritis dissecans of the talus: Long-Term results of surgical treatment. *Foot & Ankle* **10**: 161-163, 1989.
6. **Arron, AD; Wiedel, JD:** Allograft use in orthopedic surgery. *Orthopedics* **17**:41-48, 1994.
7. **Assenmacher, JA; Kelikian, SA; Gottlob, C; Kodros, S:** Arthroscopically assisted autologous osteochondral transplantation for osteochondral lesions of the talar dome: an MRI and clinical follow-up study. *Foot Ankle* **22**: 544-551, 2001.
8. **Baker, C; Parisien, S:** Arthroscopic surgery in osteocartilaginous lesions of the ankle. In Mc Ginty GB, Caspari RB, Jackson RW, Poehling GG. *Operative Arthroscopy*; second edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1157-1172, 1996.
9. **Barber, FA; Britt, BT; Ratliff, HW; Sutker, A:** Arthroscopic surgery of the ankle. *Orthop Rev.*, **17(5)** 446-51, 1988.
10. **Barber, FA; Click, J; Britt, BT:** Complications of ankle arthroscopy. *Foot Ankle*, **10**: 263-6, 1990.
11. **Bauer, M; Jonsson, K; Lindèn, B:** Osteochondritis dissecans of the ankle. A 20-year follow-up study. *J Bone Joint Surg.*, **69B**:93-96, 1987.
12. **Beaver, RJ; Mahomed, M; Backstein, D; Davis, A; Zukor, DJ; Gross, AE:** Fresh osteochondral allografts for post-traumatic defects in the knee. *J Bone Joint Surg.*, **74B**:105-10, 1992.
13. **Bentley G, Biant LC, carrington RWJ, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, Skinner JA, Pringle J.:** A prospective randomised comparison of Autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for the osteochondral defects in the knee. *J Bone J Surg.*, **85B(2)**: 223-230, 2003
14. **Berndt, AL; Harty, M:** Transchondral fractures (osteochondritis dissecans) of the talus. *J Bone Joint Surg.*, **41A**:988-1020, 1959.

15. **Bosien, WR; Staples, OS; Russel, SW:** Residual disability following acute ankle sprains. *J. Bone and Joint Surg.*, **37A**:1237-1243, 1955.
16. **Brage, ME; Bugbee, W; Tontz, W.** Intraoperative and postoperative complications of fresh tibiotalar allografting. *Presented at the 32° annual meeting of the American Orthopaedic Foot and Ankle Society, Dallas, 2002.*
17. **Breinan, HA; Minas, T; Hsu, H; Nehrer S, Sledge, CB; Spector, M:** Effect of cultured autologous chondrocytes on repair of chondral defects in canine model. *J Bone Joint Surg.*, **79A**:1439-1451, 1997.
18. **Brittberg, M; Lindahl, A; Nilsson, A; Ohlsson, C; Isaksson, O; Peterson, L:** Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *New England J Med.*, **331**:889-895, 1994.
19. **Brittberg M, Winalski CS.** Evaluation of cartilage injuries and repair. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;**85-A Suppl 2**:58-69
20. **Brun P, Abatangelo G, Radice M, et al.:** Chondrocyte aggregation and reorganization into three-dimensional scaffolds. *J Biomed Mater Res* 1999;**46(3)**:337-46.
21. **Buckwalter, JA; Lohmander, S:** Operative treatment of osteoarthrosis: Current concepts review. *J Bone Joint Surg.*, **76A**:1405-1418, 1994
22. **Buckwalter, JA; Mankin H.J.:** Articular Cartilage Part 1: Tissue Design And Chondrocyte Matrix Interactions. *J Bone Joint Surg.*; **79**: 600-611, 1997
23. **Buckwalter, JA; Mow, VC; Ratcliffe, A:** Restoration of Injured or Degenerated Articular Cartilage. *J Am Acad Orthop Surg.*, **2**:192-201, 1994.
24. **Canale, ST; Belding, RH:** Osteochondral lesions of the talus. *J Bone Joint Surg* **62A**:97-102, 1980.
25. **Catanzariti, A; Karlock, L:** The application of allograft bone in foot and ankle surgery. *J Foot & Ankle Surg.*, **35**: 440-51, 1996.
26. **Clanton, TO; DeLee, JC:** Osteochondritis dissecans: History, pathophysiology and current treatment concepts. *Clin Orthop.*, **167**:51-64, 1982.
27. **Conti SF and Taranow WF:** Transtalar retrograde drilling of medial osteochondral lesions of the talar dome. *Operative techniques in Orthopaedics* **6**: 226-230, 1996.
28. **Davidson, AM; Steele, HD; MacKenzie, DA; Penny, JA:** A review of twenty-one cases of transchondral fracture of the talus. *J Trauma*, **7**:378-413, 1967.
29. **Dipaola JD, Nelson DW, and Colville MR.:**Characterizing osteochondral lesions by magnetic resonance imaging.: *Arthroscopy* **7(1)**: 101-104, 1991.
30. **Draper, SD; Fallat, KM:** Autogenous bone grafting for the treatment of talar dome lesions. *J Foot&Ankle Surg.*, **39**:15-23, 2000.
31. **Ferkel, RD; Heath, DD; Guhl, JF:** Neurological complications of ankle arthroscopy. *Arthroscopy*, **12**: 200-8, 1996.

32. **Ferkel, RD; Small, HN; Gittins, JE:** Complications in foot and ankle arthroscopy. *Clin Orthop.*, **391**: 89-104, 2001.
33. **Flick, AB; Gould, N:** Osteochondritis dissecans of the talus (transchondral fractures of the talus): review of the literature and new surgical approach for medial dome lesions. *Foot Ankle*, **5**:165-185, 1985.
34. **Frank, A; Cohen, P; Beaufile, P; Lamare, J:** Arthroscopic treatment of osteochondral lesions of the talar dome. *J Arthroscopic and Rel Surg.*, **5**: 57-61 1989.
35. **Giannini S., Malerba F., Neri M.,Grandi A.:** Fratture della Tibio-Tarsica, Aulo Gaggi 1989).
36. **Giannini, S; Ceccarelli, F; Girolami, M; Coppola; G, Ferrari, A:** Biological osteosynthesis in osteochondral lesions of the talus. *Ital J Orthop Traumatol.*, **15**: 425-432, 1989.
37. **Giannini, S; Buda, R; Grigolo, B; Vannini, F:** Autologous chondrocyte transplantation in osteochondral lesions of the ankle joint. *Foot Ankle*, **22**: 513-517, 2001.
38. **Giannini S, Buda R, Faldini C, et al.** Surgical treatment of the osteochondral lesions of the talus (OLT) in young active patients. *J Bone Joint Surg* 2005;**87(Supp 2)**:28-41.
39. **Giannini S, Buda R, Grigolo B, Vannini F, De Franceschi L, Facchini A.** The detached osteochondral fragment as a source of cells for autologous chondrocyte implantation (ACI) in the anklejoint.*Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Jul;**13(7)**:601-7
40. **Giannini S., Ferruzzi A., Mosca M., Biagini C.:** Foot problems In “Football traumatology” P. Volpi Ed.,Springer Verlag Italia 2006, 353-364
41. **Giannini S.,Buda R.,Faldini C.,Vannini C.,Romagnoli M., Grandi G.;Bevoni R.:** How to treat severe post-traumatic arthritis of the ankle joint, *J. Bone Joint Surg. Supplement* in press :
42. **Grande, DA; Pitman, MI; Peterson, L; Menche, D; Klein, M:** The repair of experimentally produced defects in rabbit articular cartilage by autologous chondrocyte transplantation. *J Orthop Res.*, **7**:208-218, 1989.
43. **Greenspoon, J; Rosman, M:** Medial Osteochondritis of the Talus in Children: Review and New Surgical Management. *J Pedtr Orthop.*, **7**:705-708, 1987.
44. **Gross, AE; Agnidis, Z; Hutchison, CR:** Osteochondral defects of the talus treated with fresh osteochondral allograft trasplantation. *Foot&Ankle* **22**: 385-391, 2001.
45. **Hangody, L; Kish, G; Karpati, Z; Menche, D; Klein, M:** Treatment of Osteochondritis dissecans of the talus: Use of the mosaicplasty technique –A preliminary report. *Foot Ankle*, **18**:628-634, 1997.

46. **Hangody, L; Sukosd, L; Szabo, Z:** Repair of cartilage defects. Technical aspects. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.*, **85**: 846-57, 1999.
47. **Hangody, L; Kish, G; Modis, L; Szerb, I; Gaspar, L; Dioszegi, Z; Kendik, Z:** Mosaicplasty for the treatment of osteochondritis dissecans of the talus: two to seven year results in 36 patients. *Foot Ankle*, **22**:552-558, 2001.
48. **Hepple, S; Winson, IG; Glew, D:** Osteochondral lesions of the talus: A revised Classification. *Foot&Ankle* **20**: 789-793, 1999.
49. **Johnson, LL:** Arthroscopic abrasion arthroplasty historical and pathologic: present status. *Arthroscopy* **2**: 54-56, 1986.
50. **Kim CW, Jamali A, Tontz W Jr, Convery FR, Brage ME, Bugbee W.:** Treatment of post-traumatic ankle arthrosis with bipolar tibiotalar osteochondral shell allografts. *Foot Ankle Int.* 2002 Dec;**23(12)**:1091-102
51. **Koulalis D, Schultz W, Heyden M.:** Autologous chondrocyte transplantation for osteochondritis dissecans of the talus. *Clin Orthop Relat Res.*2002 Feb;**(395)**:186-92.
52. **Kuettner KE, Cole AA:** Cartilage degeneration in different human joints Osteoarthritis Cartilage. 2005 Feb;**13(2)**:93-103.
53. **Kumai, T; Takakura, Y; Higashiyama, I; Tamai, S:** Arthroscopic drilling for the treatment of osteochondral lesions of the talus. *J Bone Joint Surg.*, **81A**:1229-1235, 1999.
54. **Laham, A; Erggelet, C; Steinwachs, M; Reichelt, A:** Arthroscopic management of osteochondral lesions of the talus: results of drilling and usefulness of Magnetic Resonance Imaging before and after treatment. *Arthroscopy*, **16**: 299-304, 2000.
55. **Lindholm, TS; Osterman, K; Vankka, E:** Osteochondritis dissecans of the elbow, ankle and hip: a comparison survey. *Clin Orthop.*, **148**: 245-253 1980.
56. **Loomer, R; Fisher, C; Lloyd-Smith, R; Sisler, J; Cooney, T:** Osteochondral lesions of the talus. *Am J Sports Med.*, **21**: 13-19, 1993.
57. **Marcacci M, Zaffagnini S, Kon E, Visani A, Iacono F, Loreti.I.:** Arthroscopic autologous chondrocyte implantation: Technical note. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2002;**10**:154-159.
58. **Matsusue, Y; Yamamuro, T; Hama, H:** Arthroscopic Multiple Osteochondral transplantation to the chondral defect in the knee associated with anterior cruciate ligament disruption. *Arthroscopy*, **9**:318-321, 1993.
59. **Muller B, Kohn D.** Indication for and performance of articular cartilage drilling using the Pridie method] *Orthopade.* 1999 Jan;**28(1)**:4-10
60. **Naumetz, VA; Schweigel, JF:** Osteocartilaginous lesions of the talar dome. *J Trauma*, **20**:924-927, 1980.
61. **O'Driscoll, S:** The healing and regeneration of articular cartilage.-Current concepts review. *J Bone Joint Surg.*, **80A**:1795-1812, 1998.

62. **Outerbridge, HK; Outerbridge, AR; Outerbridge, RE:** The use of a lateral patellar autologous graft for the repair of a large osteochondral defect in the knee. *J Bone Joint Surg.*, **77A**: 65-72, 1995.
63. **Parisien, JS; Shereff, MJ:** The role of arthroscopy in the diagnosis and treatment of the ankle. *Clin Orthop.*,**2**: 144-149, 1981.
64. **Parisien, JS; Vangness, T:** Operative arthroscopy of the ankle. *Clin Orthop.*, **199**:46-53, 1985.
65. **Parisien, JS:** Arthroscopic treatment of osteochondral lesions of the talus. *Am J Sports Med.*, **14**:211-217, 1986.
66. **Passler HH.:** Microfracture for treatment of cartilage defects. *Zentralbl Chir.* 2000;**125(6)**:500-4
67. **Peterson L, Brittberg M, Lindahl A.:**Autologous chondrocyte transplantation of the ankle. *Foot Ankle Clin.* 2003;**8**:291 -303
68. **Peterson, L; Minas, T; Brittberg, M; Nilsson, A; Sjogren-Jansson, E; Lindahl, A:** Two-to-9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop.*, **374**:212-234, 2000.
69. **Pritsch, M; Horoshovski, H; Farine, I:** Arthroscopic treatment of the osteochondral lesions of the talus. *J Bone Joint Surg* **68A**:862-865, 1986.
70. **Sammarco GJ, Makwana NK.:** Treatment of talar osteochondral lesions using local osteochondral graft. *Foot&Ankle Int*, **23(8)**: 693-698, 2002.
71. **Schenck, R; Goodnight, JM:** Osteochondritis dissecans: Current concepts review. *J Bone Joint Surg* **78A**:439-456, 1996.
72. **Shea, MP; Manoli, A:** Osteochondral lesions of the talar dome. *Foot Ankle* **14**:48-55, 1993.
73. **Taranow WS, Bisignani GA, Towers JD and Conti SF.:** Retrograde drilling of osteochondral lesions of the medial talar dome. *Foot&Ankle Int*, **20(8)**:474-480, 1999.
74. **Thompson, JP; Loomer, RL:** Osteochondral lesions of the talus in a sports medicine clinic. *Am J Sports Med.*, **12**:460-463, 1984.
75. **Tol, JL; Strujis, PAA; Bossuyt, PMM; Verhagen, RAW; Van Dijk, CN:** Treatment strategies in osteochondral defects of the talar dome: a systematic review *Foot&Ankle Int.*, **21**:119-125, 2000.
76. **Yamashita, F; Sakakida, K; Suzu, F; Takai, S:** The transplantation of an autogenic osteochondral fragment for osteochondritis dissecans of the knee. *Clin Orthop.*, **201**:43-50, 1985.