

Waldemar HŁADKI
Jacek LORKOWSKI
Marek TRYBUS

Własne doświadczenia na temat leczenia zaburzeń zrostu kostnego z użyciem komórek zrębowych zawartych w szpiku kostnym

Own experiences in management of the bone healing disorders with using stem cells in autogenous bone marrow

II Katedra Chirurgii Ogólnej CMUJ w Krakowie
Kierownik Katedry: prof. dr hab. Andrzej Wysocki

Słowa kluczowe:

zaburzenia zrostu kostnego
przeszczep autogenego szpiku kostnego
skuteczność leczenia

Key words:

disorders of bone healing
autogenous bone marrow grafting
effectiveness of treatment

Autorzy przedstawili własne doświadczenia w leczeniu zaburzeń zrostu kostnego po złamaniach z wykorzystaniem przeszczepu autogenego szpiku kostnego. Powikłania zrostu kostnego w całej badanej grupie stwierdzono u 70 chorych. W przedstawionym materiale skuteczność metody osiągnęła 92% procent przy zroście opóźnionym kości, czy prawie 86% procent w leczeniu niezakażonych stawów rzekomych. Skuteczność leczenia była najwyższa przy złamaniach kości przedramienia - prawie 94%. Była także wysoka przy złamaniach kości piszczelowej i wynosiła 89% i kości udowej 74%. Autogeny przeszczep szpiku kostnego stosowany w zaburzeniach zrostu kostnego stanowi nadal jedną z możliwych metod leczenia.

The authors demonstrated own experiences in management of the bone healing disorders with using stem cells in autogenous bone marrow. The bone healing disorders of osseous were noted in 70 patients in whole studied group. In presented material the effectiveness of this method reached 92% in delayed union and almost 86% in treatment of non infected non-unions. The highest effectiveness was note in forearm fractures – almost 94%. It was also large in tibial fractures – 89%, and in femur fractures – 74%. Autogenous bone marrow grafting in bone healing disorders exists as a one of possibiled method of management.

Wstęp

Właściwości kościotwórcze komórek zrębowych szpiku kostnego odkryto już ponad 130 lat temu. Dopiero ponad dwadzieścia lat temu rozpoczęto doświadczenia na zwierzętach. W 1986 roku Paley dokonał pierwszego przeszczepu autogenego szpiku w miejsce niegojącego się złamania, a w 1991 roku Connolly dokonał przeszczepu autogenego szpiku kostnego w złamaniu kości piszczelowej. Trzy lata później rozpoczęto tą metodą doświadczalne leczenie ubytków kostnych. Także już w latach dziewięćdziesiątych autogeny szpik kostny zaczęto przeszczepnie podawać u chorych z zaburzeniami zrostu kostnego uzyskując zadowalające wyniki [1-4]. Przeszczepienie własnego szpiku kostnego powoduje zwiększenie liczby osteoblastów i czynników wzrostu pod wpływem przemian zachodzącym na drodze aktywacji czynników wzrostu i proliferacji fibroblastów. Zaburzenia zrostu kostnego po złamaniach stanowią istotny problem w uzyskaniu powrotu do prawidłowej funkcji układu kostnego, zarówno podporowej jak i funkcjonalnej [1,5-29]. Leczenia jest długotrwałe i wiąże się z kolejnymi zabiegami operacyjnymi. Przeszczep autogenego szpiku

kostnego w miejsce istniejących zaburzeń zrostu kostnego daje szansę wielu chorym na wyleczenie z użyciem tej małoinwazyjne metody leczenia.

Cel pracy

Celem pracy podsumowanie własnych doświadczeń w leczeniu zaburzeń zrostu kostnego autogenym szpikiem kostnym.

Material

Grupę chorych objętych badaniami stanowili pacjenci z zaburzeniami zrostu kostnego leczeni przeszczepami autogenego szpiku kostnego po leczeniu operacyjnym złamań kości długich w Klinice Medycyny Ratunkowej i Obrażeń Wielonarządowych II Katedry Chirurgii Ogólnej CM UJ w latach 2004-2011. Przeszczepy dotyczyły 70 chorych z czego 49 (70,00%) mężczyzn i 21 (30,00%) kobiet. Średni wiek chorych wyniósł 39,4 lat, Mnogich obrażeń ciała doznało 15 (21,43%) chorych (śr 3,0 uszkodzonej okolicy ciała, śr ISS 37 pkt.).

Metodyka

W czasie jednodniowego pobytu

Adres do korespondencji:
prof. nadzw. dr n. med. Waldemar Hładki
Klinika Medycyny ratunkowej i Obrażeń
Wielonarządowych CMUJ
ul. Kopernika 21, 31-501 Kraków
whladki@interia.pl

w szpitalu u chorych z zaburzeniami zrostu kostnego wykonano przeszczep autogenego szpiku kostnego pobranego na heparynę (od 1 do 60 ml. szpiku, średnio 40 ml.) z talerza biodrowego po stronie przeciwnej do miejsca złamania. Zabieg przeprowadzano pod kontrolą toru wizyjnego Rtg, w znieczuleniu ogólnym. Przeszczepu dokonywano metoda zamkniętą – przeskorną. W przypadku stawów rzekomych przeszczep poprzeczano przezskornym udrożnieniem jam szpikowych poprzez ich rozwiercenie. Oceniano radiologiczny i kliniczny zrost kostny po sześciu tygodniach, trzech i sześciu miesiącach od przeszczepu podczas kontroli ambulatoryjnych.

Wyniki

Z spośród 70 chorych z zaburzeniami zrostu kostnego zrost opóźniony rozpoznano u 38 (54,3%) chorych, brak zrostu rozpoznano u 12 (17,1%) chorych. Niezakażony staw rzekomy stwierdzono u 14 (20,0%) uszkodzonych a ubytek tkanki kostnej u 4 (5,7%) pacjentów. Dwóch pacjentów leczono z powodu zakażonego stawu rzekomego (2,9%).

Przeszczep szpiku zastosowano u 27 (38,6%) osób ze złamaniem kości udowej (trzon u 19, bliższa nasada u 4 i dalsza nasada u 4 chorych). Nie gojące się złamanie kości piszczelowej leczono u 18 (25,7%) pacjentów. Złamania te dotyczyły trzonu i 1/3 dalszej kości podudzia. Szpik kostny podano także 16 (28,6%) osobom ze złamaniami kości przedramienia, 3 (4,3%) pacjentom po złamaniach paliczek wskaziciela, w tym u jednego po replantacji, 2 (2,6%) po złamaniu obojczyka, jednemu choremu po złamaniu kości ramiennej, jednemu choremu ze stawem rzekomym paliczka dalszego kciuka, jednemu choremu z pourazowym ubytkiem dalszego paliczka kciuka i jednego ze złamaniem III i IV kości śródreżca. U 20 (28,6%) chorych złamania były wieloodłamowe i wielomiejscowe w tym u 7 (10,0%) złamania otwarte. U siedmiu pacjentów szpik podano dwukrotnie. Radiologiczny zrost kostny po podaniu szpiku kostnego stwierdzono łącznie u 59 (84,3%) chorych. Pozytywny wynik leczenia dotyczył 35 (50,0%) chorych ze zrostem opóźnionym i 8 (11,4%) chorych z brakiem zrostu kostnego, oraz 4 (5,7%) z ubytkiem tkanki kostnej. Zrost kostny dotyczył 12 (17,1%) chorych z niezakażonym stawem rzekomym. Skuteczność leczenia w zależności od rodzaju zaburzeń zrostu

kostnego przedstawiono w tabeli I.

Zrost kostny nastąpił u 20 (28,6%) ze złamaniem kości udowej, (trzon kości udowej u 16 i dalsza nasada uda u 2 chorych, bliższa nasada uda 2 osoby), 16 (22,9%) chorych ze złamaniami kości piszczelowej, u 15 (21,4%) ze złamaniami kości przedramienia (9 ze złamaniem kości promieniowej, u 4 ze złamaniami kości łokciowej i u dwóch chorych ze złamaniami obu kości przedramienia), u 2 pacjentów ze złamaniem obojczyka, u 3 ze złamaniem paliczek ręki, u jednego chorego ze złamaniem kości ramiennej, jednego chorego z pourazowym ubytkiem dalszego paliczka kciuka i jednego ze złamaniem III i IV kości śródreżca. Skuteczność leczenia w zależności od miejsca złamania przedstawiono w tabeli II.

U wszystkich pacjentów ze stawami rzekomymi przed podaniem szpiku dokonano przezskornego nawiercenia jam szpikowych. Średni czas uzyskania zrostu wyniósł 4,5 miesiąca, ale dla stawów rzekomych był dwukrotnie dłuższy. Metoda okazała się nieskuteczna u 11 (15,7%) pacjentów. U tych chorych wykonano zabiegi klasyczne: restabilizacja, zmiana implantu, wycięcie stawu rzekomego, antybiotykoterapia miejscowa, autogeny przeszczep kości gąbczastej. Złamanie implantu i destabilizacja zespolenia już po podaniu szpiku nastąpiło u 3 osób z tej grupy ze względu na zbyt wczesne obciążenie operowanej kończyny które wymagały dalszego leczenia operacyjnego (2 złamania dalszej nasady uda), oraz

u jednej osoby po złamaniu kości promieniowej z powodu destabilizacji zespolenia. U 8 (11,4%) kolejnych chorych, u których nie doszło do uszkodzenia implantu przeszczep szpiku okazał się także nieskuteczny. Dotyczyło to 2 chorych po złamaniach przekrętarzowych (staw rzekomy, brak zrostu), 2 chorych ze złamaniem kości udowej (brak zrostu, staw rzekomy), jednej chorej ze zrostem opóźnionym szyjki kości udowej. Dwóch chorych po złamaniu podudzia ze stawem rzekomym zakażonym, oraz jednego z brakiem zrostu po zmiążdżeniowym złamaniu paliczka dalszego kciuka.

Dyskusja

Zrost kości jest złożonym procesem gojenia się ran. Powstaje ono w wyniku reakcji zapalnej w miejscu złamania [1,2,4,5,10-15]. Towarzyszy temu aktywności granulocytów, makrofagów, limfocytów T, osteoblastów i osteoklastów. Krwiak pourazowy w miejscu złamania zawierający w niewielkiej liczbie komórki mezenchymalne pozwala zwykle rozpocząć zrost kostny. Czynniki wzrostu modyfikują kierunek różnicowania komórek mezenchymalnych pochodzenia osteoblastycznego w kierunku komórek chrzęstnych i następnie transformacji w komórki kostne. Jeżeli procesy nie przebiegają w sposób prawidłowy to dochodzi do zaburzeń zrostu kostnego. Zaburzenia zrostu kostnego po złamaniach i leczeniu operacyjnym stanowią istotny problem w uzyskaniu powrotu do prawidłowej funkcji układu kostnego, zarówno podporowej

Tabela I
Skuteczność leczenia w zależności od rodzaju zaburzeń zrostu kostnego.

| Rodzaj zaburzeń zrostu kostnego | Proporcja skuteczności | Odsetek skuteczności (%) |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------|
| Zrost opóźniony | 38/35 | 92,1 |
| Brak zrostu | 12/8 | 66,7 |
| Ubytek tkanki kostnej | 4/4 | 100,0 |
| Staw rzekomy niezakażony | 14/12 | 85,7 |
| Staw rzekomy zakażony | 2/0 | 0,0 |

Tabela II
Skuteczność leczenia w zależności od miejsca złamania.

| Rodzaj zaburzeń zrostu kostnego | Proporcja skuteczności | Odsetek skuteczności (%) |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------|
| kość udowa | 27/20 | 74,1 |
| kość piszczelowa | 18/16 | 88,9 |
| kość piszczelowa | 16/15 | 93,7 |
| obojczyk | 2/2 | 100,0 |
| paliczki rąk | 5/4 | 80,0 |
| kość ramienna | 1/1 | 100,0 |
| kości śródreżca | 1/1 | 100,0 |

jak i funkcjonalnej a ich odsetek waha się od 2,5 do 20% [1,5-9]. W prezentowanym materiale klinicznym zaburzenia zrostu rozpoznano u ponad jednego procenta badanych co jest wynikiem bardzo dobrym w porównaniu z doniesieniami innych ośrodków [4,5,7]. Co czwarty chory z tej grupy doznał ciężkich mnogich obrażeń ciała, u co trzeciego były to złamania wielomiejscowe i wieloodłamowe a u co dziesiątego złamania otwarte. Potwierdza to spostrzeżenia z piśmiennictwa o nieprawidłowych warunkach gojenia w tym typie złamań [5,16,17]. Przedstawiony materiał pochodzi z kliniki zajmującej się leczeniem ciężkich, mnogich obrażeń ciała, gdzie często tymczasowe zaopatrzenie obrażeń w układzie kostno stawowym jest wykonywane po operacjach ratujących życie w ciągu kilku pierwszych dni po urazie. Stąd też prawdopodobieństwo powstania zaburzeń zrostu kostnego, czy pourazowych ubytków kostnych jest większe. Autorzy uzyskali zrost kostny po leczeniu autogennym przeszczepem szpiku kostnego u ponad 84% chorych. U chorych ze zrostem opóźnionym okazał się on skuteczny w 92%. Bardzo wysoka skuteczność dotyczyła także leczenia niezakażonych stawów rzekomych (prawie 86%). Najgorsze wyniki uzyskano w przypadku stawów rzekomych zakażonych, ale liczba chorych była zbyt znikoma, aby poddać te wyniki dyskusji. Równocześnie znakomity wynik w leczeniu ubytków kostnych przy zbyt małej statystycznie grupie chorych nie pozwala na jednoznaczne stwierdzenie o pełnej skuteczności tego leczenia. Rozpatrując skuteczność leczenia w aspekcie rodzaju kości który uległ złamaniu to wiarygodne są wyniki dotyczące zaburzeń zrostu po złamaniach kości udowej, piszczelowej i kości przedramienia ze względu na liczebność badanych grup. Skuteczność ta w przedstawionym materiale osiągnęła około 90%. Zanurzenia zrostu kostnego w pozostałych kościach dotyczyły zbyt małych liczebności aby wysunąć właściwe wnioski. Jeżeli przyjąć iż u trzech pacjentów przeszczep okazał się nieskuteczny z powodu braku współpracy z zespołem leczącym i uszkodzenia materiału zespalającego to odsetek wyleczeń byłby jeszcze wyższy. Wyniki te są porównywalne do wyników osiąganych przez Sena i wsp., czy innych autorów [7,12]. Na uwagę zasługuje fakt iż tylko u siedmiu chorych szpik podano dwukrotnie uzyskując zrost, choć stosuje się także większą liczbę wstrzyknięć szpiku, oraz

zagęszczanie szpiku przez jego odwirowanie bezpośrednio przed jego podaniem [7]. Wg opinii innych autorów przezskórne podanie substancji pobudzającej zrost kostny może być nieskuteczne z powodu obecności blizny, w okolicy złamania i trudności dobrej penetracji tej substancji w miejsce podania [6,7]. Dlatego autorzy zwracają uwagę na znaczenie dokładnie przygotowanej łoży do której należy podać szpik kostny. W prezentowanym materiale każdorazowo przed podaniem szpiku kostnego przezskórnie i pod kontrolą Rtg przygotowywano kilka kanałów w bezpośredniej bliskości kości, delikatnie z użyciem ostrego i o odpowiednio dobranej średnicy trokaru. Zwykle wystarczało to aby uzyskać pobudzenie zrostu kostnego. W stawach rzekomych dokonywano udrożnienia mechanicznego jak szpikowych przed podaniem szpiku. Dzisiaj w wielu ośrodkach autogenny szpik kostny, czy rekombinowane czynniki wzrostu z macierzą kostną, polimerami, materiałami ceramicznymi lub bez nich, umieszcza się w miejscu zaburzeń zrostu kostnego w trakcie zabiegu chirurgicznego [18-21]. Jednocześnie metoda przezskórna ma przewagę nad metodą otwartą kiedy stan skóry w miejscu ingerencji nie pozwala na typowe postępowanie chirurgiczne. Do pobudzenia zrostu kostnego używano średnio ok. 40 ml. szpiku kostnego, a w przypadku paliczek rąk był to jeden mililitr. Nie stosowano ilości powyżej 60 ml., choć istnieją doniesienia o większych dawkach, nawet 150 ml [22]. Zrost kostny uzyskiwano po ponad czterech miesiącach, ale w przypadku stawów rzekomych okazał się on dwukrotnie [2,22]. Przeszczepianie szpiku kostnego poprzedzało zabiegi chirurgiczne z użyciem autogennych przeszczepów kości gąbczastej pobieranych z talerza biodrowego, które były stosowane dopiero po nieskutecznym przeszczepie szpiku [19]. Doniesienia ostatnich lat wskazują na opracowywanie nowych strategii leczenia nie tylko zaburzeń zrostu kostnego z wykorzystaniem autogennego szpiku kostnego czy czynników wzrostowych, ale leczenia samych złamań z ich zastosowaniem już w trakcie pierwotnego zabiegu chirurgicznego, dla skrócenia okresu zrostu i szybszego uruchomienia chorego [1,6,11,23-27]. Zaprezentowane przez autorów wyniki stosowanej metody leczenia zaburzeń zrostu kostnego, szczególnie przy korzyściach ekonomicznych, pozwalają nadal potwierdzić wskazania do jej stosowania.

Wnioski

1. Autogenny przeszczep szpiku kostnego w zaburzeniach zrostu kostnego jest nadal skuteczną metodą leczenia zaburzeń zrostu kostnego, szczególnie zrostu opóźnionego i stawów rzekomych niezakażonych.

2. Największą skuteczność leczenia uzyskano w zaburzeniach zrostu trzonu kości udowej, piszczelowej i kości przedramienia.

Piśmiennictwo

1. **Hamera-Słynarska M.** Farmakologiczne wspomaganie gojenia złamań. *Ort Tr i Reh* 2000; 3: 11-14.
2. **Niedźwiedzki T.** Wpływ przeszczepiania autogennego szpiku kostnego do szpary złamania na przyspieszenie gojenia złamań kości długich. *Przeł Lek* 1992; 49: 255-258.
3. **Niedźwiedzki T.** Wpływ przeszczepiania autogennego szpiku kostnego do szpary złamania na przebieg leczenia zrostów opóźnionych. *Przeł Lek* 1992; 49: 294-297.
4. **Włodarski K, Galus R, Włodarski P.** Kościotwórczy potencjał komórek zrębowych szpiku. *Ortop Tr i Reh* 2006; 8: 573-578.
5. **Marczyński W.** Współczesne poglądy patogenetyczne a biologia zaburzeń zrostu kości długich. *Ortop i Tr* 2006; 3: 7-14.
6. **Axelrad T, Kakar S, Einhorn T.** New technologies for the enhancement of skeletal repair. *Injury Int J Care Injured* 2007; 38 suppl. 1: 49-62.
7. **Sen MK, Micalu T.** Autologous iliac crest bone graft: should it still be the gold standard for treating nonunions? *Injury Int J Care Injured* 2007; 38 suppl. 1: 75-80.
8. **Galois L, Bensoussan D, Diligent J, Pinzano A, Henrionnet C, Choufani E, Stoltz JF, Mainard D.** Autologous bone marrow graft and treatment of delayed and non unions of long bones: technical aspects. *Biomet Mater Eng* 2009; 19: 277-281.
9. **Jager M, Herniougou P, Zilkens C, Herten M, Fischer J, Krauspe R.** Cell therapy in bone healing disorders. *Orthopade* 2010; 39: 499-462.
10. **Beresford JN.** Osteogenic stem cells and the stromal system of bone and marrow. *Clin Orthop* 1989; 240: 270-280.
11. **Bilby R, Jones E, Mac Gonagle D.** The role of mesenchymal stem cells in maintenance and repair of bone. *Injury Int J Care Injured* 2007; 38 suppl.1: 26-32.
12. **Siwach RC, Sangwan SS, Singh R, Goel A.** Role of precutaneous bone marrow grafting in delayed unions, non unions and poor regenerates. *Indian J Med Sci* 2001; 55: 326-336.
13. **Tsiridis E, Upadhyay N, Ginnoudis P.** Molecular aspects of fracture healing. Which are the important molecules? *Injury Int J Care Injured* 2007; 38 suppl.1: 11-25.
14. **Chen Y, Li ZR, Cheng LM, Hong W, Yan R, Pan L, Cai Z, Shu J.** Osteogenic and tracking study of bone marrow stromal stem cells in vivo. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010; 190:2652-2656.
15. **Castillo AB, Jacobs CR.** Mesenchymal stem cell mechanobiology. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 98-104.
16. **Hladki W, Brongel L, Lorkowski J, Budzyński P, Kuliś M.** Autogenous bone marrow grafting for detectable bone healing after fractures. Eight Congress of the European Resuscitation Council, Stavanger, Norway. *Resuscitation* 2006, 69, 1, 158.
17. **Lucarelli E, Donati D, Cenacchi A, Fornasari PM.** Bone reconstruction of large defects using bone marrow derived autologous stem cells. *Transfus Apher Sci* 2004; 30: 169-174.

18. **Lane JM, Yasko AW, Tomin E, Cole BJ, Waller S, Browne M, Turek T, Gross J.** Bone marrow and recombinant human bone morphogenic protein-2 in osseous repair. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 361: 216-227.
19. **Regauer M, Jurgens I, Kotsianos D, Stutzle H, Mutschler W, Schiekne M.** New-bone formation by osteogenic protein-1 and autogenic bone marrow in a critical tibial defect model in sheep. *Zentralbl Chir* 2005; 130: 338-345.
20. **Veillette C, McKee M.** Growth factors – BMPs, DBMs, and buffy coat products: are there any proven differences amongst them? *Injury Int J Care Injured* 2007; 38 suppl. 1: 38-48.
21. **Cinotti G, Patti AM, Vulcano A, Della Rocca C, Polverani G, Ginnicola G, Postacchini F.** Experimental posterolateral spinal fusion with porous ceramics and mesenchymal stem cells. *J Bone Joint Surg Br* 2004; 86: 135-142.
22. **Sebecic B, Gabelica V, Patrlj L, Sosa T.** Percutaneous autologous bone marrow grafting on the site of tibia delayed union. *Croat Med J* 1999; 40: 429-432.
23. **Arazi M, Senaran H, Memik R, Kapicioglu S.** Minimally invasive treatment of simple bone cyst with percutaneous autogenous bone marrow injection. *Orthopaedics* 2005; 28: 108-112.
24. **Stylios G, Wan T, Giannoudis P.** Present status and future potential of enhancing bone healing using nanotechnology. *Injury Int J Care Injured* 2007; 38, suppl.1: 63-74.
25. **Watson JT.** New horizons in orthopedics: a rational discussion of biologics and bone graft substitutes. *Mo Med* 2005; 102: 240-244.
26. **Rougraff BT, Kling TJ.** Treatment of active unicameral bone cysts with percutaneous injection of demineralized bone matrix and autogenous bone marrow. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A: 921-929.
27. **Garnavos C, Mouzopoulos G, Morakis E.** Fixed intramedullary nailing and percutaneous autologous concentrated bone-marrow grafting can promote bone healing in humeral-shaft fractures with delayed union. *Injury* 2010; 41: 563-567.