

Waldemar Hładki
Jacek Lorkowski
Marek Trybus

Skuteczność leczenia zaburzeń zrostu kostnego autogennym szpikiem kostnym

Effectiveness of the bone healing disorders treatment with using autogenous bone marrow grafting

II Katedra Chirurgii Ogólnej CMUJ w Krakowie
Kierownik Katedry: Prof. dr hab. Andrzej Wysocki
Klinika Medycyny Ratunkowej i Obrażeń
Wielonarządowych
Kierownik kliniki: Dr hab. med. Leszek Brongel

Słowa kluczowe:

zaburzenia zrostu kostnego
autogeny szpik kostny
przeszczep szpiku
skuteczność leczenia

Key words:

disorders of bone healing
autogenous bone marrow
bone marrow grafting
effectiveness of treatment

Celem pracy była ocena skuteczności leczenia zaburzeń zrostu kostnego po złamaniach z wykorzystaniem przeszczepu autogennego szpiku kostnego. Powikłania zrostu kostnego w całej badanej grupie stwierdzono u 60(1,04%) chorych. W przedstawionym materiale skuteczność metody osiągnęła 90 procent przy zroście opóźnionym kości, czy prawie 86 procent w leczeniu niezakażonych stawów rzekomych. Skuteczność leczenia była najwyższa przy złamaniach kości przedramienia (ponad 92%). Była także wysoka przy złamaniach kości piszczelowej i wynosiła 85 procent i kości udowej prawie 71 procent. Wyniki zaprezentowane przez autorów potwierdzają skuteczność metody i stanowią wyraźną przesłankę do korzystania z tego sposobu leczenia.

The aim of the study was estimation of effectiveness treatment in patients with disorders of bone healing after fractures using autogenous bone marrow grafting. The bone healing disorders of osseous were noted in 60(1,04%) patients in whole studied group. In introduced material the effectiveness of presented method reached 90 percent in delayed union and almost 86 percent in treatment of non infected non-unions. The highest effectiveness was note in forearm fractures (over 92%). It was also large in tibial fractures - 85 percent, and in femur fractures - 71 percent. The presented by authors results of applied method obtained the clear premise to using this procedure.

Wstęp

Zrost kości jest złożonym procesem gojenia się ran. Powstaje ono w wyniku reakcji zapalnej w miejscu złamania [1-10]. Towarzyszy temu aktywności granulocytów, makrofagów, limfocytów T, osteoblastów i osteoklastów. Krwiak porazowy w miejscu złamania zawierający w niewielkiej liczbie komórki mezenchymalne pozwala zwykle rozpocząć zrost kostny. Osteogenne właściwości komórek zrębowych szpiku odkryto już pod koniec dziewiętnastego wieku ale ich zastosowanie w klinice przypada na ostatnie dziesięciolecie dwudziestego wieku. 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 jak i funkcjonalnej a ich odsetek waha się od 2,5 do 20% [3,4,11-15]. Leczenia jest długotrwałe i wiąże się z kolejnymi zabiegami operacyjnymi. Autogeny prze-

szczep szpiku kostnego zastosowany jako prosta metoda postępowania w zaburzeniach zrostu kostnego stanowi skuteczny sposób rozwiązania tego problemu.

Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności leczenia zaburzeń zrostu kostnego autogennym szpikiem kostnym.

Material

Całą grupę objętych badaniami stanowiło 5746 chorych leczonych pierwszorazowo z powodu złamań kości długich w Klinice Medycyny Ratunkowej i Obrażeń Wielonarządowych II Katedry Chirurgii Ogólnej CMUJ od 1 czerwca 2004 roku do 31 grudnia 2010 roku. Przeszczepy dotyczyły 60 (1,04%) chorych z czego 39 (65,0%) mężczyzn i 21 (35,0%) kobiet. Średni wiek chorych wyniósł 41,9 lat, Mnogich obrażeń ciała doznało 14 (23,73%) chorych (śr 2,9 uszkodzonej okolicy ciała, śr ISS 33 pkt.).

Metodyka

W czasie jednodniowego pobytu w szpitalu u chorych z zaburzeniami zrostu kostnego wykonano przeszczep autogennego szpiku kostnego pobranego na he-

Adres do korespondencji:
Dr hab. n. med. Waldemar Hładki
Klinika Medycyny ratunkowej
i Obrażeń Wielonarządowych CMUJ
ul. Kopernika 21, 31-501 Kraków
Tel.: 012 4248213, 506 140505
e-mail: whladki@interia.pl

parę (od 1 do 60 ml. szpiku, średnio 30 ml) z talerza biodrowego po stronie przeciwnej do miejsca złamania. Zabieg przeprowadzono pod kontrolą toru wizyjnego Rtg, w znieczuleniu ogólnym. Przeszczepu dokonywano metoda zamkniętą – przeskorną. W przypadku stawów rzekomych przeszczep poprzedzono przeskornym udrożnieniem jam szpikowych poprzez ich rozwiarcenie. Oceniano radiologiczny i kliniczny zrost kostny po sześciu tygodniach, trzech i sześciu miesiącach od przeszczepu podczas kontroli ambulatoryjnych.

Wyniki

Z pośród 60 chorych z zaburzeniami zrostu kostnego zrost opóźniony rozpoznano u 30 (50,0%) chorych, brak zrostu rozpoznano u 11 (18,3%) chorych. Niezakażony staw rzekomy stwierdzono u 14 (23,3%) poszkodowanych a ubytek tkanki kostnej u 3 (5,0%) pacjentów. Dwóch pacjentów leczono z powodu zakażonego stawu rzekomego (3,3%).

Przeszczep szpiku zastosowano u 24 (40,0%) osób ze złamaniem kości udowej (trzon u 16, bliższa nasada u 4 i dalsza nasada u 4 chorych). Nie gojące się złamanie kości piszczelowej leczono u 16 (26,7%) pacjentów. Złamania te dotyczyły 1/3 dalszej kości podudzia. Szpik kostny podano także 13 (21,7%) osobom ze złamaniami kości przedramienia, 3 (5,0%) pacjentom po złamaniach paliczek wskaziciela, w tym u jednego po replantacji, 2 (3,3%) po złamaniu obojczyka, jednemu choremu ze stawem rzekomym paliczka dalszego kciuka i jednemu choremu po złamaniu kości ramiennej. U 19 (32,00%) chorych złamanie były wieloodłamowe i wielomiejscowe w tym u 6 (10,16%) złamanie otwarte. U sześciu pacjentów szpik podano dwukrotnie. Radiologiczny zrost kostny po podaniu szpiku kostnego stwierdzono łącznie u 49 (81,7%) chorych. Zrost kostny dotyczył 27 (45,0%) chorych ze zrostem opóźnionym i 7 (11,7%) z brakiem zrostu kostnego, oraz 3 (5,0%) z ubytkiem tkanki kostnej. Zrost kostny dotyczył 12 (20,0%) chorych z niezakażonym stawem rzekomym. Skuteczność leczenia w zależności od rodzaju zaburzeń zrostu kostnego przedstawiono w tabeli I.

Zrost kostny nastąpił u 17 (28,3%) ze złamaniem kości udowej, (trzon kości udowej u 13 i dalsza nasada uda u 2 chorych, bliższa nasada uda 2 osoba) 14 (23,3%) chorych ze złamaniami kości piszczelowej, u 12 (20,0%) ze złamaniami kości przedramienia (7 ze złama-

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

Rodzaj zaburzeń zrostu kostnego	Proporcja skuteczności	Odsetek skuteczności (%)
Zrost opóźniony	30/27	90,0
Brak zrostu	11/7	63,4
Ubytek tkanki kostnej	3/3	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	24/17	70,8
Kość piszczelowa	16/4	87,5
Kości przedramienia	13/12	92,3
Obojczyk	2/2	100,0
Paliczki rąk	4/3	75,0
Kość ramienna	1/1	100,0

niem kości promieniowej, u 4 ze złamaniami kości łokciowej i u jednego ze złamaniami obu kości przedramienia), u 2 ze złamaniem obojczyka, u 3 ze złamaniem paliczek ręki oraz u jednego chorego ze złamaniem kości ramiennej. Skuteczność leczenia w zależności od miejsca złamania przedstawiono w tabeli II.

U wszystkich pacjentów ze stawami rzekomymi przed podaniem szpiku dokonano przeskornego nawiercenia jam szpikowych. Średni czas uzyskania zrostu wyniósł 4,5 miesiąca, ale dla stawów rzekomych był dwukrotnie dłuższy. Metoda okazała się nieskuteczna u 11 (18,3%) 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 złamanie dalszej nasady uda), oraz u jednej osoby po złamaniu kości promieniowej z powodu destabilizacji zespolenia. U 8 (13,33%) kolejnych chorych, u których nie doszło do uszkodzenia implantu przeszczep szpiku okazał się także nieskuteczny. Dotyczyło to 2 chorych po złamaniach przezkrętarzowych (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 ze zmiążdżeniowym złamaniem paliczka dalszego kciuka (brak zrostu).

Dyskusja

Przeszczep autogenego szpiku kostnego powoduje pojawienie się większej liczby osteoblastów i czynników wzrostu pod wpływem przemian zachodzących na drodze pobudzenia i proliferacji fibroblastów. Prowadzi to do szybszego powstawania beleczek kostnych i gojenia na podłożu włóknisto-chrząsteczkowym z wytwarzaniem tkanki kostnej drobnowłóknisto-blażkowatej. Koszty leczenia zaburzeń zrostu kostnego chirurgicznymi metodami otwartymi są znacznie wyższe. Chorzy ci wymagają z reguły ponownego założenia implantu, a często zmiany sposobu zespalania kości z wykorzystaniem innego implantu [5,13,16, 17]. Okres gojenia rany jest dłuższy a pobyt chorego w szpitalu przekracza często dwa tygodnie. Od ponad siedmiu lat autorzy przeszczepiają w klinice autogeny szpik kostny. W tym czasie dokonano poprawy techniki podawania autogenego szpiku kostnego, oraz prowadzenia chorego w warunkach ambulatoryjnych po dokonaniu przeszczepu. Jednocześnie do przeszczepu szpiku kostnego kwalifikowani byli wszyscy chorzy z zaburzeniami zwrotu kostnego jako pierwotny sposób leczenia tego typu zaburzeń. Dopiero brak skuteczności leczenia skutkowało wykorzystaniem innych metod terapii, najczęściej z przeszczepem autogenym kości gąbczastej, czy wycięciem stawu rzekomego i restabilizacją złamania. Szpik kostny autogeny jest podawany w wielu ośrodkach od końca ubiegłego wieku w zaburzeniach zrostu kostnego, a w metodzie tej uzyskiwane są dobre wyniki [3,5, 8,18]. W ostatnich latach obserwuje się

wzrost zainteresowania tą metodą leczenia wśród krajów rozwijających się takich jak Chiny czy Indie [9,16]. Ma to na pewno związek z niskimi kosztami leczenia co przy szybko wzrastającej liczbie mieszkańców tych krajów ma istotne znaczenie. Z drugiej strony uzyskana przez autorów wysoka skuteczność przyczepu sięgająca 90 procent przy zroście opóźnionym kości, czy prawie 86 procentach skuteczności w leczeniu niezakażonych stawów rzekomych broni tę metodę w stosunku do pojawiających się metod leczenia zaburzeń zrostu kostnego z wykorzystaniem czynników wzrostu takich jak morfogenetyczne białka kości (BMP-2, 3, 4, 6, 7), transformujący czynnik wzrostu (TGF-β), czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (PDGF), insulino pochodne czynniki wzrostowe (IGF I i II), czy czynnik wzrostu fibroblastów (FGF) [19-21]. W ostatnich kilkunastu latach pojawiło się także wiele nowych, jednakże drogich metod leczenia zaburzeń zrostu kostnego z wykorzystaniem wyizolowanych i rekombinowanych czynników wzrostu, czy materiałów zastępujących tkankę kostną - polimerów biodegradowalnych (kolagen, żelatyna, kwas poliglikolowy PGA), nie biodegradowalnych (polietylen PE), materiałów ceramicznych -hydroksyapatytów[21-25]. Metody te mają także wysoką skuteczność, ale leczenie jest drogie i stosowane raczej w krajach wysoko rozwiniętych. Zaprezentowane przez autorów wyniki zastosowanej metody leczenia zaburzeń zrostu kostnego, przy niskich kosztach zabiegu, krótkim pobycie w szpitalu, braku konieczności wykonywania rozległych zabiegów chirurgicznych stanowią wyraźną przesłankę do korzystania z tego sposobu leczenia.

Wnioski

1. Największą skuteczność leczenia uzyskano u chorych ze zrostem opóźnionym, niezakażonym stawem rzekomym i brakiem zrostu.
2. Największą skuteczność leczenia dotyczyła zaburzeń zrostu kości udowej, piszczelowej i kości przedramienia.

Piśmiennictwo

1. Beresford JN. Osteogenic stem cells and the stromal system of bone and marrow. *Clin Orthop* 1989; 240: 270-280.
2. 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.
3. Hamera-Słynarska M. Farmakologiczne wspomaganie gojenia złamań. *Ort Tr i Reh* 2000; 3: 11-14.
4. Marczyński W. Współczesne poglądy patogenetyczne a biologia zaburzeń zrostu kości długich. *Ortop i Tr* 2006; 3: 7-14.
5. Niedźwiedzki T. Wpływ przeszczepiania autogenego szpiku kostnego do szpary złamania na przyspieszenie gojenia złamań kości długich. *Przegl Lek* 1992; 49: 255-258.
6. 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.
7. 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.
8. Włodarski K, Galus R, Włodarski P. Kościotwórczy potencjał komórek zrębowych szpiku. *Ortop Tr i Reh* 2006; 8: 573-578.
9. 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.
10. Castillo AB, Jacobs CR. Mesenchymal stem cell mechanobiology. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 98-104.
11. 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.
12. 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.
13. Hładki W, Lorkowski J, Trybus M, Brongel L. Wyniki leczenia pourazowych zaburzeń zrostu kostnego i ubytków kostnych autogenym przeszczepem szpiku kostnego. *Przegl Lek* 2008; 65: 25-28.
14. 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.
15. Jager M, Herniougou P, Zilkens C, Hertzen M, Fischer J, Krauspe R. Cell therapy in bone healing disorders. *Orthopade* 2010; 39: 499-462.
16. Ma JT, Yu M, Zhang MC, Zhu XJ, Xu HY, Liang GJ. Clinical observation on percutaneous bone marrow grafting for treatment of fracture non-union. *Zhongguo Gu Shang* 2009; 22: 862-864.
17. 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.
18. Niedźwiedzki T. Wpływ przeszczepiania autogenego szpiku kostnego do szpary złamania na przebieg leczenia zrostów opóźnionych. *Przegl Lek* 1992; 49: 294-297.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Niedźwiedzki T, Bonczar M, Dąbrowski Z. Zastosowanie komórek podścieliska szpikowego z hodowli in vitro w leczeniu stawów rzekomych. *Nowiny Lek* 2001; 70: 401-410.
24. Sebecic B, Gabelica V, Patrlj L, Sosa T. Precutaneous autologous bone marrow grafting on the site of tibia delayed union. *Croat Med J* 1999; 40: 429-432.
25. Rougraff BT, Kling TJ. Treatment of active unicameral bone cysts with precutaneous injection of demineralized bone matrix and autogenous bone marrow. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A: 921-929.