Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2018/2019

Campus Universitario di Savona

Il ruolo dell'edema osseo nella traumatologia di ginocchio

Candidato:

Dott. Giacomo Manerba, FT

Relatore:

Dott. Nicola Toldo, FT, OMPT

INDICE

Abstract 4

1. Introduzione 5

2. Materiali e Metodi 9

2.1 Modalità di ricerca 9

2.2 Criteri di eleggibilità 10

2.3 Selezione degli studi e valutazione della qualità metodologica 11

2.4 Estrazione e gestione dei dati 11

3. Risultati 12

3.1 Modalità di inclusione degli studi e flow diagram 12

3.2 Valutazione della qualità metodologica 14

3.3 Caratteristiche generali degli studi 16

3.4 Analisi dei singoli studi 23

3.5 Considerazioni generali 30

4. Discussione e limiti 32

4.1 Discussione 32

4.2 Limiti della revisione sistematica 39

5. Conclusioni 41

5.1 Conclusioni 41

6. Keypoints 42

7. Bibliografia 43

Appendice 1. 46

ABSTRACT

BACKGROUND: l'edema osseo è una condizione patologica caratteristica dell'osso spongioso la cui eziopatogenesi, nel ginocchio, è spesso traumatica.

Ad oggi, in letteratura, non vi è un consenso univoco sull'impatto che tale condizione possa avere in termini prognostici all'interno di un quadro patologico.

Sempre più studi affermano che il *bone edema* sia una possibile causa di dolore al ginocchio ma anche un fattore prognostico negativo per quanto riguarda il recupero post-traumatico.

OBIETTIVI: scopo della revisione è quello di analizzare l' impatto dell'edema osseo, in una situazione di ginocchio traumatico, su dolore e funzione in termini di trattamento e prognostici.

MATERIALI E METODI: questa revisione sistematica della letteratura è stata condotta tramite le banche dati di MEDLINE (motore di ricerca Pubmed), PEDro e The Cochrane Library.

La qualità metodologica degli studi è stata valutata tramite i criteri dello STROBE statement per gli studi osservazionali.

Sono stati inclusi studi in lingua inglese, riguardanti una patogenesi traumatica dell'edema osseo e legati principalmente a prognosi e valore clinico di tale condizione; sono stati esclusi studi in cui l'edema osseo fosse legato ad una patogenesi non traumatica.

RISULTATI: partendo da 3572 studi ed applicando i criteri di inclusione/esclusione si è arrivati agli 8 papers che sono stati utilizzati per la review (7 studi di coorte ed 1 caso-controllo).

In questi si parla di edema osseo in soggetti con lesione del LCA (in 7 studi) e con problematiche aspecifiche di ginocchio in fase subacuta (1 studio); l'intervallo di tempo considerato va dai primissimi giorni dal trauma sino a 12 anni.

Se 4 lavori fanno emergere un considerevole impatto del *bone bruise* su dolore e funzione, altrettanti non correlano l' edema osseo ad un peggioramento di tali outcomes.

CONCLUSIONI: In base alla letteratura attuale sull'argomento, non è possibile chiarire in maniera adeguata il ruolo del *bone edema*: in primo luogo per il fatto che ci sono pochi studi sull'argomento ed i risultati di questi sono eterogenei e contrastanti tra di loro; in secondo luogo per chiari limiti strutturali e qualitativi riscontrati.

L'edema osseo potrebbe costituire un impairment considerevole tra il primo ed il terzo mese dal trauma; in ogni caso sono necessari futuri studi di qualità superiore a quelli attualmente disponibili.

1.INTRODUZIONE

L'edema osseo o edema midollare spongioso è una particolare condizione patologica, visibile tramite risonanza magnetica, la cui eziopatogenesi è spesso traumatica[1,2] .

Si caratterizza per un accumulo di liquidi a livello della spongiosa ossea come reazione ad un trauma o ad una situazione di sovraccarico protratto nel tempo; alla valutazione RMN si può trovare in associazione con emartro e microfratture dell'osso trabecolare senza coinvolgimento dell'adiacente corticale ossea[3,4].

Il ginocchio è uno dei distretti articolari più frequentemente colpiti: in particolare, si riscontrano più spesso segni legati al *bone edema* a livello del piatto tibiale laterale e del condilo femorale laterale[1,4,5].

Tale condizione ha un'incidenza medio-alta, in particolar modo viene riscontrata nei traumatismi che comportano lesioni legamentose (singole o associate) e meniscali[5] con il tipico *bone bruise*, ovvero una contusione tra elementi ossei che compongono un'articolazione.

E' leggermente più frequente nel sesso femminile; si presenta più facilmente in traumatismi importanti, in soggetti giovani, durante attività sportiva (tuttavia l'età avanzata è un fattore prognostico negativo nell'evoluzione nel tempo della condizione)[1].

Secondo i dati presenti in letteratura, in situazioni come la lesione del LCA, un *bone bruise* avviene in percentuali variabili tra il 50 ed il 70% dei casi[6,7,8].

Inoltre la meccanica lesionale e la presenza di lesioni associate sono probabilmente legate a caratteristiche dell'edema osseo come localizzazione e dimensione[3,4,6].

Le informazioni circa la durata di tale condizione sono eterogenee: si parla di tempi di risoluzione che vanno dalle 3 settimane dopo l'insorgenza fino a 12 mesi con alcuni studi che parlano di persistenza del quadro patologico a 24 mesi.[9,10,11]

La prognosi, per quanto riguarda la risoluzione dell'edema, è positiva nella grande maggioranza dei casi entro 12 mesi; nei pochi casi dove non avviene una remissione totale, si registra comunque una netta riduzione del volume dell'edema [9,11,12,13].

Talvolta si ha un recupero completo ma in risonanza restano visibili condizioni di fibrosi e/o infiltrazione di tessuto adiposo: ad oggi, il significato clinico di queste non è ancora chiaro[10].

Diversi sono i fattori analizzati come potenzialmente correlabili alla prognosi negativa in caso di edema spongioso: tra questi sembra che entità dell'edema osseo, concomitante osteoartrosi del ginocchio ed età avanzata siano rilevanti [9,14].

Invece, pare che lesioni associate, sesso, carichi lavorativi/sportivi, obesità e localizzazione, trovino scarsa correlazione con un prognosi più lunga e negativa[9].

Sono inoltre diversi gli studi in cui si legano alterazioni conseguenti all'edema osseo, in particolare sovraccarico e degenerazione della cartilagine sovrastante, allo sviluppo, sul lungo termine, di osteoartrosi[3,14,15,16,17].

Scarse sono le informazioni che si hanno riguardo al perdurare dell'edema osseo oltre 2 anni[17] o alle sue recidive negli anni successivi alla sua remissione: sembra che soggetti già colpiti da *bone edema* siano più predisposti a recidiva (forse proprio per la degenerazione della cartilagine sovrastante)[14,17].

BMI elevato ed attività altamente impattanti, oltre ad essere fattori che limitano la remissione dell'edema in fase acuta, potrebbero anche essere legati ad una possibilità di recidiva, specialmente in soggetti maschi con familiarità per osteoartrosi[9,18].

Nel ginocchio l'eziopatogenesi può essere traumatica, degenerativa (artrosi), ischemica, infiammatoria/infettiva, metabolica/endocrina e neoplastica [19,20].

Nello specifico caso di lesione legata a trauma si evidenziano diversi meccanismi: alterata biomeccanica articolare in risposta allo stress, fratture da stress per sovraccarico funzionale e *bone bruise*, di cui si è parlato in precedenza [13,19].

La lesione del LCA (da non contatto più che da contatto) sembra essere particolarmente correlata ad una contusione ossea e dunque potenzialmente ad un successivo edema della spongiosa[7].

Si ipotizza, in diversi lavori presenti in letteratura, che il *bone marrow edema* possa correlarsi ad outcomes peggiori ed inoltre ad un maggior tempo per il recupero della fisiologica omeostasi: range of motion (in particolare completa estensione), riduzione del dolore, controllo neuromuscolare e cammino non antalgico[2,15].

Sembra però che esso non sia tanto correlato alla severità del dolore iniziale che si presenta dopo la ricostruzione legamentosa, quanto invece alla limitazione funzionale[2,21,22].

La condizione patologica di *bone edema* ha delle peculiarità tuttavia, in generale, si caratterizza per una sintomatologia difficile da discriminare clinicamente rispetto ad altre problematiche traumatiche del ginocchio[8,22]; per questo motivo, nei vari studi, la RMN viene proposta come strumento potenzialmente fondamentale dopo un trauma per individuare edema osseo [13,19,23].

Ciò che emerge dalla letteratura sull'argomento è che alcuni tra i più comuni segni e sintomi legati all'edema midollare spongioso siano: dolore, limitazioni funzionali legate a ridotto ROM, ridotta resistenza e sensazione di cedimento[18,19,22].

Non si è arrivati, tuttavia, a trovare una correlazione definitiva tra dolore e edema midollare: ulteriore conferma è la presenza di soggetti asintomatici con significative alterazioni all'indagine con RMN[24,25].

Sono presenti diversi lavori in cui si ipotizzano delle relazioni tra un danno tissutale legato a *bone bruise* e dolore: esso sarebbe causato da un aumento della pressione intraossea(50-90 mmhg rispetto ai fisiologici 20-30 mmhg) dato da un anomalo contenuto di liquidi nell'area spongiosa[19,20].

Tipicamente il dolore viene esacerbato dal carico e talvolta può associarsi a disturbi più o meno severi durante la notte[13,19].

La clinica non segue in maniera lineare le bio-immagini ed infatti la risoluzione del dolore e il recupero delle limitazioni funzionali avvengono spesso prima della remissione totale dell'edema: si parla di sintomi che tendono a migliorare entro 6 settimane con edema osseo che regredisce invece in 3 mesi [22,24,25].

Non c'è, ad oggi, una spiegazione valida della correlazione tra volume dell'edema osseo alla risonanza post-trauma e sintomi soggettivamente riportati dal paziente (dolore, limitazioni funzionali…) [8,18,22,24,26].

Come detto precedentemente, l'edema dell'osso spongioso è un'entità visualizzabile alla risonanza magnetica: è caratterizzata da una zona di segnale iper-intenso in RMN, pesata in T2 con soppressione del tessuto adiposo (T2 fat-sat)[23,27].

Dunque, rispetto a TAC e radiografia convenzionale, la risonanza magnetica è un'indagine più adeguata per valutare un ginocchio post-traumatico e di conseguenza l'eventuale presenza di edema osseo.

Infatti spesso si valuta una problematica al ginocchio tramite un RX per evidenziare alterazioni articolari, tuttavia senza RMN l'edema osseo può passare inosservato e dunque essere una possibile fonte di dolore e limitazione tralasciata[26,27,28].

Durante l'iter diagnostico, tramite RMN, viene di norma valutata anche la localizzazione dell'edema osseo oltre alla sua dimensione ed intensità; alcuni studi trovano analogie tra la zona del dolore riferito dal paziente e la sede dell'edema spongioso senza poi riuscire a dimostrare che sia proprio questo la fonte del dolore[11,28,29].

Dalla risonanza si può inoltre ipotizzare concretamente il meccanismo lesivo: ad esempio, un traumatismo in valgo e rotazione interna di ginocchio è legato ad un'alterazione della porzione posterolaterale della tibia[28,29].

Al momento, in letteratura, non essendo chiaro se l'edema osseo costituisca un impairment considerevole ed impattante sul recupero post-lesione, si parla poco di trattamento specifico per tale condizione.

Dalle varie fonti emergono alcune indicazioni approssimative: si parla soprattutto di gestione del carico e promozione della guarigione spontanea dei tessuti (in fase acuta) e controllo dei fattori di rischio modificabili (alla risoluzione della sintomatologia acuta)[15,22].

Fortunatamente, nella maggior parte dei casi, la problematica si risolve da sé con una guarigione spontanea[19].

La gestione clinica del paziente andrebbe inoltre adeguata a problematiche associate come microfratture trabecolari e osteoartrosi[15,30].

Dal punto di vista della classificazione, nei diversi studi si utilizzano metodi eterogenei, non essendoci un riferimento standard per il *bone marrow edema* post-traumatico: spesso si usa il sistema di classificazione proposto da Mink e Deutsch, spesso si usa quello proposto da Vellet[10,22]. In altri casi, si classifica l'entità dell'edema in base alle sue dimensioni rispetto a quelle del comparto osseo coinvolto (ad esempio 25% del piatto tibiale laterale…)[4,13].

Studi sull'edema osseo sono presenti in letteratura da relativamente poco tempo ed in base ai limitati presupposti teorici sull'argomento, si può dire che: è una condizione patologica frequente nella traumatologia del ginocchio, clinicamente i suoi sintomi non sono distinguibili rispetto a quelli tipici delle lesioni associate (legamenti, menischi) e l'indagine precoce con RMN è strumento più valido rispetto a TAC e RX per individuare anche l'edema osseo in un quadro post-traumatico di ginocchio.

È fondamentale studiare e ricercare il suo impatto all'interno di una lesione articolare del ginocchio.

L'obiettivo di questa revisione sistematica è appunto indagare il ruolo della condizione di edema osseo nel caso in cui si presenti dopo un trauma al ginocchio.

2.MATERIALI E METODI

2.1 Modalità di ricerca:

La presente revisione è stata redatta utilizzando come riferimento le linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses)[31] al fine di garantire la standardizzazione dei dati e delle modalità con le quali sono stati riportati.

La ricerca dei dati è iniziata ad agosto 2018 per concludersi il 17 marzo 2019.

È stata condotta tramite le banche dati di MEDLINE (motore di ricerca Pubmed), PEDro e The Cochrane Library.

La stringa di ricerca è stata sviluppata in accordo con lo schema PICO (i.e. paziente, intervento, controllo, outcome) :

- **P** (PATIENT): sono stati indagati soggetti che avessero sviluppato la condizione di edema osseo in seguito ad evento traumatico.
- **I** (INTERVENTION): sono state considerate eventuali modifiche al trattamento (conservativo, chirurgico) della problematica del ginocchio in caso di edema spongioso.
- **C** (CONTROL): sono state valutate prognosi ed incidenza dell'edema osseo e dunque, in maniera indiretta, la presenza di un eventuale confronto con soggetti con le medesime problematiche di ginocchio ma senza bone edema.
- **O** (OUTCOME): sono stati considerati dolore e recupero dei precedenti livelli funzionali legati ad attività e partecipazione.

Per la stringa sono state utilizzate le seguenti keywords: *"edema"; "bone edema"; "bone bruise"; "prognosis"; "magnetic resonance imaging interventional"; "knee injuries"; "treatment outcome"; "knee joint"; "diagnostic techniques and procedures"; "bone diseases"; "anterior cruciate ligament injuries"; "outcome assessment health care".*

Le keywords sono state combinate nelle stringhe di ricerca tramite gli operatori Booleani "AND" e "OR".

Si è dunque arrivati alla seguente stringa di ricerca presentata in seguito.

("Bone Diseases"[Mesh] OR "bone disease"[Text Word] OR "bone edema" OR "bone oedema" OR "bone bruis* ") AND ("Knee Joint"[Mesh] OR "knee joint"[Text Word] OR "knee injuries"[MeSH Terms] OR "knee injuries"[Text Word] OR "Anterior Cruciate Ligament Injuries"[Mesh] OR "knee dislocation"[MeSH Terms] OR “knee dislocation”[Text Word]) AND ("Outcome Assessment (Health Care)"[Mesh] OR "prognosis"[MeSH Terms] OR prognosis[Text Word] OR "Treatment Outcome"[Mesh] OR "treatment outcome"[Text Word] OR "therapy"[Subheading] OR "disease management"[MeSH Terms] OR disease management[Text Word]) AND ("Diagnostic Techniques and Procedures"[Mesh] OR "Magnetic Resonance Imaging, Interventional"[Mesh]).

In Pubmed(MEDLINE) la stringa ha prodotto 3549 risultati; le stessa è stata adattata alle altre banche dati (PEDro e The Cochrane Library) senza produrre un numero adeguato e significativo di risultati.
Al fine di individuare ulteriori studi, su Medline è stata condotta un’altra ricerca manuale utilizzando le references degli articoli incerti e le funzioni "articoli dello stesso autore" e “articoli correlati”.

2.2 Criteri di eleggibilità:

Criteri di **inclusione**:

- studi legati ad un’eziologia traumatica dell’edema osseo di ginocchio;
- studi in lingua inglese;
- No limite temporale di pubblicazione;
- Principalmente studi su prognosi e rilevanza clinica della condizione;
- RCT e studi osservazionali analitici.

Criteri di **esclusione**:

- studi in cui la causa dell’edema osseo non era traumatica;
- studi in cui l’edema osseo era principalmente correlato alla degenerazione artrosica o a patologie reumatiche;
- studi non in lingua inglese;
- Case report e case series.

2.3 Selezione degli studi e valutazione della qualità metodologica

I papers sono stati valutati per verificare se rispettassero o meno i criteri d'inclusione per questa ricerca.

Inizialmente sono stati scartati gli studi che, da titolo e/o abstract, non fossero inerenti allo scopo della ricerca e, successivamente, si è proceduto con la lettura dei full text degli articoli potenzialmente rilevanti.

I lavori inclusi sono stati valutati tramite lo STROBE statement[32].

2.4 Estrazione e gestione dei dati

Dagli studi sono stati estratti i seguenti dati: tipologia dello studio, durata del follow-up, obiettivo, numerosità del campione e caratteristiche dei partecipanti, intervento, misure di outcome, risultati, aderenza ai criteri dello STROBE statement[32].

3.RISULTATI

3.1 Modalità di inclusione degli studi e flow diagram

La ricerca bibliografica per questa tesi è iniziata ad Agosto 2018 e l'esito di tale processo di sintesi è stato riportato per mezzo del diagramma di flusso basato sulle linee guida del PRISMA statement[31].

Dalla ricerca effettuata nelle principali banche dati, con le modalità sopra descritte, sono stati individuati 3572 records.

Di questi è stata eseguita una selezione preliminare, valutandone la pertinenza tramite titolo ed escludendo, in questo modo, 3485 papers.

Per i titoli rimanenti (87) è stata fatta un'ulteriore scrematura sulla base dell'abstract e si è dunque arrivati a 36 records.

A causa di impossibilità nel reperire il full-text e della lingua di scrittura non inglese, sono stati esclusi altri 6 records.

È stato poi consultato il *full-text* dei papers rimasti (30).

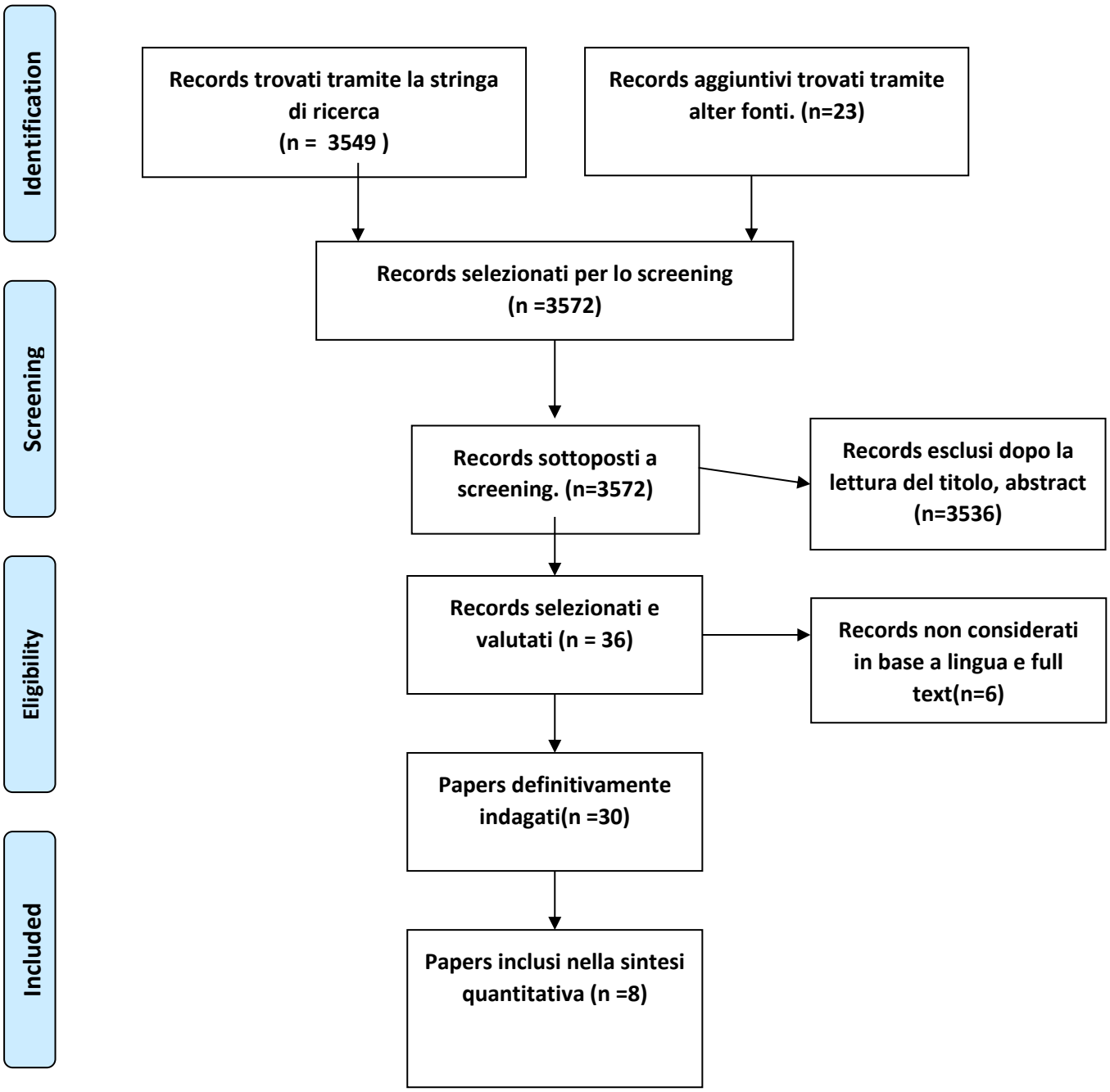
In base ai criteri di inclusione/esclusione, 22 di questi sono stati ulteriormente esclusi.

Principalmente gli studi sono stati esclusi per la loro tipologia (case report/case series) e per l'obiettivo considerato (origine non traumatica dell'edema, nessun riferimento a prognosi, incidenza della condizione su dolore e funzione).

Gli studi rimanenti(8) sono stati selezionati, letti ed analizzati qualitativamente: Filardo et al.(2015)[7], Hanypsiak et al.(2008)[8], Johnson et al.(2000)[15], Dunn et al.(2010)[18], Vincken et al.(2005)[2], Szkopek et al.(2011)[22], Quelard et al.(2010)[30], Costa-Paz et al.(2001)[14].

Dal momento che gli studi analizzati erano tutti osservazionali, è stato usato lo STROBE statement[32] per la valutazione qualitativa dei papers.

In seguito viene presentata la flow chart che sintetizza il processo di scrematura e selezione che ha portato agli 8 papers definitivi **(Flow diagram-PRISMA 2009).**



Flow diagram-PRISMA 2009.

3.2 Valutazione della qualità metodologica

La valutazione della qualità metodologica è stata effettuata tramite l'applicazione dello STROBE statement[32] (**Appendice 1**): questo si indirizza nello specifico agli studi di coorte, caso-controllo e trasversali.

La seguente tabella **(Tabella 1)** rappresenta questo processo valutativo: si indica la presenza/assenza (si/no) di un determinato criterio (C.1,C.2,…) all'interno del paper considerato. L'ultima riga mostra un punteggio per ogni studio indicativo del numero di criteri rispettati sul numero totale delle voci dello STROBE[32](22).

	STUDI	Filardo et al.	Hanypsiak et al.	Quelard et al.	Szkopek et al.	Dunn et al.	Johnson et al.	Costa-paz et al.	Vincken et al.
CRITERI STROBE									
C.1		**No**	**Si**	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**No**	**No**
C.2		**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**
C.3		**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**
C.4		**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**
C.5		**No**	**No**	**No**	**No**	**No**	**No**	**No**	**Si**
C.6		**No**	**No**	**No**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**
C.7		**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**No**	**No**	**Si**
C.8		**Si**	**No**	**Si**	**No**	**Si**	**No**	**No**	**No**
C.9		**No**	**Si**	**No**	**No**	**Si**	**No**	**No**	**No**
C.10		**No**	**No**	**No**	**No**	**Si**	**No**	**No**	**No**
C.11		**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**No**	**Si**
C.12		**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**No**	**Si**
C.13		**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**
C.14		**Si**	**No**	**Si**	**Si**	**No**	**No**	**No**	**Si**
C.15		**Si**	**No**	**Si**	**Si**	**Si**	**No**	**No**	**Si**
C.16		**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**
C.17		**No**	**No**	**No**	**No**	**No**	**No**	**No**	**Si**
C.18		**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**
C.19		**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**No**	**Si**	**Si**
C.20		**si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**Si**	**No**	**Si**
C.21		**Si**	**Si**	**No**	**No**	**No**	**No**	**No**	**No**
C.22		**No**	**No**	**No**	**Si**	**Si**	**No**	**No**	**No**
TOT		**15/22**	**14/22**	**15/22**	**15/22**	**19/22**	**10/22**	**8/22**	**16/22**

Tabella 1. Valutazione qualitativa degli studi.

Come si può vedere dai punteggi totali, in un solo caso (Dunn et al.)[18] si rispettano in maniera quasi completa i criteri dello STROBE[32], mentre nella gran parte degli studi (Filardo et al.[7],Hanypsiak et al.[8],Quelard et al.[30],Szkopek et al.[22], Vincken et al.[2]) non vengono seguiti dai 6 agli 8 criteri.

Casi opposti al paper di Dunn et al.[18] sono gli studi di Johnson et al.[15] e Costa-Paz et al.[14], in cui sono assenti rispettivamente ben 12 e 14 criteri dello STROBE[32].

La media tra i punteggi degli studi è 14/22: è però evidente come i lavori di Johnson et al.[15] e Costa-Paz et al.[14] condizionino, in maniera importante, tale risultato.

Spicca, come detto in precedenza, il paper redatto da Dunn et al.[18] che rispecchia in maniera ottimale la struttura ideale che dovrebbe avere uno studio osservazionale.

Non essendo presente un cut-off valido all'interno dello STROBE statement[32] , tramite il quale classificare gli studi in validi e non, ci si è limitati a valutare semplicemente l'aderenza ai criteri della scala stessa e riportarla come indice di confronto tra i vari papers.

Non a caso, nello stesso documento STROBE [32], si dice chiaramente che la scala non ha come obiettivo una classificazione ultima dei papers, ma semplicemente vuole essere un modello utile per mettere chiarezza su quelle che sono le caratteristiche strutturali che deve avere uno studio osservazionale.

Dalla tabella **(Tabella 1)** è possibile fare alcune osservazioni di carattere generale sui diversi studi.

Il titolo degli studi (C.1) è chiaro ed esplicativo solo in 3 casi (Hanypsiak et al.[8], Quelard et al.[30], Dunn et al.[18]); l'introduzione (C.2, C.3) è invece ben costruita in tutti i casi.

La sezione di materiali e metodi (da C.4 a C.12) è in generale carente e poco dettagliata: è definito il disegno dello studio, è spiegata l'analisi statistica ed è considerato il rischio di bias; invece il processo di reclutamento dei partecipanti e tutto l'iter valutativo degli stessi in relazione alle variabili in studio non è praticamente mai espresso in maniera coerente rispetto al modello STROBE[32].

Risultati e discussione (da C.13 a C.21) sono in linea di massima adeguati e chiari; solo due studi però, Hanypsiak et al.[8] e Filardo et al.[7], contengono una componente fondamentale, ovvero la possibilità di generalizzare i risultati (C.21).

Infine si può notare come solo nello studio di Szkopek et al.[22] e Dunn et al.[18] si parli delle fonti di finanziamento dello studio (C.22).

3.3 Caratteristiche generali degli studi

I risultati ottenuti tramite la ricerca in letteratura sono stati raccolti in tabella per maggiore chiarezza **(Tabella 2)**.

I soggetti inclusi negli 8 studi appartengono in linea di massima ad una fascia d'età tra i 25 ed i 50 anni ed inoltre sono in leggera prevalenza i partecipanti di sesso maschile.

I papers sono relativamente recenti e coprono un periodo di tempo tra il 2000 ed il 2015: infatti, come già detto in introduzione, l'interesse per la condizione clinica di *bone edema* si sta sviluppando in letteratura negli ultimi tempi.

La tipologia di paziente considerata nei vari studi è sicuramente omogenea: infatti solo uno degli 8 papers, quello di Vicken et al.[2], fa riferimento a soggetti con generiche problematiche al ginocchio in fase sub-acuta.

In tutti gli altri casi si parla di soggetti con lesione acuta del legamento crociato anteriore, ovviamente in relazione all'edema della spongiosa.

Si può dunque notare che in letteratura c'è una maggioranza di studi che trattano il *bone bruise* come evento legato alla lesione dell'LCA; questo probabilmente perché, come visto in introduzione, c'è una forte associazione tra il meccanismo traumatico lesivo per il crociato anteriore, la contusione ossea a livello del comparto laterale del ginocchio ed il successivo sviluppo dell'edema osseo[3,4,6,7,8].

Ciò che differenzia l'analisi fatta nei singoli studi è, in particolare, l'intervallo di tempo valutato e dunque il follow-up: i vari papers selezionati ci permettono di avere una visione ampia che va dai primissimi tempi post-trauma e pre-intervento sino ad anni dopo l'evento primario.

Si va da un focus sul breve periodo, in generale il primo mese dal trauma, come negli studi di Johnson et al.[15] e di Dunn et al.[18], ad un'analisi sul medio periodo, 3-12 mesi, come negli studi di Filardo et al.[7], Vincken et al[2]., Szopek et al[22]. e Quelard et al.[30], per arrivare poi ad un'indagine sul lungo periodo come nello studio di Costa-Paz et al.[14], follow-up a 2 anni, sino ai 12 anni dello studio di Hanypsiak et al[8] **(Grafico 1)**.

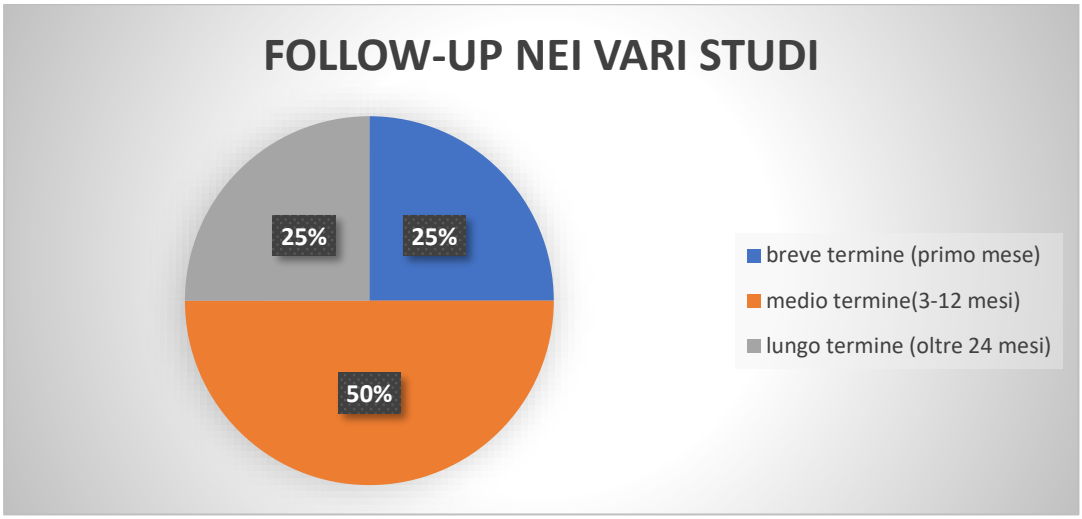


Grafico 1. Il grafico considera i periodi di follow-up posti nei vari studi e dunque quale sia l'intervallo di tempo maggiormente considerato; come si può vedere, la metà esatta degli studi considera un periodo compreso tra i 3 ed i 12 mesi dal trauma (medio termine).

Obiettivo comune dei papers selezionati, nonché filo conduttore della revisione sistematica, è la valutazione del ruolo clinico dell'edema osseo.

Questa macro-tematica viene poi sviscerata nei suoi vari aspetti all'interno dei diversi studi.

Nello studio di Filardo et al.[7] si tratta il ritorno all'attività sportiva, in quello di Vincken et al[2]., Szopek et al.[22], Costa-Paz et al.[14] ed Hanypsiak et al.[8] si correla l'edema osseo ad alcuni outcomes prognostici come l'intensità del dolore, il recupero del ROM, la funzione del ginocchio in termini soggettivi ed oggettivi.

In Dunn et al.[18] così come in Quelard et al.[30] si fa riferimento al ruolo dell'edema osseo come fattore di rischio pre-operatorio nel caso di ricostruzione del legamento crociato lesionato.

Nei vari papers inclusi sono state utilizzate delle specifiche scale di valutazione e/o questionari per indagare con maggior rigore gli outcomes oggetto di studio.

In generale sono stati analizzati parametri come dolore e range of motion insieme a funzione, attività e partecipazione: questi ultimi tre, sono stati indagati, nei diversi papers, con scale differenti tra loro ma con intento comune e risultati facilmente confrontabili.

In generale si possono citare: NRS/VAS; KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score); IKDC/INTERNATIONAL KNEE DOCUMENTATION COMMITTEE; SF-36 (short-form 36); misurazione goniometrica: per valutare il PROM e l'AROM; Noyes assesement of function and symptoms; Tegner activity score; Marx activity scale.

Tabella 2. Presentazione degli studi.

AUTORE E DATA	TIPOLOGIA DELLO STUDIO	NUMERO DI PARTECIPANTI	CONDIZIONE CLINICA DEI PAZIENTI IN STUDIO	FOLLOW UP	OBIETTIVO DELLO STUDIO/IPOTESI	RISULTATI/OUTCOMES
Filardo et al. 2015[7]	Studio caso-controllo.	134 partecipanti (98 uomini, 36 donne).	Pazienti con lesione del LCA e indagine di RMN svolta entro 6 mesi dal trauma.	Medio termine. (6-12 mesi).	L'obiettivo dello studio è quello di valutare l'impatto dell'edema della spongiosa in un quadro di lesione del LCA e di indagarne la correlazione con prognosi clinica e ritorno all'attività sportiva.	La presenza di BME(*bone marrow edema*) si correla con outcomes peggiori in termini di dolore e funzione nella riabilitazione post-lesione del crociato anteriore.
Hanypsiak et al. 2008[8]	Studio longitudinale prospettico di coorte.	44 partecipanti (31 uomini, 13 donne).	Pazienti che hanno subito una ricostruzione del LCA dopo una lesione di 3° grado tra il 4 settembre 1990 e il 7 maggio 1991.	Lungo termine (12 anni).	Prima ipotesi: *bone bruise* e lesioni cartilaginee riportate nel momento del trauma persistono nel tempo. Seconda ipotesi: *bone bruise* e lesioni cartilaginee non si associano agli outcomes a lungo termine post-ricostruzione LCA secondo il questionario l'International Knee Documentation Committee.	Il *bone bruise* riportato in sede traumatica non altera in maniera significativa il questionario soggettivo IKDC; inoltre lesioni cartilaginee associate, riscontrate tramite RMN, non inficiano i punteggi del IKDC.
Johnson et al. 2000[15]	Studio prospettico di coorte.	40 partecipanti divisi in due gruppi da 20. Un gruppo con edema osseo ed un gruppo senza.	Pazienti con un quadro clinico di ginocchio infiammato dopo una lesione del LCA con/senza edema della spongiosa e lesioni dell'osso subcondrale.	Breve termine (1,2,3,4 settimane post trauma).	Obiettivo dello studio è quello di confrontare il recupero della fisiologica condizione di omeostasi al ginocchio dopo una lesione di LCA con e senza associazione di edema osseo e lesioni sub-condrali.	Sono presenti differenze statisticamente significative in diversi outcomes tra soggetti con e senza edema osseo. Nelle 4 settimane i soggetti con bone edema hanno tempi più lenti di: risoluzione del gonfiore, ritorno ad una deambulazione indolore e recupero di un ROM pari a quello dell'arto sano. Inoltre vi è una differenza significativa in termini di dolore (VAS).

Dunn et al. 2010[18]	Studio prospettico di coorte.	525 partecipanti: non-sport injury (n=73), contact sport injury (football, n=74), and non-contact sport injury (n=318).	Pazienti che in seguito a lesione del LCA e edema della spongiosa sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di ricostruzione.	Breve termine (2 settimane).	Obiettivo principale dello studio è di valutare il ruolo *del bone marrow edema* come fattore di rischio preoperatorio in termini di dolore e altri sintomi in soggetti con lesione del LCA. In secondo luogo lo studio mira a individuare specifici fattori demografici e meccanismi traumatici legati al *bone bruise.*	Non c'è una correlazione statisticamente significativa tra la presenza di *bone edema* e dolore/sintomi valutati tramite la KOOS e la SF-36. Inoltre giovane età e meccanismo lesionale non legato a salto nel momento del trauma sono fattori significativamente associati alla presenza di *bone edema*.

Vincken et al. 2005[2]	Studio prospettico multicentrico di coorte.	460 partecipanti (69,3 % uomini).	Pazienti con problematiche al ginocchio in fase sub-acuta. I soggetti sono stati divisi in 4 gruppi: inizialmente soggetti con e senza problematiche intra-articolari. Successivamente in soggetti con e senza *bone bruise.*	Medio termine (6 mesi).	Obiettivo dello studio è quello di valutare la correlazione tra edema osseo e problematiche peri-articolari e indagare l'impatto del *bone edema* sulla prognosi a medio termine nelle patologie di ginocchio.	Il *bone bruise* ha un esordio traumatico nel 85,5% dei casi. L'edema della spongiosa si correla in maniera significativa ad altre problematiche intra-articolari. Nei soggetti con patologie articolari, all'esordio dei sintomi c'è una differenza significativa in termini di performance tra quelli con e quelli senza edema osseo; tuttavia il recupero è costante in entrambi i casi e gli outcomes a sei mesi sono ugualmente positivi. Anche nei soggetti senza problematiche articolari c'è una significativa riduzione della funzione all'esordio dei sintomi nei casi di bone edema; a 6 mesi si può inoltre notare che l'incremento in termini di funzione è maggiore nei soggetti con edema midollare così come è più ampia la riduzione del dolore.

Szkopek et al. 2011[22]	Studio prospettico di coorte.	17 partecipanti (10 uomini, 7 donne).	Pazienti con lesione acuta del LCA.	Medio termine (2 mesi). Valutazione RMN a 2 settimane dal trauma, a un mese ed infine a 2 mesi.	Obiettivo dello studio è di valutare in che modo intensità e volume dell'edema osseo si correlino con severità del dolore (NRS) e funzione del ginocchio (KOOS). Inoltre lo studio si propone di valutare il naturale decorso del *bone bruise* dopo la riparazione del LCA.	L'edema della spongiosa ha un decorso per cui aumenta nelle prime 2 settimane e poi tende a diminuire dal primo mese in poi. Lo studio non trova correlazioni tra edema osseo e severità del dolore e riduzione della funzione: infatti al contrario del decorso dell'edema midollare, i sintomi del paziente migliorano già entro due settimane dal trauma (riduzione del 50% alla NRS). Il dolore sarebbe dunque maggiormente legato ad affezioni dei tessuti molli. Lo studio fa inoltre una digressione sul trattamento riabilitativo: vista l'assenza di correlazione non avrebbe senso modificare la riabilitazione in presenza di *bone bruise*.

Quelard et al. 2010[30]	Studio prospettico, longitudinale di coorte.	217 partecipanti (139 uomini, 78 donne). Età media 29 anni.	Pazienti con lesione acuta del LCA trattati chirurgicamente tra gennaio 2007 e marzo 2008.	Medio termine (primo follow-up a 6 settimane; secondo follow-up a 3 mesi).	Obiettivo dello studio è analizzare l'impatto di alcuni fattori di rischio preoperatori(tra cui l'edema osseo) su deficit di ROM persistenti dopo una ricostruzione di LCA.	Prima dell'intervento chirurgico 29 pazienti (13,4%) mostravano ROM incompleto; un ritardato recupero del ROM era poi presente in 58 (26,7%) pazienti a 6 settimane e in 26 (12%) a 3 mesi. Lo studio dimostra che: un limitato ROM preoperatorio e la presenza di edema osseo sono fattori fortemente e significativamente correlati ad una riabilitazione difficoltosa dopo intervento di ricostruzione del LCA.
Costa-Paz et al 2001[14]	Studio di coorte.	21 pazienti (età media di 31 anni), con lesione acuta di LCA in associazione a edema osseo visualizzato alla risonanza magnetica.	Pazienti con una lesione acuta del LCA sottoposti ad intervento chirurgico a massimo 2 mesi dal trauma e con una RMN preoperatoria.	Lungo termine. (2 anni). Viene fatta una suddivisione in 3 gradi per l'edema osseo: questa si basa su ampiezza e impatto sull'adiacente superficie articolare.	Obiettivo dello studio è quello di indagare l'evoluzione del *bone marrow edema* con follow-up a 2 anni ed analizzare la sua correlazione con la clinica. Inoltre si propone di vedere se una severità maggiore si correli ad outcomes peggiori.	Di 29 *bone bruises* individuati con la RMN preoperatoria, 23 si sono risolti spontaneamente. I soggetti con affezioni ancora presenti a 2 anni tuttavia non mostrano differenze in clinica ed ai punteggi della IKDC. Dunque non sembra esserci correlazione tra severità e persistenza dell'edema osseo e condizione clinica del paziente con LCA ricostruito a 2 anni.

3.4 Analisi dei singoli studi

Dopo aver sintetizzato le caratteristiche generali e comuni ai vari studi (**3.3**) ed aver schematizzato **(Tabella 2)** i keypoints di ogni lavoro, in questa sezione si è deciso di descrivere, uno ad uno, i singoli papers inclusi nella review, così da proporre un ampio quadro generale sull'argomento prima di trarre le relative conclusioni tramite il confronto tra studi.

È stato considerato, in primo luogo, lo studio di Vincken et al.[2] in quanto unico a distinguersi dagli altri per la tipologia di partecipanti.

Vincken et al.(2005)[2]

Come detto sopra, è l'unico tra i papers inclusi a differire per tipologia di pazienti inclusi: infatti sono stati inclusi soggetti con problematiche aspecifiche di ginocchio da almeno 4 settimane con segni e sintomi quali dolore, edema, instabilità e/o sensazione di blocco.

Nello studio considerato è stato creato un campione di 664 soggetti con disturbi aspecifici al ginocchio: questi sono stati sottoposti ad un'indagine RMN entro 2 settimane dalla selezione.

I soggetti, al momento della prima RMN, sono stati inoltre sottoposti ad un colloquio riguardante dolore e funzione del ginocchio.

Risonanza e colloquio sono stati poi ripetuti come follow-up a sei mesi dalla prima data.

124 pazienti (18,7%) avevano edema midollare spongioso alla prima risonanza magnetica: in questi, nell'85,5 % dei casi, la condizione era scaturita da un trauma iniziale ($p<0,001$).

Sul totale dei 664 pazienti, il bone edema è stato riscontrato più frequentemente in soggetti con anche problematiche intra-articolari associate rispetto a quelli senza ($p<o,o3$, correlazione significativa).

Nei soggetti con disturbi intra-articolari, al momento della prima risonanza, c'è stata una differenza significativa in termini di performance tra quelli con e quelli senza edema osseo ($p<0,001$); tuttavia il recupero è stato costante in entrambi i casi e gli outcomes a sei mesi sono ugualmente positivi ($p<0,003$).

Anche nei soggetti senza problematiche articolari c'è stata una significativa riduzione della funzione all'esordio dei sintomi nei casi di bone edema ($p<0,02$); a 6 mesi si può inoltre notare che l'incremento in termini di funzione è stato maggiore nei soggetti con edema midollare ($p<0,001$) così come è stata più ampia la riduzione del dolore ($p<0,039$).

Gli outcomes sono stati valutati tramite due scale di valutazione: la Noyes assesement of function and symptoms e la Tegner activity score.

Dallo studio sembra emergere un significativo impatto dell'edema osseo in termini di dolore e funzione del ginocchio nel breve termine che però tende a ridursi fino alla risoluzione in sei mesi. Nei due grafici riportati di seguito **(Grafico 2; Grafico 3)** si possono vedere chiaramente i punteggi riportati dai 4 gruppi di soggetti in studio allo score di Noyes: come evidenziato, i dati sono stati rilevati nel momento della prima risonanza e sei mesi dopo.

Il primo grafico è relativo al dominio della "funzione"; il secondo a quello dei "sintomi".

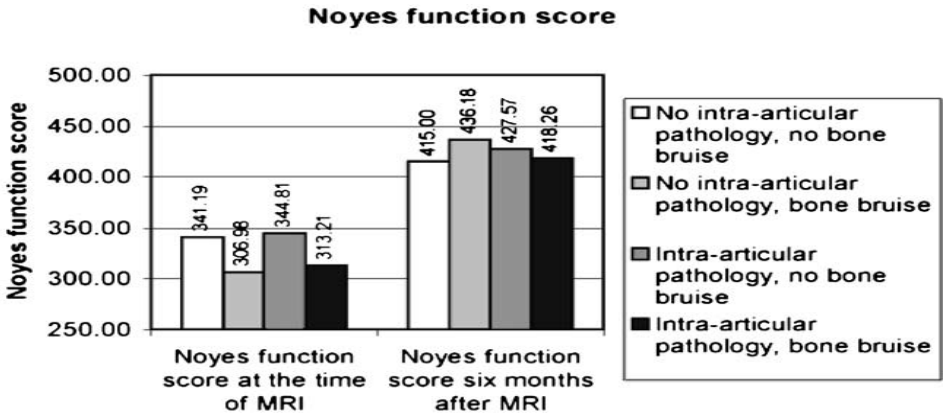


Grafico 2. Il grafico evidenzia i punteggi riportati dai 4 gruppi di soggetti in studio in relazione al dominio "funzione" dello score di Noyes. Gli scores sono stati rilevati al tempo della prima RMN e dopo 6 mesi.

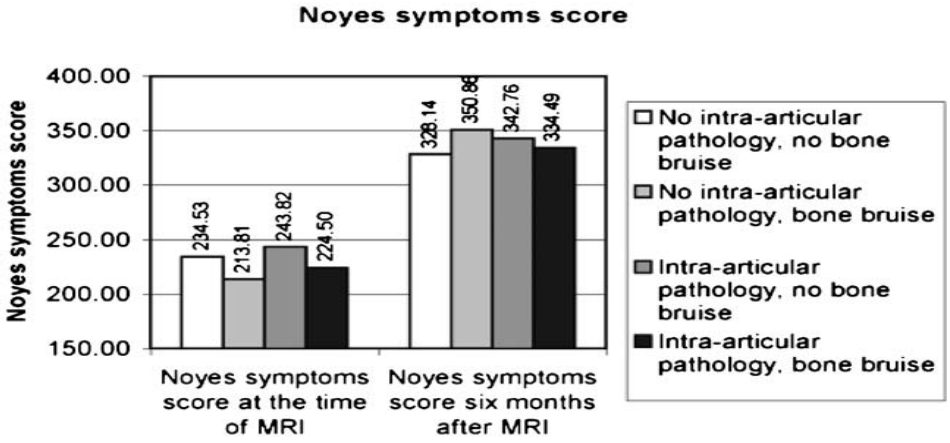


Grafico 3. Il grafico evidenzia i punteggi riportati dai 4 gruppi di soggetti in studio in relazione al dominio "sintomi" dello score di Noyes. Gli scores sono stati rilevati al tempo della prima RMN e dopo 6 mesi.

Szkopek et al. (2011)[22]

Studio prospettico di coorte con buona aderenza ai criteri dello STROBE statement[32].

Limite è un campione di partecipanti particolarmente ristretto: 17 soggetti di cui 10 uomini e 7 donne con lesione acuta del legamento crociato anteriore.

I soggetti inclusi nello studio sono stati sottoposti ad una risonanza a due settimane dopo l'evento lesivo, una dopo un mese ed infine una dopo due mesi; inoltre ad ogni visita hanno riportato l'intensità del dolore su una scala NRS e la funzione del ginocchio su una KOOS.

Tramite la risonanza sono state indagate alcune caratteristiche dell'edema spongioso quali intensità e volume.

L'edema della spongiosa ha un decorso per cui aumenta nelle prime 2 settimane e poi tende a diminuire dal primo mese in poi.

Lo studio non trova correlazioni tra edema osseo e severità del dolore e riduzione della funzione: infatti al contrario del decorso dell'edema midollare, i sintomi del paziente migliorano già entro due settimane dal trauma (riduzione del 50% alla NRS).

Il dolore sarebbe dunque maggiormente legato ad affezioni dei tessuti molli.

Lo studio fa inoltre una digressione sul trattamento riabilitativo: vista l'assenza di correlazione non avrebbe senso modificare la riabilitazione in presenza di *bone bruise*.

Quelard et al. (2010)[30] *e Dunn et al. (2010)*[18]

Si è deciso di analizzare i due papers insieme dal momento che, tra i 7 lavori che trattano soggetti con lesione del LCA, entrambi hanno considerato l'impatto dell'edema osseo come fattore di rischio pre-operatorio in un intervento di ricostruzione del legamento.

Inoltre sono entrambi studi prospettici di coorte; all'analisi qualitativa STROBE[32] hanno riportato dei buoni punteggi.

Entrambi gli studi possono vantare un campione elevato: nel primo sono stati inclusi 217 partecipanti, nel secondo, invece, 525.

Nel lavoro di Quelard et al.[30] i soggetti sono stati sottoposti ad una RMN prima dell'intervento e ad una a 3 mesi: è stato così monitorato l'andamento dell'edema osseo.

Il ROM è stato valutato in occasione della prima risonanza, a sei settimane e poi a 3 mesi: un deficit maggiore di 5 gradi di estensione e/o di 30 gradi di flessione a 3 settimane è stato considerato come ROM deficitario.

Prima dell'intervento chirurgico 29 pazienti (13,4%) hanno mostrato un ROM incompleto; un ritardato recupero del ROM è stato poi individuato in 58 (26,7%) pazienti a 6 settimane e in 26 (12%) a 3 mesi.

Lo studio arriva a queste conclusioni: un limitato ROM preoperatorio e la presenza di edema osseo sono fattori fortemente e significativamente correlati ad una riabilitazione difficoltosa dopo intervento di ricostruzione del LCA ($p<0,001$).

Nel paper di Dunn et al.[18] sono stati reclutati soggetti che avessero fatto un RMN prima dell'intervento di ricostruzione del LCA.

Questi inoltre hanno compilato un fascicolo con al suo interno le seguenti scale e questionari: SF-36, KOOS e Marx activity scale per valutare dolore, altri sintomi e limitazioni di attività e partecipazione.

Lo stesso fascicolo è stato compilato 2 settimane dopo la data iniziale.

Il paper arriva alle seguenti conclusioni: non c'è una correlazione statisticamente significativa tra la presenza di bone edema e dolore/sintomi valutati tramite la KOOS, la SF-36 e la Marx.

Infatti tra i fattori indagati sembra che gli unici significativamente correlati siano: concomitante lesione del LCL ($p=0,014$), BMI elevato ($p<0,0001$), sesso femminile ($p<0,0001$) ed età avanzata ($p<0,038$).

In secondo luogo lo studio afferma che giovane età ($p=0,034$) e meccanismo lesionale non legato a salto nel momento del trauma ($p=0,006$) sono fattori significativamente associati all'insorgenza di bone edema.

Lo studio si conclude parlando dei suoi forti limiti metodologici: afferma che un follow-up di 2 anni sarebbe molto più significativo per riportare risultati più influenti.

Per concludere è significativo osservare come due studi dal campione e dall'obiettivo simile arrivino però a conclusioni diametralmente opposte.

Filardo et al. (2015)[7]

Questo è l'unico studio retrospettivo caso-controllo incluso nella revisione; è inoltre il più recente in termini di pubblicazione (2015).

Rispetta discretamente i criteri dello STROBE[32].

Nel paper sono stati inclusi 134 partecipanti (98 uomini, 36 donne) con lesione acuta del LCA, età compresa tra i 16 e 50 anni, RMN fatta entro 6 mesi dall'evento traumatico.

Tramite risonanza è stato valutato l'edema osseo in termini di intensità e volume; criteri clinici quali dolore, funzione, attività e partecipazione sono stati indagati tramite i questionari IKDC e Tegner score.

Il follow-up è stato posto a 6 e 12 mesi.

In primis lo studio ha evidenziato come il *bone edema* abbia una regressione spontanea nel corso dei mesi: prima del terzo mese è stato individuato nel 64,7% dei soggetti, dopo il terzo mese nel 25%. ($p<0,008$).

Nello studio è stato ipotizzato che la persistenza di edema osseo oltre tre mesi fosse più che altro correlata ad un trauma molto severo.

Si è visto che i soggetti con edema spongioso importante dopo i 3 mesi non erano stati in grado di recuperare una completa attività sportiva al follow-up a medio-lungo termine **(grafico 4)**; invece il 54% dei soggetti senza edema avevano riferito di aver raggiunto almeno il 90% del loro livello sportivo, secondo la Tegner score. ($p=0,01$).

Viene dichiarato inoltre che, ad 1 anno dal trauma, i soggetti con edema abbiano riportato un recupero minore ($p=0,07$) e che dunque l'edema osseo si possa correlare con un più lungo periodo di recupero (72.6 mesi dopo l'intervento, $p=0,038$).

Conclusione dello studio è che la presenza di BME si correla con outcomes peggiori in termini di dolore e funzione nella riabilitazione post-lesione del crociato anteriore in soggetti in cui la condizione è persistita oltre i terzo mese, ovvero quei soggetti che si ipotizza abbiano subito un trauma importante con concomitanti lesioni cartilaginee e sub-condrali.

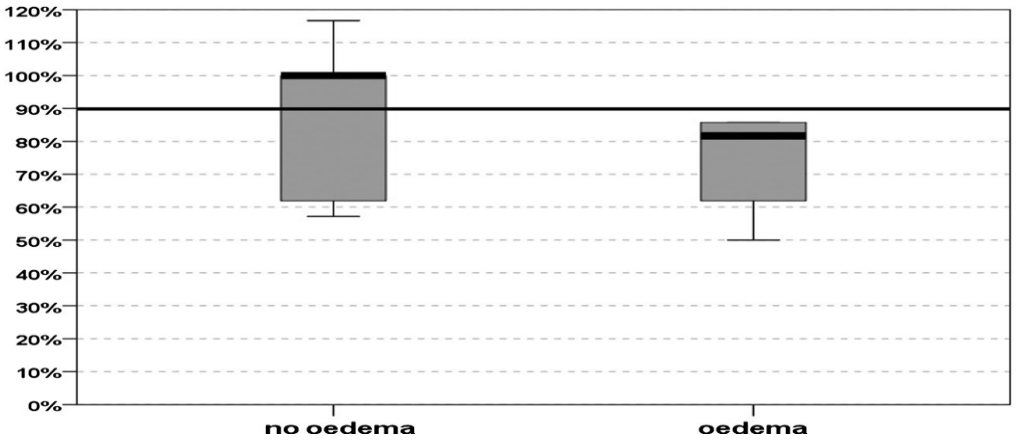


Grafico 4. Il grafico riportato mostra come una significativa parte dei soggetti senza edema osseo abbia raggiunto il 90% della propria performance atletica a 3 mesi dalla lesione; nessun soggetto con edema osseo si avvicina a queste percentuali.

Costa-Paz et al. (2001)[14]

Studio di coorte del 2001 che si discosta di molto dai parametri dello STROBE statement[32]; in ogni caso è tra i meno recenti, tra quelli considerati, ed è stato spesso utilizzato come fonte per gli studi successivi sull'argomento.

Il paper considera una popolazione limitata a 21 pazienti (età media di 31 anni), con lesione acuta di LCA in associazione a edema osseo visualizzato alla risonanza magnetica.

Il follow-up è stato posto a 2 anni; è stata considerata una prima risonanza preoperatoria ed una seconda tra i 24 e 64 mesi dalla prima (in media 34 mesi).

Tramite risonanza sono state analizzate le caratteristiche dell'edema midollare secondo una classificazione in tre sottogruppi, progressiva dal meno al più severo.

Outcomes clinici sono stati valutati tramite il questionario IKDC.

Lo studio nei risultati afferma che di 29 *bone bruises* individuati con la RMN preoperatoria, 23 si sono risolti spontaneamente.

I soggetti con affezioni ancora presenti a 2 anni tuttavia non mostrano differenze in clinica ed ai punteggi della IKDC.

Dunque non sembra esserci correlazione tra severità e persistenza dell'edema osseo e condizione clinica del paziente con LCA ricostruito a 2 anni.

Gli autori si impegnano però ad indicare come i risultati ottenuti non possono essere ritenuti certi e che l'argomento ha la necessità di essere sviluppato in maniera più approfondita.

Johnson et al. (2000)[15]

Si tratta di uno studio prospettico di coorte; rispetto ai criteri dello STROBE si mostra anch'esso molto impreciso.

Nel paper sono stati considerati 40 partecipanti con lesione del LCA ed in fase infiammatoria (1 settimana dal trauma): sono stati inclusi solo soggetti sottoposti ad una risonanza entro ad una settimana dall'evento lesivo.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi da 20, un gruppo con edema osseo ed un gruppo senza.

In tutti i soggetti gli outcomes clinici sono stati valutati ad 1,2,3 e 4 settimane dal trauma.

Sono stati considerati: gonfiore (misurando il volume in centimetri), range of motion, recupero di una normale deambulazione e dolore (VAS).

Nelle conclusioni dello studio sono state riscontrate differenze statisticamente significative in diversi outcomes tra soggetti con e senza edema osseo.

Nelle 4 settimane i soggetti con bone edema hanno tempi più lenti di: risoluzione del gonfiore, ritorno ad una deambulazione indolore e recupero di un ROM pari a quello dell'arto sano($p<0,001$).

Inoltre vi è una differenza significativa in termini di dolore (VAS).

Hanyspiak et al. (2008)[8]

Studio longitudinale di coorte; rispetta in maniera discreta i criteri dello STROBE[32].

Tra i papers considerati è quello con il periodo di follow-up più lungo in assoluto: 12 anni.

Sono stati inclusi 44 soggetti con lesione del LCA con possibile *bone bruise* osservato alla risonanza, sottoposti a ricostruzione chirurgica; i pazienti sono stati rivalutati a 12 anni con un'ulteriore risonanza ed una valutazione clinica tramite questionario IKDC.

L'80% dei pazienti inclusi aveva mostrato edema spongioso alla prima risonanza; nessun soggetto mostrava sequele di tale condizione a 12 anni.

Il risultato al questionario IKDC è stato in media 70,3 al follow-up; 70,6 in soggetti senza edema osseo e 70,3 in soggetti con edema osseo ($p>0,5$).

La differenza riscontrata non è dunque statisticamente significativa.

Lo studio in conclusione afferma che il *bone bruise* riportato in sede traumatica non altera in maniera significativa il questionario soggettivo IKDC al follow-up a 12 anni dal trauma; inoltre lesioni cartilaginee associate, riscontrate tramite RMN, non inficiano i punteggi del IKDC.

3.5 Considerazioni generali

Dalle sezioni precedenti della tesi (**3.3;3.4**) si può notare come la visione odierna dell'argomento edema osseo sia, ad oggi, tutt'altro che omogenea in letteratura.

Il valore dei dati contenuti negli studi va letto considerando fattori quali il rispetto dei parametri dello STROBE statement[32] **(Grafico 5)** e la numerosità campionaria **(Grafico 6)** oltre, ovviamente, ai tempi di follow-up, già evidenziati in precedenza.

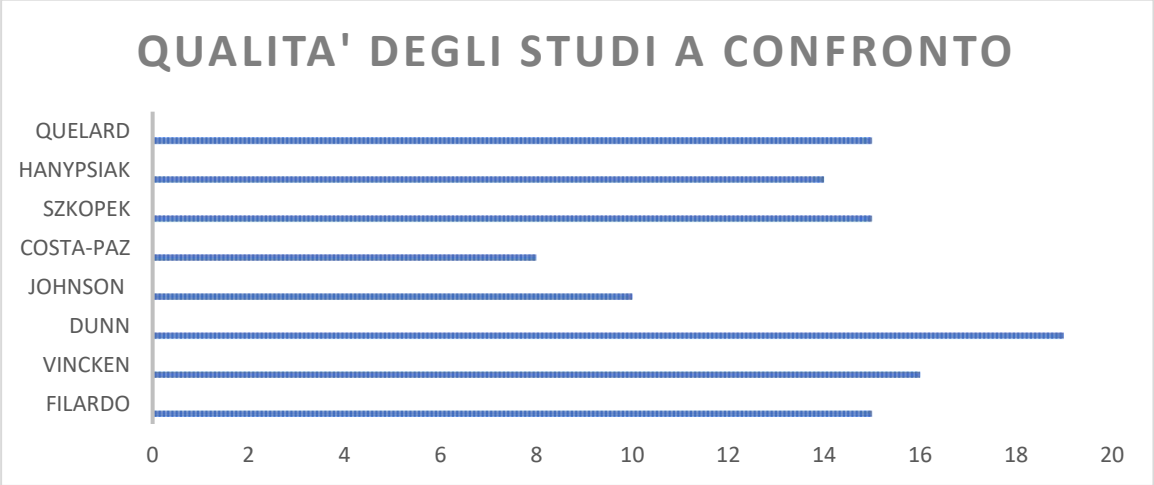


Grafico 5. Grafico che esprime i punteggi riportati dagli studi alla valutazione tramite lo STROBE statement[32].

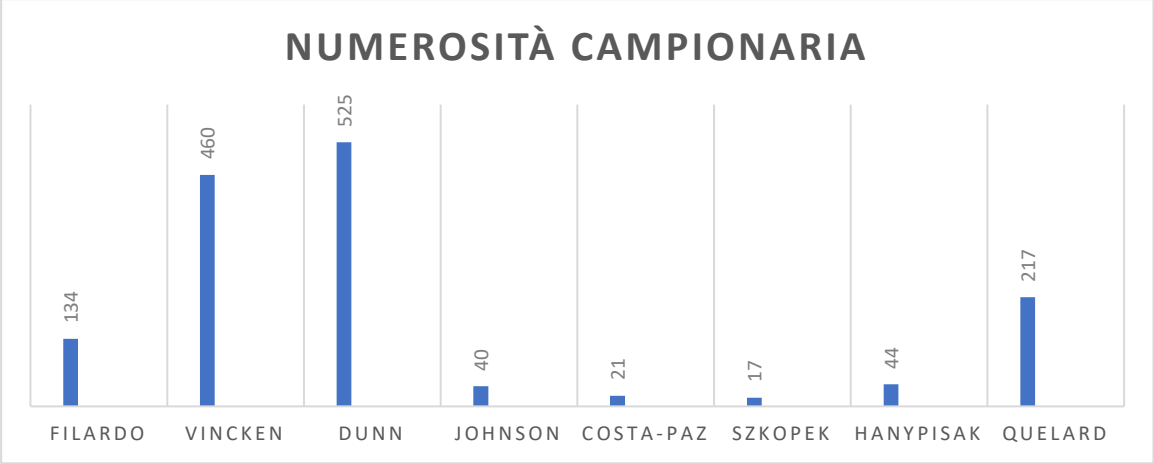


Grafico 6. Grafico che mette in mostra il numero di soggetti coinvolti nei singoli studi.

I risultati espressi nel paper di Vincken et al.[2] sono rafforzati da un buona aderenza allo STROBE[32] (16/22) ed allo stesso tempo da un campione numeroso; tuttavia è senza dubbio lo studio meno specifico, dal momento che include soggetti con generiche problematiche di ginocchio anche molto distanti le une dalle altre.

Quelard et al.[30] e Dunn et al.[18] considerano la condizione di edema osseo come fattore di rischio preoperatorio.

I risultati sono contrastanti: qualitativamente parlando si propende a dar maggior valore ai dati emersi dall'opera di Dunn et al.[18] rispetto a quella di Quelard et al.[30].

Infatti, come già detto, la prima rispetta in maniera ottimale i criteri dello STROBE statement[32] (19/22) mentre la seconda si è attenuta in maniera lievemente minore ed ha un campione di pazienti che è circa la metà della prima.

C'è da dire inoltre che risultati così diversi sono influenzati anche dal tempi di follow-up difficilmente confrontabili tra i due studi.

Szkopek et al.[22], Hanypisak et al.[8] e Costa-Paz et al.[14] faticano a trovare correlazioni significative tra *bone marrow edema* (BME) e riduzione degli outcomes valutati.

I risultati sono più attendibili nell'opera di Szkopek et al.[22] in virtù di un discreto rispetto dei parametri dello STROBE (15/22) mentre, come detto in precedenza, l'opera di Costa-Paz et al.[14], nonostante abbia il merito di essere uno dei primi studi a muovere interesse sull'argomento,
è molto lontana dai parametri dello STROBE[32] ed ha un piccolo campione di pazienti che in realtà è comunque superiore a quello del lavoro di Szkopek et al[22].

Il paper di Hanypsiak et al.[8] è difficilmente confrontabile dato il follow-up molto diverso da quello degli altri studi inclusi; esso ha una buona aderenza ai criteri STROBE[32] ed un piccolo campione.

Infine in due studi, Johnson et al. e Filardo et al.[7], si mettono in luce risultati a favore di una correlazione significativa dell'edema midollare con esiti peggiori dopo lesione del crociato anteriore.

Nel lavoro di Johnson et al.[15] qualità e numerosità campionaria sono di basso livello, inoltre il follow-up è limitato ad un mese: tendenzialmente si ritiene che lo stesso edema osseo si sviluppi tra 15 e 30 giorni.

È dunque una scelta particolare quella di valutarlo in un intervallo in cui difficilmente può essersi espresso come fattore limitante i vari outcomes.

Lo studio di Filardo et al.[7] ricopre dei tempi di follow-up che permettono di avere una visione completa dell'edema spongioso; inoltre mostra un buon rispetto dello STROBE[32](15/22) ed un campione discreto.

4.DISCUSSIONE E LIMITI

4.1 Discussione

L'obiettivo di questa revisione sistematica della letteratura è stato quello di indagare il ruolo clinico e prognostico dell'edema osseo in caso di evento traumatico coinvolgente il ginocchio.

Sono stati dunque analizzati 8 papers con risultati eterogenei: metà dei papers a favore dell'ipotesi per cui l'edema osseo avesse un ruolo determinante nell'inficiare outcomes legati a dolore e funzione (Vincken et al.[2], Quelard et al.[30], Jonhson et al.[15], Filardo et al.[7]) e l'altra metà con la posizione opposta (Costa-Paz et al.[14], Hanypsiak et al.[8], Dunn et al.[18], Szkopek et al.[22]) .

Nelle seguenti tabelle vengono sintetizzati gli studi con le loro conclusioni **(Tabella 3; Tabella 4):** nella prima sono presenti i 4 papers all'interno dei quali l'edema osseo viene considerato un limite rilevante, nella seconda, invece, quelli in cui il *bone edema* non è un impairment significativo.

L'EDEMA OSSEO E' RILEVANTE IN TERMINI DI DOLORE E FUNZIONE	
FILARDO ET AL.[7]	L'edema osseo tende ad avere una guarigione spontanea in 3 mesi: la presenza di *bone marrow edema*, oltre questo periodo, si correla con outcomes peggiori in termini di dolore e funzione nella riabilitazione post-lesione del crociato.
VINCKEN ET AL.[2]	L'edema osseo è impattante in termini di dolore e funzione sul medio periodo, in caso di generiche problematiche di ginocchio (con o senza associazione di affezioni intra-articolari). Tende però a risolversi completamente tra i 3 ed i sei mesi.
QUELARD ET AL.[30]	La presenza di edema osseo è uno tra i fattori fortemente e significativamente correlati ad una riabilitazione difficoltosa dopo intervento di ricostruzione del LCA.
JOHNSON ET AL.[15]	Nelle 4 settimane successive ad una lesione del crociato, i soggetti con bone edema hanno tempi più lenti di risoluzione del gonfiore, ritorno ad una deambulazione indolore e recupero di un ROM pari a quello dell'arto sano. Inoltre vi è una differenza significativa in termini di dolore (VAS).

Tabella 3. Elenco degli studi in cui l'edema osseo è considerato impattante su dolore e funzione e sintesi dei risultati degli stessi.

L'EDEMA OSSEO NON E' RILEVANTE IN TERMINI DI DOLORE E FUNZIONE	
HANYPSIAK ET AL.[8]	L'edema della spongiosa, riportato in sede traumatica, non altera in maniera significativa outcomes legati a dolore e funzione (questionario IKDC) al follow-up a 12 anni dal trauma stesso; inoltre lesioni cartilaginee associate, riscontrate tramite RMN, non inficiano gli scores dei questionari.
SZKOPEK ET AL.[22]	Non si trovano correlazioni tra edema osseo e severità del dolore e riduzione della funzione: infatti al contrario del decorso dell'edema midollare, i sintomi del paziente migliorano già entro due settimane dal trauma (riduzione del 50% alla NRS), mentre l'edema stesso si sviluppa dopo la seconda settimana.
DUNN ET AL.[15]	Non c'è un ruolo statisticamente significativo del bone edema come fattore di rischio pre-operatorio: dolore/sintomi valutati tramite la KOOS, la SF-36 e la Marx non mostrano differenze significative rispetto a soggetti senza BME.
COSTA-PAZ ET AL.[14]	A due anni l'edema osseo si è risolto totalmente in 23 soggetti su 29: anche nei casi in cui c'è una persistenza di qualche segno, gli outcomes non sono significativamente variati.

Tabella 4. Elenco degli studi in cui l'edema osseo non è considerato un impairment significativo e sintesi dei risultati degli stessi.

Come evidenziato nella tabella precedente **(Tabella 3)**, sono 4 i papers che mettono in luce un considerevole ruolo clinico e prognostico dell'edema spongioso (Vincken et al.[2], Quelard et al.[30], Jonhson et al.[15], Filardo et al.[7]).

Dall'opera di Filardo et al.[7] si può evincere che l'edema osseo diventa un impairment significativamente limitante se persiste a 3 mesi dal trauma e quindi nei traumatismi più grossi.

Nel breve periodo, secondo il lavoro di Johnson et al.[15], che si è concentrato sulle prime 4 settimane dopo lesione del LCA, i pazienti con edema osseo mostrano tempi più lenti di riduzione del dolore, del gonfiore, recupero di una deambulazione indolore e raggiungimento di un range of motion pari all'arto sano.

Nel paper di Vincken et al.[2] , in linea con l'opera di Johnson et al.[15], si evidenzia, nel breve termine, una riduzione in termini di funzione ed un dolore maggiore in soggetti con edema osseo rispetto agli altri; questo a prescindere dall'associata presenza di altri disturbi intra-articolari.

Inoltre, indifferentemente in tutti i soggetti, c'è una costante guarigione fino alla completa risoluzione in sei mesi: si riprende dunque anche il discorso di Filardo et al.[7] per cui, salvo traumi maggiori, la regressione dell'edema osseo viene osservata già al terzo mese.

Cercando dunque di tracciare una linea comune tra questi tre papers, si può affermare che: l'edema osseo insorge frequentemente dopo lesione traumatica del LCA, è un impairment che si sviluppa dal primo al terzo mese, di seguito(salvo alcuni casi di trauma importante) va verso la spontanea risoluzione tra i 3 ed i 6 mesi.

Infine anche il lavoro di Quelard et al.[30] si allinea con i papers che trovano un ruolo determinante del *bone bruise*, ma in questo caso se ne parla come un significativo fattore di rischio pre-operatorio in caso di ricostruzione chirurgica del LCA.

Dunque, ciò che emerge da questi primi 4 papers, è un impatto significativo dell'edema osseo in termini prognostici di dolore e funzione; di conseguenza, in base a questi dati, anche il trattamento post-traumatico andrebbe modificato in presenza della condizione sopraccitata.

Tuttavia, solo nel lavoro di Johnson et al.[15], si fa un tentativo di proporre un paradigma di trattamento che funga da linea guida per i clinici, nel caso in cui si trovino di fronte ad un soggetto con edema spongioso.

Ci sono poi, come detto in precedenza, altri 4 studi che vanno invece a confutare l'ipotesi per cui ci sia un ruolo significativo dell'edema osseo: Szkopek et al.[22], Dunn et al.[18], Hanyspiak et al.[8] e Costa-Paz et al[14].

Ciò che va subito evidenziato è che solo due studi di questi, Szkopek[22] e Dunn[18], sono confrontabili in termini di periodo di follow-up con i precedenti studi (0-12 mesi dal trauma).

Si può confrontare l'opera di Szkopek et al.[22] con i papers di Filardo et al.[7] e Johnson et al[15].
Nonostante le premesse simili a quest'ultimo[15], le conclusioni riscontrate sono opposte: infatti nel lavoro di Szkopek et al.[22] non viene espresso un legame significativo tra *bone marrow edema* e riduzione dei vari outcomes.
Tra i due, senza dubbio, lo studio di Szkopek[22] è metodologicamente più significativo.
Si può inoltre notare una conclusione comune coi papers di Filardo et al.[7] e Vincken et al.[2]: il decorso dell'edema osseo è favorevole e, dopo una crescita tra il primo ed il secondo mese, c'è una regressione spontanea tra i 3 ed i 6 mesi.
L'opera di Filardo et al.[7] poi, nello specifico, parla di pochi soggetti in cui può persistere ed allora diventa fattore limitante per diversi outcomes, invece quella di Szkopek[22] , nel suo piccolo campione, evidenzia solamente soggetti che a due mesi hanno avuto un decorso fisiologico dei sintomi e dunque non mostrano differenze ai vari scores rispetto a soggetti senza edema midollare.
Il secondo studio citato precedentemente, ovvero Dunn et al.[18], a livello di tematica trattata è facilmente assimilabile al lavoro di Quelard et al.[30], già analizzato sopra.
Anche in questo caso si arriva a conclusioni differenti: se nel paper di Quelard[30] si parla di edema osseo come significativo fattore di rischio pre-intervento, in quello di Dunn[18] non emerge un ruolo determinante dello stesso.
Bisogna però dire che lo studio di Dunn et al.[18], pur avendo un elevatissima qualità metodologica, ha il limite di considerare un periodo di tempo eccessivamente limitato.
Gli ultimi due papers, Hanypsiak et al.[8] e Costa-Paz et al.[14], sono stati inseriti per valutare l'impatto dell'edema osseo sul lungo termine: ovviamente non sono direttamente confrontabili con gli altri studi inclusi.
Servono tuttavia per completare il quadro generale circa l'edema osseo e indagare se e come tale condizione possa comportare delle sequele a diversi anni di distanza dall'evento primario.
Analizzando lo studio di Costa-Paz et al.[14] ci si può rifare nuovamente alle conclusioni espresse da Filardo et al.[7]: se nel suo studio si afferma che raramente l'edema osseo persiste dopo 3 mesi dal trauma ma quando perdura può diventare un considerevole impairment, in quello di Costa-Paz[14] si aggiunge, invece, che nei casi di persistenza di qualche segno legato al *bone bruise*, questo non influenza outcomes legati a funzione e dolore sino a due anni dal trauma.
Resta il fatto che il campione è limitato nel lavoro di Costa-Paz et al.[14] rispetto a quello di Filardo et al.[7] e che il follow-up viene posto a due anni senza eventuali controlli intermedi: per questo è

anche possibile affermare che forse a sei mesi ci possono essere effettivamente delle limitazioni date dall'edema osseo che poi si risolvono in maniera completa tra il primo ed il secondo anno[14].
Se l'opera di Costa-Paz[14], pur avendo un follow-up lungo, è minimamente confrontabile con altri papers, lo stesso non si può dire per lo studio di Hanypsiak et al[8].
Lo studio afferma che il *bone bruise* riportato in sede traumatica non altera in maniera significativa gli outcomes al follow-up a 12 anni dal trauma.
Il risultato può sembrare quasi scontato, ma è in realtà di grande importanza: in molti degli studi considerati si è parlato di ritorno all'attività sportiva in 3-6 mesi, lasciando diversi dubbi sulle possibili problematiche future e recidive legate all'edema spongioso.
Così come in una semplice lesione del crociato è fondamentale conoscere sia i tempi di ritorno allo sport, sia la qualità delle performance negli anni successivi, allo stesso modo è fondamentale saperlo, se oltre alla lesione legamentosa, è presente un impairment (edema osseo) che ad oggi ha ancora una dubbia valenza clinica.
Dunque questo ultimo paper afferma che l'edema osseo non altera la qualità delle future prestazioni di un soggetto, anni dopo la lesione del crociato anteriore.
Come già detto in introduzione, ci sono diversi lavori, anche non inclusi nei risultati [3,14,15,16,17], che invece hanno considerato l'ipotesi per cui l'edema osseo in sé si risolva nel breve-medio termine comportando però fenomeni degenerativi precoci della cartilagine articolare e dell'osso sub-condrale, che potrebbero determinare la persistenza di qualche segno e sintomo ad anni di distanza dal trauma iniziale.
Nelle opere di Mirzatolouei et al.[3], Foong et al.[17], Johnson et al.[15], Filardo et al.[7], c'è dunque questo comune riferimento alla degenerazione cartilaginea precoce come potenziale sequela dell'edema osseo e dunque come fattore predisponente a recidive ed insorgenza di osteoartosi.
Tuttavia, come già visto nei papers di Hanypsiak et al.[8] e Costa-Paz et al.[14], non si riscontrano problematiche di tal genere da un anno fino a 12 dopo il trauma iniziale; inoltre non c'è correlazione tra alterazioni osteocartilaginee persistenti nel tempo e cambiamenti della sintomatologia.
Queste ultime considerazioni vanno oltre quella che è l'ipotesi di questa review e comunque richiedono ulteriori dati per essere confermate.
Tornando all'argomento della revisione sistematica, prima di esprimere qualsiasi conclusione netta e definitiva circa l'argomento analizzato in questa revisione sistematica, è doveroso dire che i dati e dunque i risultati ottenuti non possono essere considerati di alto valore per i seguenti motivi: non sono stati inclusi RCTs sull'argomento ma solo studi osservazionali; questi studi

inoltre non hanno mostrato un'elevata qualità metodologica (STROBE statement[32]); il campione di soggetti analizzati è stato considerevole solo in pochi casi; tra i papers inclusi, in metà si trova un ruolo importante del *bone edema*, in metà no.

È necessario comunque dire che, metodologicamente e strutturalmente, non sarebbe sicuramente semplice costruire un RCT ad hoc sull'argomento, dal momento che, nel dividere soggetti con e senza edema osseo dopo un trauma, ci si scontrerebbe col fatto che quasi tutte le situazioni traumatiche comportano edema spongioso.

Riprendendo quanto indagato dei singoli studi, si può affermare che, per quanto riguarda questa specifica review, nel periodo che va dai primi giorni dal trauma ad un anno, 4 papers si indirizzano verso un ruolo consistente dell'edema osseo come impairment mentre solo 2 papers non evidenziano correlazioni con dolore, funzione, attività e partecipazione.

Considerando l'intervallo di tempo dai 12 mesi ai 12 anni, sono presenti due papers, che, invece, parlano di risoluzione del quadro patologico legato all'edema spongioso e comunque non trovano differenze negli scores alle varie scale di valutazione anche in caso di persistenza di alcuni segni intra-articolari.

In linea di massima, se ci si basa puramente sul maggior numero di studi che evidenziano un impatto considerevole dell'edema midollare, si può dire che: l'edema osseo è una condizione clinica che si può verificare, in maniera frequente, dopo un trauma al ginocchio (come una lesione del legamento crociato anteriore); la presenza di tale condizione è probabilmente un fattore di rischio legato ad una difficile riabilitazione post-ricostruzione chirurgica del LCA; il *bone marrow edema* si sviluppa tra la seconda e la quarta settimana per poi regredire in 3-6 mesi ed in questo periodo si presenta come fattore limitante in termini di dolore, range of motion, cammino senza ausili e capacità di svolgimento delle ADL; dopo 3 mesi tende e risolversi, ma ci sono alcuni casi (trauma maggiore) in cui persiste e con esso persistono deficit nei vari outcomes considerati; in generale dopo un anno, qualsiasi segno ancora permanente in risonanza, non inficia gli scores delle scale di valutazione.

Ad oggi non è possibile affermare con certezza che, tutte le limitazioni presenti nel medio periodo (1-3 mesi) non siano in realtà legate ad altre problematiche articolari e/o dei tessuti molli.

4.2 Limiti della revisione sistematica

Questo paragrafo è dedicato ad elencare e dare una visione completa, globale ed ordinata dei limiti della tesi, dei quali si è già in realtà parlato singolarmente in varie sezioni.

Considerando la ricerca degli studi nelle varie banche dati e le caratteristiche intrinseche dei singoli papers inclusi, è possibile definire i seguenti limiti:

- **Ridotto numero di studi sull'edema osseo nell'attuale letteratura**: come ribadito in precedenza, l'argomento di questa tesi ha iniziato a trovare spazio e interesse scientifico negli ultimi 15-20 anni; di conseguenza, la mole di studi a tal riguardo è mediocre. Inoltre, diversi studi sull'edema spongioso, si discostano dagli obiettivi di questa tesi, in quanto non considerano il fattore traumatico come starter di tale condizione;
- **Assenza di RCT:** ad oggi, non è stato possibile trovare randomized controlled trial sull'edema osseo nelle varie banche dati considerate. Questo è un limite particolarmente rilevante, infatti, basandosi su una scala gerarchica delle fonti d'informazione scientifica, gli RCT sono sicuramente all'apice di tale scala. Inoltre dai risultati di questi è possibile trarre delle conclusioni valide e significative, cosa che non è altrettanto valida per gli studi inclusi in questa tesi;
- **Inclusione di soli studi osservazionali:** questo limite si ricollega chiaramente al precedente; gli studi inclusi nella review (7 prospettici ed 1 caso controllo) possono essere ritenuti di medio-basso valore rispetto ad un RCT. I risultati di questi vanno letti come utili spunti sui quali costruire lavori di maggiore qualità. I dati emersi da questa review non permettono dunque affermazioni e conclusioni nette e significative circa l'argomento considerato;
- **Campione limitato di pazienti all'interno degli studi inclusi:** come già evidenziato più volte in precedenza, si può dire che il numero di soggetti analizzati negli 8 papers è basso. Solo 4 di questi superano i 100 partecipanti (Filardo et al.[7], Vincken et al.[2], Dunn et al.[18], Quelard et al.[30]); solo due di questi quattro (Dunn[18] e Vincken[2]) hanno un campione superiore ai 400 soggetti e dunque in qualche modo considerabile come valido per definire dei risultati significativi;
- **Qualità metodologica medio-bassa degli studi inclusi:** questo limite è stato ampiamente trattato al paragrafo 3.2; in generale pochi papers rispecchiano in maniera adeguata i parametri dello STROBE statement[32];
- **Eterogeneità dei risultati emersi:** tenendo conto della numerosità del campione e della qualità metodologica, non è stato possibile trarre conclusioni definitive circa il ruolo

dell'edema osseo. Quattro papers trovano un impatto significativo dell'edema spongioso su dolore e funzione, altrettanti no. Se si mettono da parte i due studi (Hanypsiak[8] e Costa-Paz[14]) che hanno un fattore temporale diverso e difficilmente confrontabile con gli altri, non si può comunque dar troppo valore ai 4 studi con risultati positivi circa l'impatto dell'edema spongioso rispetto ai 2 con risultati opposti;

- **Unico revisore per selezione ed analisi qualitativa;**
- **Impossibilità di reperire il full-text di determinati papers.**

Riassumendo quanto detto in questa sezione, si può affermare che, in primis un limite strutturale della revisione è stata l'impossibilità di reperire RCT's da includere; in seguito sono emersi una serie di limiti legati ai papers inclusi.

Se già si è detto che gli studi osservazionali rappresentano un gradino medio-basso nella scala gerarchica delle fonti d'informazione, e se si aggiunge il fatto che questi abbiano pure una media aderenza ai criteri dello STROBE[32], un campione limitato di pazienti e risultati contrastanti tra di loro, risulta palese la bassa validità dei risultati emersi da questa tesi.

Tuttavia, essendo l'argomento di interesse crescente negli ultimi tempi, ed essendo stati fatti degli studi osservazionali sempre più validi per analizzarlo, è auspicabile che vengano elaborati studi di qualità metodologica superiore per poter fornire ai clinici sanitari degli strumenti concreti per la gestione della condizione di edema osseo e capire che impatto essa possa avere.

5.CONCLUSIONI

Questa revisione sistematica della letteratura è stata prodotta con l'obiettivo di indagare se l'edema osseo post-traumatico avesse un ruolo significativo come impairment impattante su dolore e funzione e dunque se fosse il caso di modificare il management di una situazione traumatica di ginocchio in virtù di esso.

Partendo da 3572 records trovati, si è giunti ad analizzare 8 papers e, dai risultati di questi, sono state estrapolate le conclusioni.

Se nella metà degli studi è stato evidenziato un ruolo valido del *bone bruise* come fattore limitante, nell'altra metà si è giunti alle conclusioni opposte.

Come già detto nella sezione **"Discussione"**, se ci si limita a considerare l'intervallo di tempo dal trauma ai due anni, ci sono 4 studi su 6 in cui si descrive l'edema osseo come un limite consistente che diversifica i soggetti con tale condizione rispetto a quelli senza; tuttavia questa semplice maggioranza, tra l'altro minima, non è sufficiente per poterne ricavare conclusioni concrete.

Dunque in base alla letteratura attuale sull'argomento non è possibile chiarire in maniera adeguata il ruolo del *bone edema*; come già spiegato nei precedenti capitoli, ci sono diversi ed importanti limiti qualitativi e strutturali, riscontrati in questa revisione che non consentono di trarre conclusioni definitive.

In primo luogo, il fatto che nelle varie banche si trovino, in quantità simili, sia studi in cui si risalta l'importanza dell'edema della spongiosa e dunque della sua gestione, sia studi in cui invece questo non ha valore clinico, è probabilmente sintomo di incertezza, allo stato attuale, circa la tematica.

Questo, in parte, può anche essere spiegato dal fatto che sia un problema affrontato relativamente da poco in ambito scientifico.

In secondo luogo, l'aver a disposizione solo studi osservazionali e poco altro, e la media qualità metodologica degli stessi, riduce il valore dei dati espressi negli stessi papers.

Per concludere, ciò che emerge da questa revisione è che non si può, almeno ad oggi, considerare in maniera concreta e significativa l'edema osseo come un impairment, un limite, un fattore di rischio per il decorso riabilitativo, una fonte di dolore e di riduzione del movimento.

Probabilmente è corretto indagare la presenza di *bone marrow edema* (BME) dopo un trauma e, nel caso, rivalutarne intensità e volume dopo tre mesi, ben sapendo che dovrebbe essere fisiologicamente in fase di regressione.

Occorrono, in assoluto, nuovi studi di qualità e campione superiore, se possibile anche dei trials, che consentano ai clinici di conoscere a fondo la condizione di edema osseo e dunque sapere se considerarla come un semplice reperto radiologico o come un impairment da trattare alla strenua di un deficit di stenia o di un range of motion limitato.

6.KEYPOINTS

- L'edema osseo è una condizione patologica caratteristica dell'osso spongioso la cui eziopatogenesi, nel ginocchio, è spesso traumatica: in letteratura si parla spesso della sua frequente manifestazione (50-80% dei casi) dopo una lesione traumatica del legamento crociato anteriore.
- L'edema spongioso è un'entità visualizzabile tramite risonanza magnetica: è caratterizzata da una zona di segnale iper-intenso in RMN, pesata in T2 con soppressione del tessuto adiposo (T2 fat-sat).
- In letteratura sono presenti studi che riscontrano un impatto significativo del *bone edema* in termini di dolore e funzione; si parla in particolare outcomes limitati fino al terzo mese, ovvero fino alla regressione spontanea della condizione di alterazione dell'osso spongioso. Dopo il terzo mese sono rari i casi di persistenza dell'edema osseo.
- Allo stesso modo sono presenti studi che non trovano un ruolo chiaro e determinate dell'edema spongioso; in particolare si afferma che nel breve-medio termine ci sarebbero delle leggere differenze negli outcomes di dolore e funzione ma non significative. Invece nel lungo termine si evidenza come l'edema tenda a regredire ed anche nel caso in cui si porti dietro piccole sequele, non è un impairment considerevole.
- Ad oggi, a causa della grossa eterogeneità di dati, non è chiaro il ruolo dell'edema osseo dopo un evento traumatico al ginocchio e di conseguenza non si può parlare in maniera adeguata di una sua diagnosi precoce e di una sua gestione, magari tramite un trattamento mirato.
- I risultati presenti in letteratura non possono essere considerati di grosso rilievo visti alcuni limiti quali l'assenza di trial e la presenza, in gran parte, di studi osservazionali con qualità media e campioni limitati.
- È necessario che, in futuro, vengano prodotti degli studi di qualità superiore sull'argomento.

7.BIBLIOGRAFIA

1.Bisson LJ, Kluczynski MA, Hagstrom LS, Marzo JM, Bisson LJ, Kluczynski MA. The American Journal of Sports Medicine. 2013.

2. Vincken PWJ, ter Braak BPM, van Erkel AR, Coerkamp EG, Mallens WMC, Bloem JL. Clinical consequences of bone bruise around the knee. Eur Radiol. 2006;16(1):97–107.

3. Mirzatolouei F, Navaeifar N, Tabrizi A, Ghayuor S. Effects of Bone Bruise on Patients ' Pain after Acute Knee Trauma. 2017;3(1):1–5.

4. Geeslin AG, Laprade RF. Location of bone bruises and other osseous injuries associated with acute grade III isolated and combined posterolateral knee injuries. Am J Sports Med. 2010;38(12):2502–8.

5. Illingworth KD, Hensler D, Casagranda B, Borrero C, van Eck CF, Fu FH. Relationship between bone bruise volume and the presence of meniscal tears in acute anterior cruciate ligament rupture. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014;22(9):2181–6.

6. Sahoo K, Garg A, Saha P, Dodia JV, Raj VR, Bhairagond SJ. Study of imaging pattern in bone marrow oedema in MRI in recent knee injuries and its correlation with type of knee injury. J Clin Diagnostic Res. 2016;10(4):TC06-TC11.

7. Filardo G, Kon E, Tentoni F, Andriolo L, Di Martino A, Busacca M, et al. Anterior cruciate ligament injury: post-traumatic bone marrow oedema correlates with long-term prognosis. Int Orthop. 2016;40(1):183–90.

8.Hanypsiak BT, Spindler KP, Rothrock CR, Calabrese GJ, Richmond B, Herrenbruck TM, et al. Twelve-Year Follow-up on Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. Am J Sports Med. 2008;36(4):671–7.

9.Boks SS, Vroegindeweij D, Koes BW, Bernsen RMD, Hunink MGM, Bierma-zeinstra SMA, et al. Bone Bruises of the Knee in General Practice. 2007;(September):556–62.

10. Boks SS, Vroegindeweij D, Koes BW, Hunink MGM, Bierma-Zeinstra SMA. Follow-up of Occult Bone Lesions Detected at MR Imaging: Systematic Review. Radiology. 2007;238(3):853–62.

11. Davies NH, Niall D, King LJ, Lavelle J, Healy JC. Magnetic resonance imaging of bone bruising in the acutely injured knee - Short-term outcome. Clin Radiol. 2004;59(5):439–45.

12. M. Manara, M. Varenna Division of Rheumatology, Gaetano Pini Institute, Milan, Italy. A clinical overview of bone marrow edema Reumatismo, 2014; 66 (2): 184-196.

13. A.M. Starr, M. A. Wessely, U. Albastaki, C. Pierre-Jerome & N. W. Kettner (2008) Bone Marrow Edema: Pathophysiology, Differential Diagnosis, and Imaging, Acta Radiologica, 49:7, 771-786.

14. Costa-Paz M, Muscolo DL, Ayerza M, Makino A, Aponte-Tinao L. Magnetic resonance imaging follow-up study of bone bruises associated with anterior cruciate ligament ruptures. Arthroscopy. 2001;17(5):445–9.

15. Johnson DL, Bealle DP, Brand JC, Nyland J, Caborn DNM. The effect of a geographic lateral bone bruise on knee inflammation after acute anterior cruciate ligament rupture. Am J Sports Med [Internet]. 2000;28(2):152–5.

16. Filardo G, Kon E, Di Martino A, Perdisa F, Busacca M, Tentoni F, et al. Is the clinical outcome after cartilage treatment affected by subchondral bone edema? Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc. 2014;22(6):1337–44.

17. Foong YC, Khan HI, Blizzard L, Ding C, Cicuttini F, Jones G, et al. The clinical significance, natural history and predictors of bone marrow lesion change over eight years. Arthritis Res Ther. 2014;16(4):1–9.

18.Wolf BR, Huston LJ, Jr FEH. What Preoperative Factors, Including a Bone Bruise, are Associated with Knee Pain/Symptoms at Index ACLR? A MOON Cohort Study. 2013;38(9):1778–87.

19. Hofmann S, Kramer J, Vakil-Adli A, Aigner N, Breitenseher M. Painful bone marrow edema of the knee: Differential diagnosis and therapeutic concepts. Orthop Clin North Am. 2004;35(3):321–33.

20. Eriksen EF. Treatment of bone marrow lesions (bone marrow edema). Bonekey Rep 2015;4(September):1–6.

21. Kijowski R, Lee KS, Muñoz A, Mcguine TA, Baer GS, Graf BK, et al. of Osseous injuries Diagnosed at Mr imaging in Patients with anterior cruciate ligament Tear 1. 2012;264(2):531–41.

22. Szkopek K, Warming T, Neergaard K, Jørgensen HL, Christensen HE, Krogsgaard M. Pain and knee function in relation to degree of bone bruise after acute anterior cruciate ligament rupture. Scand J Med Sci Sport. 2012;22(5):635–42.

23. Wluka AE, Teichtahl AJ, Maulana R, Liu BM, Wang Y, Giles GG, et al. Bone marrow lesions can be subtyped into groups with different clinical outcomes using two magnetic resonance imaging (MRI) sequences. Arthritis Res Ther [Internet]. 2015;17(1):270.

24. Kornaat PR, Van De Velde SK. Bone marrow edema lesions in the professional runner. Am J Sports Med. 2014;42(5):1242–6.

25. Kornaat PR, de Jonge MC, Maas M. Bone marrow edema-like signal in the athlete. Eur J Radiol. 2008;67(1):49–53.

26. Driban JB, Lohmander S, Frobell RB. Posttraumatic Bone Marrow Lesion Volume and Knee Pain Within 4 Weeks After Anterior Cruciate Ligament Injury. J Athl Train . 2017;52(6):575–80.

27. Eustace S, Keogh C, Blake M, Ward RJ, Oder PD, Dimasi M. MR imaging of bone oedema: Mechanisms and interpretation. Clin Radiol. 2001;56(1):4–12.

28. Steinbach LS, Suh KJ. Bone marrow edema pattern around the knee on magnetic resonance imaging excluding acute traumatic lesions. Semin Musculoskelet Radiol. 2011;15(3):208–20.

29. Berger N, Andreisek G, Karer AT, Bouaicha S, Naraghi A, Manoliu A, et al. Association between traumatic bone marrow abnormalities of the knee, the trauma mechanism and associated soft-tissue knee injuries. Eur Radiol. 2017;27(1):393–403.

30. Quelard B, Sonnery-Cottet B, Zayni R, Ogassawara R, Prost T, Chambat P. Preoperative factors correlating with prolonged range of motion deficit after anterior cruciate ligament reconstruction. Am J Sports Med. 2010;38(10):2034–9.

31. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. Standards & amp; Guidelines PRISMA Statement per il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi degli studi che valutano gli interventi sanitari: spiegazione ed elaborazione [Internet]. Vol. 151, Ann Intern Med. 2009. 65–94.

32. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP. STROBE Statement: linee guida per descrivere gli studi osservazionali. Ter Evid Based. 2008;1(1):1–8.

Appendice.1

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation
Title and abstract	1	(*a*) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract
		(*b*) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
Introduction		
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
Methods		
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
Participants	6	(*a*) *Cohort study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up *Case-control study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls *Cross-sectional study*—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants
		(*b*) *Cohort study*—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed *Case-control study*—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
Study size	10	Explain how the study size was arrived at
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why
Statistical methods	12	(*a*) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding
		(*b*) Describe any methods used to examine subgroups and interactions
		(*c*) Explain how missing data were addressed
		(*d*) *Cohort study*—If applicable, explain how loss to follow-up was addressed *Case-control study*—If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed *Cross-sectional study*—If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy
		(*e*) Describe any sensitivity analyses

Continued on next page

Results		
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed
		(b) Give reasons for non-participation at each stage
		(c) Consider use of a flow diagram
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest
		(c) *Cohort study*—Summarise follow-up time (eg, average and total amount)
Outcome data	15*	*Cohort study*—Report numbers of outcome events or summary measures over time
		Case-control study—Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure
		Cross-sectional study—Report numbers of outcome events or summary measures
Main results	16	(*a*) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included
		(*b*) Report category boundaries when continuous variables were categorized
		(*c*) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
Discussion		
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
Other information		
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at http://www.plosmedicine.org/, Annals of Internal Medicine at http://www.annals.org/, and Epidemiology at http://www.epidem.com/). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.