



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



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. 2021/2022

Campus Universitario di Savona

**Artrofibrosi dopo protesi di ginocchio:
fattori di rischio, diagnosi e
trattamento. Una revisione narrativa**

Candidato:

Dott. FT Irene Lucia Meneghetti

Relatore:

Dott. FT OMPT Riccardo Vignali

Sommario

1. ABSTRACT	1
2. INTRODUZIONE	2
2.1 BACKGROUND	2
2.2 FISIOPATOLOGIA	3
2.3 FATTORI CHIRURGICI.....	4
2.4 OBIETTIVO DELLO STUDIO	6
3. MATERIALI E METODI	7
3.1 CRITERI D'INCLUSIONE ED ESCLUSIONE DEGLI STUDI.....	7
3.2 SELEZIONE DEGLI STUDI.....	7
4. RISULTATI	11
5. DISCUSSIONE	20
5.1 DIAGNOSI.....	20
5.1.1 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI.....	22
5.2 FATTORI DI RISCHIO	24
5.3 TRATTAMENTO CONSERVATIVO	30
5.3.1 EDUCAZIONE PREOPERATORIA.....	30
5.3.2 FISIOTERAPIA.....	31
5.3.2.1 FISIOTERAPIA PREOPERATORIA.....	32
5.3.2.2 FISIOTERAPIA POSTOPERATORIA	34
5.3.3 ORTESI.....	34
5.3.4 MOVIMENTO PASSIVO CONTINUO - CPM.....	38
5.4 TRATTAMENTO CHIRURGICO	39
5.4.1 MANIPOLAZIONE SOTTO ANESTESIA	40
5.4.2 LISI DELLE ADERENZE ARTROSCOPICA E A CIELO APERTO	41
5.4.3 REVISIONE ARTROPLASTICA.....	43
5.5 LIMITI.....	45
6. CONCLUSIONI	46
7. BIBLIOGRAFIA	47

1. ABSTRACT

BACKGROUND: l'artrofibrosi è una complicanza postoperatoria della protesi di ginocchio che causa disabilità significativa per i pazienti, perché il dolore e la limitazione del movimento articolare ostacolano i risultati clinici e le attività di base della vita quotidiana.

MATERIALI E METODI: in una revisione narrativa della letteratura verranno indagati i fattori di rischio, la diagnosi e le varie opzioni terapeutiche conservative e chirurgiche per l'artrofibrosi dopo protesi di ginocchio.

RISULTATI E DISCUSSIONE: ad oggi dev'essere ancora chiarita una definizione standardizzata e condivisa di artrofibrosi dopo protesi di ginocchio. Dato che la rigidità può verificarsi a seguito di diverse cause, la diagnosi di artrofibrosi dovrebbe essere fatta per esclusione di altre condizioni. I diversi possibili fattori di rischio associati allo sviluppo di artrofibrosi post protesi di ginocchio riguardano le caratteristiche del paziente e le modalità operatorie. In letteratura sono presenti pochi studi primari per quanto riguarda il trattamento di questa condizione. Come prima linea viene consigliato l'intervento fisioterapico, mentre quando questo fallisce vengono considerate modalità chirurgiche.

CONCLUSIONI: ad oggi la mancanza di una definizione condivisa si ripercuote sulla difficoltà nello studio di questa condizione. Comprendere i fattori di rischio per il suo sviluppo e i possibili vantaggi delle varie possibilità di trattamento è essenziale per una corretta gestione di questa condizione.

KEY WORDS: arthrofibrosis, knee stiffness, total knee arthroplasty, risk factors, diagnosis, management

2. INTRODUZIONE

2.1 BACKGROUND

L'artrofibrosi rappresenta una condizione di irrigidimento articolare patologico, conseguente ad una risposta infiammatoria esagerata. La proliferazione di fibroblasti e l'eccessiva deposizione di proteine della matrice extracellulare porta allo sviluppo di tessuto fibroso cicatriziale in eccesso e di spessore non conforme. Come complicanza possibile dopo l'artroplastica totale di ginocchio (PTG), questa iperplasia benigna del tessuto connettivo è una causa di disabilità significativa per i pazienti, perché il dolore al ginocchio e la limitazione del range di movimento ostacolano la riabilitazione postoperatoria, i risultati clinici e le attività di base della vita quotidiana(1).

L'eccessiva formazione di tessuto cicatriziale all'interno dell'articolazione del ginocchio determina una riduzione del range di movimento (ROM) in estensione e/o in flessione, con conseguente contrattura dei tessuti, dolore e deficit funzionali in molte attività della vita quotidiana, come alzarsi in piedi, camminare, salire e scendere le scale. I deficit funzionali variano a seconda della gravità di perdita della flessione. Sono necessari circa 70° di flessione nel cammino, 80/90° per salire e scendere le scale, e almeno 125° per accovacciarsi a raccogliere un oggetto sul pavimento. La perdita dell'estensione è ancora più invalidante e difficile da gestire, poiché solo piccole limitazioni nel raggio di estensione alterano significativamente la meccanica del cammino(2).

La rigidità post protesi di ginocchio non ha una chiara definizione al momento e viene spesso confusa con la sottocategoria istopatologia, cioè l'artrofibrosi. È importante considerare che la rigidità conseguente alla protesi totale di ginocchio può verificarsi a seguito di diverse cause. Infatti, oltre all'artrofibrosi, altre condizioni possono determinare una perdita di movimento articolare. L'artrofibrosi infatti è rara, ma quando si verifica è una complicanza invalidante(3).

Per quanto riguarda i dati di prevalenza di questa condizione i termini "rigidità", "contrattura in flessione" e "artrofibrosi" sono spesso usati erroneamente in modo intercambiabile in letteratura, a descrivere le limitazioni del movimento dopo protesi di ginocchio. Di conseguenza in letteratura viene riportata un'ampia gamma di prevalenza, dallo 0% al 54%. La Revisione Sistemica di Tibbo ME et al (2019)(4) riporta come risultato una prevalenza media del 4%. La prevalenza è risultata significativamente inferiore ($p=0,033$) negli studi con follow-up maggiore di 24 mesi (3%, $I^2 = 96\%$), rispetto agli studi con follow-up ≤ 24 mesi (4%, $I^2 = 85\%$). Questi dati suggeriscono che il processo patologico genera i suoi effetti più significativi all'inizio, mentre la diminuzione della prevalenza nel tempo suggerisce che, in alcuni pazienti, la rigidità dei tessuti molli alla fine diventa più malleabile, con successivo miglioramento nella gamma di movimento.

2.2 FISIOPATOLOGIA

Nella normale risposta di guarigione delle ferite, la cascata delle risposte biologiche è strettamente regolamentata. I fibroblasti sono le cellule più abbondanti dei tessuti connettivi. Esse svolgono un ruolo importante nello sviluppo, nell'architettura tessutale e nella differenziazione cellulare locale. Essi diventano la componente vitale di formazione del tessuto cicatriziale nel contesto di lesioni tissutali. Nelle prime fasi di guarigione della ferita, i fibroblasti degli strati adiacenti producono un ricco apporto di collagene e proteine adesive, fornendo le forze di trazione necessarie per chiudere la ferita. I fibroblasti sono intimamente legati alla risposta infiammatoria e sono reattivi ad una vasta gamma di citochine infiammatorie, come il fattore di crescita trasformante $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), le prostaglandine, i leucotrieni e le interleuchine (IL), tra cui l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-13, l'IL-133. Questi segnali inducono i protomiofibroblasti a subire una differenziazione come miofibroblasti, promuovendo ulteriormente la contrazione della ferita e la sovra-regolazione della produzione delle proteine della matrice extracellulare. Contemporaneamente, i fibroblasti

secernono fattori di segnalazione cellulare come il TGF β 1, l'IL-1 β , l'IL-33 e le chemochine CXC e CC, per promuovere la migrazione del sistema immunitario nel sito di lesione e la conseguente infiammazione. La guarigione della ferita è tipicamente caratterizzata dal cedimento dell'infiammazione e dalla scomparsa dei miofibroblasti, attraverso il processo apoptotico(1).

La condizione artrofibrotica è caratterizzata dalla mancanza di apoptosi, con conseguente squilibrio tra sintesi e degradazione. Senza un corretto bilanciamento della proliferazione, la formazione di cicatrici patologiche è inevitabile. Proteoglicani, collagene e i componenti della matrice extracellulare si accumulano aggressivamente nello spazio intercellulare, creando uno stato fibrotico(2).

Ad oggi vi è una scarsa conoscenza dei meccanismi cellulari che guidano l'artrofibrosi. Le interazioni aberranti tra l'infiammazione e la guarigione tissutale possono essere la fonte dell'infiammazione cronica e della conseguente artrofibrosi patologica. Sono stati proposti diversi meccanismi potenziali, molti dei quali comportano un aumento dell'attività dei miofibroblasti, misurata da un'espressione potenziata dell' α -actina del muscolo liscio (α -SMA/ACTA2), una caratteristica del tessuto fibrotico(5).

2.3 FATTORI CHIRURGICI

Errori chirurgici, come un improprio bilanciamento dei tessuti, un mal posizionamento delle componenti protesiche oppure una dimensione errata di esse, possono essere causa della rigidità post operatoria che segue la protesi di ginocchio(6).

Più specificamente, questi errori chirurgici possono includere un'inappropriata tensione del legamento crociato posteriore (LCP), un'eccessiva flessione della componente femorale(7), errori nella resezione ossea (*overstuffing*) e un'inappropriata elevazione della linea articolare(8).

Nei pazienti con una deformità in varo fissa maggiore di 15°, è probabile che il LCP sia teso, con una conseguente ridotta traslazione anteriore della tibia durante il *roll back* femorale, un concomitante aumento delle pressioni di contatto tibiale anteromediali e un arco di flessione del ginocchio ridotto(9). In questi casi nel *setting* della protesi di ginocchio con conservazione del legamento crociato posteriore (*Cruciate Retaining*), può essere utile eseguire un release parziale del LCP. Tuttavia, il release dovrebbe essere esercitato con cautela per non rilasciare eccessivamente il legamento, perché potrebbe determinare un paradossale rotolamento anteriore della componente femorale, causando conflitto posteriore e tensione del meccanismo estensore, limitando così la flessione del ginocchio(10). In alternativa, il chirurgo può optare per la resezione del LCP utilizzando un vincolo meccanico posteriore (*Posterior Stabilized*).

Le componenti femorali posizionate in iperestensione o in iperflessione possono limitare la capacità di movimento del ginocchio(8). Per evitare un'eccessiva rotazione sagittale della componente femorale, dev'essere fatto un uso corretto delle guide endomidollari, essenziale per allineare la componente femorale rispetto all'asse del femore(11). Nella tecnica di *Measured Resection* per garantire l'allineamento assiale, l'asse della componente femorale dev'essere posizionato parallelamente all'asse epicondylare e l'asse della componente tibiale dev'essere posizionato parallelamente con il terzo medio del tubercolo tibiale. Utilizzando invece la metodica di *Gap Balancing*, la rotazione femorale dev'essere posta parallela al taglio tibiale dopo il bilanciamento dello spazio in estensione, per ricreare uno spazio rettangolare(12).

L'*overstuffing* si verifica quando le componenti protesiche inserite creano una flessione ed estensione non ottimali, o uno spazio femoro-rotuleo che porta a riduzioni nell'arco di movimento dell'articolazione(11). Per evitare questa condizione sono suggerite delle resezioni tibiali adeguate che posizionino la linea articolare 1 cm prossimalmente alla testa del perone o 2 cm distalmente all'epicondilo mediale. Errori nella resezione femorale

distale e posteriore possono anche portare ad una flessione inappropriata e alla mancanza di estensione, ostacolando ulteriormente il ROM postoperatorio del ginocchio(1).

Questi errori chirurgici possono portare ad alterazioni della normale cinematica del ginocchio, con conseguenti micro-traumatismi ripetitivi che potrebbero innescare una risposta infiammatoria e una progressione verso l'artrofibrosi(8).

Tuttavia ad oggi, queste condizioni non sono state associate direttamente come responsabili dello sviluppo di artrofibrosi post protesi di ginocchio. Inoltre alcuni autori nel definire la coorte di paziente con artrofibrosi riportano esplicitamente l'esclusione dei pazienti con mal posizionato o dimensioni errate delle componenti protesiche, instabilità legamentosa e mal allineamento rotuleo(3)(13). Questo conferma la difficoltà presente per quanto riguarda la mancanza di una definizione condivisa di artrofibrosi.

Inoltre la mancanza di una definizione precisa presenta una sfida per la ricerca in questo settore. Mentre la nostra comprensione della patologia cellulare sta progredendo, la nostra capacità di identificare i pazienti affetti è ostacolata da una mancanza di accordo sui criteri diagnostici, di classificazione e sulle forme di trattamento(14).

2.4 OBIETTIVO DELLO STUDIO

Il lavoro seguente è una revisione narrativa della letteratura che ha come obiettivo principale indagare i fattori di rischio, la diagnosi e le varie opzioni terapeutiche conservative e chirurgiche riportate in letteratura per l'artrofibrosi dopo protesi di ginocchio.

3. MATERIALI E METODI

3.1 CRITERI D'INCLUSIONE ED ESCLUSIONE DEGLI STUDI

Nella revisione narrativa verranno presi in considerazione le pubblicazioni che riguarderanno pazienti affetti da artrofibrosi post protesi di ginocchio che analizzeranno almeno uno di questi tre campi: fattori di rischio, diagnosi, trattamento. Verranno escluse le pubblicazioni che riporteranno dati su pazienti affetti da artrofibrosi in altre sedi articolari e su pazienti affetti da artrofibrosi di ginocchio in seguito ad altri interventi chirurgici rispetto alla protesi oppure a seguito di altre condizioni. Nella revisione saranno considerate le pubblicazioni in lingua inglese o italiana.

3.2 SELEZIONE DEGLI STUDI

Dopo aver individuato l'ambito di ricerca verrà eseguita la ricerca sui database online PudMed e Cochrane Library. La ricerca sulle piattaforme online verrà eseguita utilizzando diverse parole chiave, combinate tra loro con operatori booleani. I termini, o parole chiave, che saranno utilizzati sono i seguenti: "Arthrofibrosis", "Fibrosis", "Knee Arthroplasty", "Knee Prosthesis", "Risk factors", "Diagnosis", "Therapy", "Treatment", "Management", "Manipulation", "Anesthesia", "Reoperation", "Arthrolysis", "Arthroscopic Debridement", "Manipulation Under Anesthesia", "Arthroscopic Lysis Of Adhesions".

Oltre alle parole chiave verranno utilizzati i seguenti MeSH Terms per permettere di ampliare la ricerca: "Fibrosis"[MeSH Terms], "Arthroplasty, Replacement, Knee"[MeSH Terms], "Risk Factors"[MeSH Terms], "Diagnosis"[MeSH Terms], "Therapeutics"[MeSH Terms], "Manipulation, Orthopedic"[Mesh], "Anesthesia"[Mesh], "Reoperation"[Mesh].

In entrambe le banche dati si useranno le modalità di ricerca avanzate: Advanced Search Builder su PubMed e Advance Search su Cochrane Library. Di seguito sono riportati i dettagli di ricerca su PubMed:

- Query 1 – ((arthrofibrosis) OR (fibrosis)) OR (fibrosis[MeSH Terms])

- Query 2 - (("knee arthroplasty") OR ("knee prosthesis")) OR ("arthroplasty, replacement, knee"[MeSH Terms])
- Query 3 - (((((((((((("risk factors") OR ("risk factors"[MeSH Terms])) OR (diagnosis)) OR (diagnosis[MeSH Terms])) OR (therapy)) OR (treatment)) OR (management)) OR (therapeutics[MeSH Terms])) OR (manipulation)) OR ("manipulation, orthopedic"[MeSH Terms])) OR (anesthesia)) OR (anesthesia[MeSH Terms])) OR (reoperation)) OR (reoperation[MeSH Terms])) OR (arthrolysis)) OR ("arthroscopic debridement")) OR ("manipulation under anesthesia")) OR ("arthroscopic lysis of adhesions")

La stringa di ricerca finale è elaborata combinando la Query 1, la Query 2 e la Query 3 con l'operatore booleano AND. È possibile visualizzare le stringhe complete e finali nella seguente Tabella I.

TABELLA I

DATABASE	STRINGA DI RICERCA	RISULTATI
PUBMED	(((arthrofibrosis) OR (fibrosis)) OR (fibrosis[MeSH Terms])) AND (("knee arthroplasty") OR ("knee prosthesis")) OR ("arthroplasty, replacement, knee"[MeSH Terms])) AND (((((((((((("risk factors") OR ("risk factors"[MeSH Terms])) OR (diagnosis)) OR (diagnosis[MeSH Terms])) OR (therapy)) OR (treatment)) OR (management)) OR (therapeutics[MeSH Terms])) OR (manipulation)) OR ("manipulation, orthopedic"[MeSH Terms])) OR (anesthesia)) OR (anesthesia[MeSH Terms])) OR (reoperation)) OR (reoperation[MeSH Terms])) OR (arthrolysis)) OR ("arthroscopic debridement")) OR ("manipulation under anesthesia")) OR ("arthroscopic lysis of adhesions"))	352

TABELLA I

DATABASE	STRINGA DI RICERCA	RISULTATI
COCHRANE LIBRARY	#1 MeSH descriptor: [Fibrosis] explode all trees #2 (arthrofibrosis OR fibrosis) #3 (#1 OR #2) #4 MeSH descriptor: [Arthroplasty, Replacement, Knee] explode all trees #5 ("knee arthroplasty" OR "knee prosthesis") #6 (#4 OR #5) #7 MeSH descriptor: [Risk Factors] explode all trees #8 MeSH descriptor: [Diagnosis] explode all trees #9 MeSH descriptor: [Therapeutics] explode all trees #10 MeSH descriptor: [Manipulation, Orthopedic] explode all trees #11 MeSH descriptor: [Anesthesia] explode all trees #12 MeSH descriptor: [Reoperation] explode all trees #13 ("risk factors" OR diagnosis OR therapy OR treatment OR management OR manipulation OR anesthesia OR reoperation OR arthrolysis OR "arthroscopic debridement" OR "manipulation under anesthesia" OR "arthroscopic lysis of adhesions") #14 (#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13) #15 (#3 AND #6 AND #14)	27

Nella selezione degli studi verranno presi in considerazione solo gli articoli completi che risponderanno ai criteri di inclusione e che

permetteranno di soddisfare pienamente l'obiettivo dell'elaborato. Nell'introduzione e nella discussione si potrà far riferimento ad articoli, che verranno riportati in bibliografia, che non rientreranno nella revisione narrativa, ma che potranno essere impiegati come base per una raccolta dati più ampia ed esaustiva circa la patologia in esame.

4. RISULTATI

Dalla ricerca nella banca dati Pubmed, attraverso la stringa precedentemente citata, sono emersi 352 *records*, mentre dalla ricerca nella banca dati Cochrane Library sono emersi 27 *records*. I risultati sono stati sottoposti a screening, al fine di verificare l'aderenza ai criteri di inclusione ed esclusione precedentemente citati.

Gli studi inclusi nella revisione narrativa sono stati sintetizzati nelle seguenti tabelle (Tabella II, Tabella III). Sono stati messi in evidenza gli aspetti principali di ogni studio così da averne una visione più chiara e da rendere più efficiente il confronto.

All'interno della Tabella II, relativa alla diagnosi e ai fattori di rischio, sono stati indicati:

- Autore e anno di pubblicazione;
- Disegno di studio;
- Campione coinvolto (n) e caratteristiche principali;
- Scopo dello studio;
- Risultati: sintesi dei principali risultati degli studi.

All'interno della Tabella III, relativa al trattamento, sono stati indicati:

- Autore e anno di pubblicazione;
- Disegno di studio;
- Campione coinvolto (n) e caratteristiche principali;
- Scopo dello studio;
- Risultati: sintesi dei principali risultati degli studi.

TABELLA II – DIAGNOSI E FATTORI DI RISCHIO

Autore e anno	Disegno dello studio	Campione	Scopo	Risultati
Tibbo ME et al (2019)(4)	Revisione Sistemática e Meta-Analisi	35 studi inclusi (48873 PTG)	Trovare una definizione di rigidità idiopática acquisita ed identificare i potenziali fattori di rischio	Definizione: gamma di movimento <90° persistente per >12 settimane dopo PTG in pazienti senza fattori complicanti. Fattori di rischio: donne e pazienti obesi
Kalson NS et al (2016)(14)	Consenso internazionale		Sviluppare una definizione di artrofibrosi postoperatoria del ginocchio	Definizione: range di movimento limitato in flessione e/o estensione, non imputabile a cause specifiche
Schröder FF et al (2020)(15)	Revisione sistemática	23 studi inclusi	Rivedere le proprietà diagnostiche della risonanza magnetica, per identificare disturbi correlati al fallimento della PTG	Gli studi riguardanti la diagnosi di artrofibrosi mediante RM sono limitati e inconcludenti

TABELLA II – DIAGNOSI E FATTORI DI RISCHIO

Autore e anno	Disegno dello studio	Campione	Scopo	Risultati
Boldt JG et al (2004)(16)	Studio retrospettivo	38 PTG con artrofibrosi vs 38 PTG ben funzionanti	Determinare i risultati ecografici in pazienti con artrofibrosi associata a PTG	L'ispessimento della membrana sinoviale e la neo-vascularizzazione sono reperti ecografici caratteristici per la diagnosi di artrofibrosi associata a PTG
Gandhi R et al (2006)(17)	Studio retrospettivo	45 PTG con <90° vs 45 PTG con >90°	Valutare l'incidenza e i fattori predittivi di artrofibrosi	La flessione preoperatoria è predittiva della flessione postoperatoria finale. Rotula <i>baja</i> preoperatoria è significativamente correlata alla rigidità postoperatoria
Fisher DA et al (2007)(18)	Studio retrospettivo	71 PTG rigide e dolorose vs 148 PTG (gruppo controllo)	Valutare i fattori del paziente che potrebbero contribuire a uno scarso risultato dopo PTG	Fattori di rischio: sesso femminile, alto indice di massa corporea, precedente intervento chirurgico al ginocchio, diabete mellito, malattie polmonari croniche e depressione

TABELLA II – DIAGNOSI E FATTORI DI RISCHIO

Autore e anno	Disegno dello studio	Campione	Scopo	Risultati
Hernandez NM et al (2022)(19)	Studio retrospettivo	Analisi di 162 PTG in pazienti con ≤45 anni	Analizzare i tassi di complicanze e i fattori di rischio di fallimento	I pazienti con età ≤45 anni hanno un maggior rischio di infezione ed artrofibrosi. I pazienti nubili/celibi hanno maggior rischio di artrofibrosi che richiede re-intervento
Owen AR et al (2021)(20)	Studio retrospettivo	9.771 pazienti sottoposti a PTG (12.735 ginocchia)	Determinare i fattori di rischio associati alla rigidità idiopatica acquisita e alla necessità di MUA	Fattori di rischio: giovane età, aumento del tempo d'uso del tourniquet, anestesia generale e diabete
Flick TR et al (2021) (21)	Studio retrospettivo	Analisi di 545,875 PTG, di cui 11.461 con diagnosi di cheloidi	Confrontare i tassi di complicanze post operatorie correlate all'artrofibrosi dopo PTG nei pazienti con anamnesi di cheloidi rispetto ai pazienti senza	I pazienti con cheloidi hanno un aumentato rischio di sviluppare artrofibrosi dopo PTG e di subire procedure necessarie per trattarla, come MUA e LOA

TABELLA II – DIAGNOSI E FATTORI DI RISCHIO

Autore e anno	Disegno dello studio	Campione	Scopo	Risultati
Wang CX et al (2021)(22)	Studio retrospettivo	5.232 PTG (Dupuytren); 50.716 PTG (Ledderhose); 1.186 PTG (malattia di Peyronie)	Identificare se esiste un'associazione tra patologie fibro-proliferative e l'artrofibrosi in seguito a PTG	Pazienti con diagnosi di Dupuytren, Ledderhose o malattia di Peyronie hanno un maggior rischio di artrofibrosi e MUA a seguito di PTG

LEGENDA TABELLA II: PTG = protesi totale di ginocchio; RM = risonanza magnetica; MUA = *manipulation under anesthesia*; LOA = *lysis of adhesions*.

TABELLA III - TRATTAMENTO

Autore e anno	Disegno dello studio	Campione	Scopo	Risultati
Livbjerg AE et al (2013)(23)	Studio retrospettivo	36 PTG che hanno ricevuto MUA vs 36 PTG che non hanno ricevuto MUA	Indagare se l'educazione preoperatoria del paziente è associata ad un ridotto rischio di artrofibrosi	L'educazione preoperatoria è stata associata a un rischio significativamente ridotto di rigidità postoperatoria che richiede MUA
Bhave A et al (2019)(24)	Revisione sistematica	61 studi inclusi	Valutare SPS nel trattamento per la fibrosi del ginocchio	L'uso di SPS ha dimostrato di portare benefici significativi
Aspinall SK et al (2021)(25)	Revisione sistematica	13 studi inclusi (558 pazienti)	Esaminare le prove disponibili sull'uso di dispositivi medici di allungamento per il trattamento dell'artrofibrosi del ginocchio	I dispositivi medici di allungamento sono efficaci nell'aumentare il ROM del ginocchio nella cura dell'artrofibrosi

TABELLA III - TRATTAMENTO

Autore e anno	Disegno dello studio	Campione	Scopo	Risultati
Rauzi MR et al (2022)(26)	Studio prospettico con confronto di coorte retrospettiva	Gruppo FKT (10 PTG con artrofibrosi) vs gruppo MUA (31 PTG con artrofibrosi + MUA)	Determinare l'effetto di un trattamento fisioterapico multimodale rispetto alla MUA	Il ROM è risultato simile tra il gruppo di fisioterapia multimodale e il gruppo MUA. 7/10 pazienti hanno evitato MUA
Harvey LA et al (2014)(27)	Revisione sistematica e meta-analisi	24 RCT per un totale di 1445 PTG	Fornire una sintesi obiettiva delle prove sull'efficacia del CPM dopo PTG	CPM non ha effetti significativi sul ROM attivo in flessione di ginocchio, sul dolore e sulla qualità di vita
Boese CK et al (2014) (28)	RCT	160 PTG	Determinare l'efficacia del CPM dopo PTG	CPM non ha fornito alcun beneficio ulteriore

TABELLA III - TRATTAMENTO

Autore e anno	Disegno dello studio	Campione	Scopo	Risultati
Fitzsimmons SE et al (2010)(29)	Revisione sistematica	20 studi inclusi	Determinare quanti gradi di ROM è possibile guadagnare e qual è il numero di complicazioni clinicamente importanti dopo MUA, aLOA e lisi a cielo aperto delle aderenze	La rigidità dopo PTG può essere migliorata con MUA e/o aLOA con poche complicanze
Cohen JS et al (2020)(30)	Revisione sistematica	7 studi inclusi (160 pazienti)	Valutare l'efficacia clinica e le complicanze della aLOA per la rigidità dopo PTG	aLOA è una modalità efficace per il trattamento della rigidità dopo PTG
Thomas NP et al (2023)(31)	Studio retrospettivo	425 pazienti sottoposti a aLOA o MUA dopo PTG	Confrontare a 2 anni gli esiti di ROM e i tassi di complicanze di MUA e aLOA	Esiti equivalenti di ROM sono stati osservati tra MUA e aLOA. Tuttavia la lisi artroscopica delle aderenze ha determinato un tasso di complicanze più elevato, in particolare l'infezione del sito chirurgico

TABELLA III - TRATTAMENTO

Autore e anno	Disegno dello studio	Campione	Scopo	Risultati
Rockov ZA et al (2023)(32)	Studio retrospettivo	42 PTG con diagnosi di artrofibrosi	Valutare il ROM ottenuto dopo revisione PTG per artrofibrosi	La revisione della PTG per artrofibrosi ha significativamente migliorato con oltre 25° il ROM totale
Haffar A et al (2022)(33)	Revisione sistematica	40 studi inclusi: 21 rTKA, 7 aLOA, 14 MUA	Confrontare gli esiti della MUA, aLOA e rTKA per l'artrofibrosi dopo PTG	I pazienti sottoposti a rTKA hanno esiti clinici peggiori e una maggiore necessità di ulteriori trattamenti rispetto ai pazienti sottoposti a MUA o aLOA

LEGENDA TABELLA III: PTG = protesi totale di ginocchio; MUA = *manipulation under anesthesia*; SPS = *static progressive stretch*; ROM = *range of motion*; FKT = fisioterapia; RCT = *randomised controlled trial*; CPM = *continuous passive motion*; aLOA = *arthroscopic lysis of adhesions*; rTKA = *revision total knee arthroplasty*.

5. DISCUSSIONE

5.1 DIAGNOSI

È di fondamentale importanza indagare e definire l'artrofibrosi, una delle possibili cause di fallimento della protesi di ginocchio. Tuttavia, ad oggi dev'essere ancora chiarita una definizione condivisa e la sua presenza viene spesso probabilmente diagnosticata erroneamente. C'è una scarsità di dati a supporto di una definizione standardizzata di questo quadro clinico. In assenza di definizioni formali, i chirurghi sono costretti a fare affidamento sul giudizio clinico e ai dati sull'ampiezza di movimento per diagnosticare in modo appropriato questa condizione. Pertanto, le definizioni disponibili variano ampiamente, dalle misurazioni del range di movimento ottenuto dopo l'intervento, all'insoddisfazione del paziente per gli scarsi risultati funzionali raggiunti.

Per quanto riguarda la valutazione clinica a seguito di protesi di ginocchio, dovrebbe nascere un sospetto di artrofibrosi, in particolare per i pazienti con una perdita clinicamente significativa di flessione e/o estensione del ginocchio (<90° di flessione passiva e/o <10° di estensione). Ulteriori reperti includono dolore anteriore al ginocchio, cammino a ginocchio flesso, debolezza del quadricipite e crepitio femoro-rotuleo doloroso. Inoltre, risultati caratteristici sono edema diffuso, calore, dolore alla palpazione localizzata del cuscinetto adiposo di Hoffa e mobilità rotulea limitata. Un ginocchio rigido con associata una mobilità femoro-rotulea appropriata allontana l'ipotesi di un quadro di artrofibrosi, in quanto potrebbe essere indice di mal posizionamento delle componenti protesiche o di uno scorretto bilanciamento chirurgico dei tessuti molli(1). È possibile ritrovarsi anche di fronte alla *Patellar Clunk Syndrome*, che si verifica occasionalmente dopo PTG *Posterior Stabilized*. Questa sindrome è caratterizzata da un rumore rotuleo doloroso e palpabile, secondario al blocco del ginocchio quando si passa dalla flessione all'estensione. Questo è stato classicamente attribuito alla

formazione di un nodulo fibroso tra l'apice rotuleo prossimale e la superficie inferiore del tendine distale del quadricipite. Durante la flessione del ginocchio la rotula impegna la troclea dell'impianto protesico, mentre quando il ginocchio si estende il nodulo fibroso può rimanere intrappolato nel box femorale, portando al blocco del ginocchio. L'estensione forzata del ginocchio porta il nodulo fibroso a disimpegnarsi dolorosamente dal box femorale con un "clunk" udibile tipicamente a 30/45° dall'estensione completa(34).

Pochi autori escludono esplicitamente dalla coorte di pazienti con artrofibrosi l'infezione articolare, il mal posizionato o le dimensioni errate delle componenti protesiche, l'instabilità legamentosa e il mal allineamento rotuleo, nonostante il fatto che queste condizioni possono portare alla perdita del movimento articolare(3)(13). È da considerare che i termini "rigidità", "contrattura in flessione" e "artrofibrosi" sono spesso usati erroneamente in modo intercambiabile in letteratura per descrivere le limitazioni del movimento dopo protesi di ginocchio. Alla luce della sostanziale variabilità della coorte dei pazienti definiti con artrofibrosi e in assenza di una precisa definizione standardizzata, Tibbo ME et al (2019)(4) hanno condotto una revisione sistematica e meta-analisi per stabilire una soglia di range di movimento per definire la "rigidità idiopatica acquisita", termine utilizzato nel tentativo di selezionare solo i pazienti con artrofibrosi. Tra i 35 studi inclusi (48873 PTG) nel 63% di essi, la rigidità è stata definita come un range di movimento <90° o una contrattura in flessione >5° da 6 a 12 settimane dopo l'intervento. Gli autori concludono affermando che la letteratura contemporanea supporta la seguente definizione di "rigidità idiopatica acquisita": gamma di movimento del ginocchio <90° persistente per più di 12 settimane dopo PTG, in assenza di fattori complicanti definibili.

In un recente consenso internazionale, Kalson NS et al (2016)(14) hanno sviluppato delle linee guida diagnostiche e terapeutiche per l'artrofibrosi. Gli autori hanno evidenziato la difficoltà nello studio dell'artrofibrosi,

data l'assenza di una definizione ampiamente accettata e hanno generato algoritmi multipli per consentire ai medici di diagnosticare e classificare questi pazienti. La fibrosi post-operatoria del ginocchio è stata definita come un range di movimento limitato in flessione e/o estensione, non imputabile a: mobilizzazione, disallineamento o dimensioni errate delle componenti protesiche, infezione (artrite settica), o altre cause specifiche. In conclusione quindi la diagnosi di artrofibrosi viene fatta per esclusione di altre condizioni. La limitazione del movimento inoltre è stata classificata come lieve, moderata o grave in base all'intervallo di flessione disponibile (da 90° a 100°, da 70° a 89°, < 70°) o al deficit di estensione presente (da 5° a 10°, da 11° a 20°, > 20°).

5.1.1 DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

La diagnostica per immagini potrebbe essere uno strumento utile nella diagnosi di artrofibrosi e nella pianificazione del trattamento. L'*imaging* avanzato dovrebbe essere utilizzato solo dopo l'analisi della storia del paziente, dell'esame fisico e delle radiografie, se non si è in grado di identificare la causa del dolore e/o della rigidità dopo l'artroplastica totale del ginocchio(2).

I recenti sviluppi nelle sequenze di risonanza magnetica, con la possibilità di ridurre gli artefatti generati dalle componenti metalliche, possono rendere questa tecnica di *imaging* una valida aggiunta all'arsenale diagnostico. Tuttavia, i risultati della revisione sistematica di Schröder FF et al (2020)(15) sostengono che gli studi attuali riguardanti la diagnosi di artrofibrosi mediante risonanza magnetica siano ad oggi limitati e inconcludenti. Per cui in presenza di pazienti con rigidità successiva all'artroplastica totale del ginocchio, in assenza di individuabili cause specifiche, non ci dev'essere bisogno di ulteriori immagini diagnostiche come la risonanza magnetica.

Per quanto riguarda l'analisi ecografica lo studio caso-controllo di Boldt JG et al (2004)(16) ha confrontato l'esame ecografico su un gruppo di 38

pazienti con artrofibrosi con un gruppo di 38 pazienti con PTG ben funzionante. Gli autori hanno riscontrato un aumento significativo ($p < 0,001$) della membrana sinoviale nel gruppo artrofibrosi (mediale: 3,4 mm; laterale: 3,0 mm; sovra-rotuleo: 3,1 mm), rispetto al gruppo di controllo (mediale: 2,0 mm; laterale: 2,0 mm; sovra-rotuleo: 1,9 mm). Inoltre la neovascolarizzazione della membrana sinoviale e il cuscinetto adiposo di Hoffa erano significativamente ($p \leq 0,003$) più pronunciati nel gruppo artrofibrosi (mediale: 1.1; laterale: 1.2; sovrarotuleo: 1.0; cuscinetto adiposo di Hoffa: 1.1), rispetto al gruppo controllo (mediale: 0,1; laterale: 0,3; sovrarotuleo: 0,2; cuscinetto adiposo di Hoffa: 0,1). Non è stata trovata nessuna differenza significativa tra i gruppi di studio per quanto riguarda la quantità di versamento articolare e per lo spessore del tendine rotuleo. Per cui l'ispessimento della membrana sinoviale e la neovascolarizzazione potrebbero essere presi in considerazione come caratteristiche ecografiche per la diagnosi di artrofibrosi associata ad artroplastica totale del ginocchio.

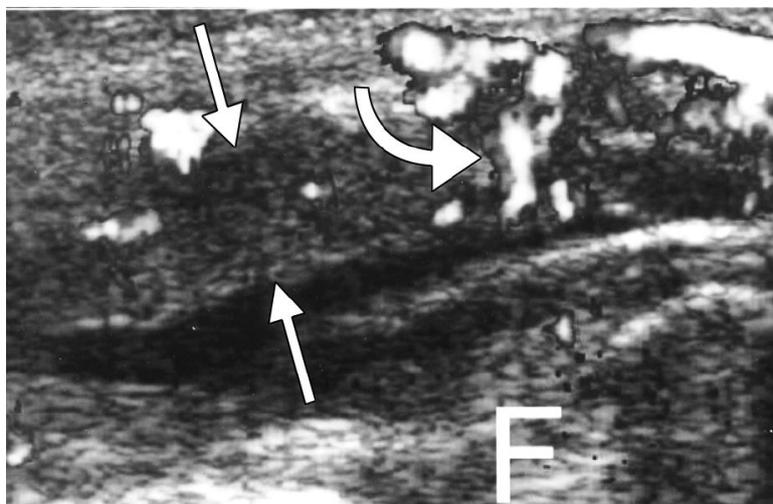


Figura 1: Ecografia di una donna di 58 anni 26 mesi dopo PTG. Si evidenzia un aumento dell'ipertrofia sinoviale associata all'artrofibrosi. L'Ecografia Power Doppler attraverso il recesso pararotuleo mediale del ginocchio mostra una prominente neovascolarizzazione (freccia curva) nelle parti ventrali e mediali della membrana sinoviale ispessita (tra frecce dritte). F = condilo femorale. (16)

5.2 FATTORI DI RISCHIO

Attualmente in letteratura ci sono poche informazioni che valutano il rischio di sviluppare artrofibrosi nei pazienti operati di protesi di ginocchio. Vengono citati diversi fattori di rischio preoperatori che pongono i pazienti ad un aumentato rischio di sviluppare rigidità dopo protesi di ginocchio, tra cui la storia di precedente chirurgia del ginocchio, il fumo, il diabete mellito, e la quantità preoperatoria di ROM articolare del ginocchio. Di questi, il ROM preoperatorio rimane il fattore di rischio più importante(1).

In uno studio di Lizaur A et al (1997)(7) i pazienti con una flessione preoperatoria inferiore a 90° avevano una flessione media post-protesi di 88°, significativamente inferiore rispetto alla media di flessione di 103° nei pazienti con flessione preoperatoria superiore ai 90°. Inoltre Gandhi R et al (2006)(17) hanno condotto uno studio caso-controllo, con una valutazione retrospettiva di 1216 protesi totali di ginocchio per valutare l'incidenza e i predittori di artrofibrosi, definita come flessione inferiore a 90° a 1 anno dopo l'operazione. L'incidenza della rigidità post-PTG è stata del 3,7% (45/1216). Tra le valutazioni dello studio l'analisi radiografica dell'altezza della rotula è stata eseguita tramite il rapporto Insall-Salvati (IS). Il rapporto è definito come la lunghezza del legamento rotuleo diviso la lunghezza coronale maggiore della rotula. Il rapporto IS può indicare: normalità (da 0,8 a 1,2); rotula *baja* (<0,8); rotula alta (>1,2). I risultati dello studio hanno indicato che l'altezza rotulea preoperatoria ridotta è risultata significativamente correlata ($p=0.001$) allo sviluppo della rigidità postoperatoria. Più specificamente, i pazienti con rotula *baja* preoperatoria sono risultati a maggior rischio di sviluppare rigidità entro 1 anno dopo l'intervento. Inoltre la flessione preoperatoria è risultata predittiva rispetto alla flessione postoperatoria finale ($p=0.001$). Per cui pazienti con rigidità preoperatoria dovrebbero essere avvisati che la gamma di movimento postoperatorio potrebbe non migliorare in modo significativo dopo PTG. Inoltre, il range di movimento ottenuto a 6 mesi

post-PTG potrebbe rappresentare l'arco di flessione massimo che ci si può aspettare dall'intervento chirurgico. Secondo gli autori in alcuni casi potrebbe quindi essere utile massimizzare il ROM del ginocchio con la fisioterapia prima dell'intervento chirurgico senza esacerbare la sintomatologia del paziente.



Figura 2: Rotula *baja* può portare ad una limitazione della flessione. (8)

Lo studio caso-controllo di Fisher DA et al (2007)(18) ha eseguito un'analisi per confrontare i possibili fattori di rischio per lo sviluppo di un scarso risultato dopo l'artroplastica totale del ginocchio tra cui: l'età, il sesso, l'indice di massa corporea, le comorbilità, i precedenti interventi chirurgici, l'uso preoperatorio di stupefacenti, l'uso di tabacco/alcol, lo stato lavorativo/assicurativo e la diagnosi di depressione. I fattori risultati significativamente associati a dolore e rigidità al ginocchio sono stati: il sesso femminile, un alto indice di massa corporea, la storia di un precedente intervento chirurgico al ginocchio, il diabete mellito, le malattie polmonari croniche e la depressione. Questo indica come il dolore e la rigidità dopo PTG siano multifattoriali, con dei fattori specifici

del paziente che contribuiscono al livello generale di soddisfazione. Inoltre anche la motivazione del paziente e il suo stato d'animo giocano un ruolo fondamentale. La motivazione e la partecipazione attiva del paziente nel programma di riabilitazione post operatorio sono una parte importante nel recupero della PTG. Nello studio di Hernandez NM et al (2022)(19) lo stato civile al momento della PTG è stato associato all'artrofibrosi che richiede un re-intervento, in quanto il 71% dei re-interventi si sono verificati nei pazienti non sposati, rispetto al 29% nei pazienti sposati. Per cui gli autori hanno scoperto che coloro che erano sposati al momento della PTG hanno avuto un minor rischio di subire un re-intervento per l'artrofibrosi ($p=0.045$). Questa informazione è in accordo con chi ha riportato la condizione psico-sociale associata agli esiti dell'operazione di PTG.

Nella revisione sistematica e meta-analisi di Tibbo ME et al (2019)(4) la prevalenza di rigidità idiopatica acquisita dopo PTG era del 4%, e questo non differiva in base all'età (4%, $I^2=95\%$, tra i pazienti <65 anni e 5%, $I^2=96\%$, tra i pazienti ≥ 65 anni; $p=0,238$), per cui l'età non è stata associata come fattore di rischio. La prevalenza della rigidità idiopatica acquisita era significativamente inferiore ($p<0,0001$) nei maschi (1%, $I^2=85\%$) rispetto alle femmine (3%, $I^2=95\%$), così come nei pazienti con un BMI <30 kg/m² (2%, $I^2=94\%$) rispetto a quelli con un BMI ≥ 30 kg/m² (5%, $I^2=97\%$) ($p=0,027$). Per cui lo studio riporta come l'età non influisca sul rischio di sviluppo di artrofibrosi, mentre i soggetti a maggior rischio sono donne e pazienti obesi. A differenza di quanto emerso dallo studio appena citato, dove l'età non è stata associata al rischio di sviluppo di artrofibrosi, nello studio retrospettivo più recente di Hernandez NM et al (2022)(19) sono stati valutati 162 pazienti con PTG di età ≤ 45 anni, con un follow up medio di 7 anni. In questa fascia d'età è stato trovato un elevato rischio di complicanze, in particolare infezione peri-protetica e artrofibrosi, rispetto ai tassi complessivi che non hanno preso in considerazione l'età. Lo studio di Owen AR et al (2021)(20) ha posto come

obiettivi determinare i fattori di rischio associati alla rigidità idiopatica acquisita (*acquired idiopathic stiffness* - AIS) e alla necessità di manipolazione sotto anestesia (MUA). I fattori di rischio riscontrati significativi includevano la giovane età (HR 2,3, $p < 0,001$), l'aumento del tempo d'uso del tourniquet (HR 1,01, $p < 0,001$), l'anestesia generale (HR 1,3, $p = 0,007$) e il diabete (HR 1,5, $p = 0,001$). All'analisi multivariata sono risultati essere fattori di rischio per lo sviluppo dell'AIS: l'età più giovane al momento della PTG ($p < 0,001$), l'artrite post-traumatica ($p = 0,04$), l'anestesia generale ($p = 0,007$) e il diabete (HR 1,5; 95% CI 1,2 – 2,0; $p = 0,001$). La riduzione del rischio di sviluppo dell'AIS è stata associata a BMI inferiore (HR 0,80; IC 95% 0,64 – 0,99; $p = 0,04$) e alla diagnosi di ipertensione (HR 0,76; IC 95% 0,62 – 0,97; $p = 0,03$). La necessità di MUA era associata ad un aumento del tempo d'uso del tourniquet ($p < 0,001$), all'età più giovane ($p < 0,001$) e alla diagnosi di diabete (HR 1,5; 95% CI 1,1 – 2,0; $p = 0,01$). La riduzione del rischio è stata associata a BMI più basso (HR 0,74; 95% CI 0,57 – 0,95; $p = 0,02$), all'ipertensione (HR 0,74; 95% CI: 0,57 – 0,97; $p = 0,03$) e alla malattia renale da moderata a grave (HR 0,6; IC 95% 0,35 – 0,97; $p = 0,03$). È interessante notare come la riduzione del rischio di AIS e MUA è risultata associata a delle comorbidità, come l'ipertensione e la malattia renale. Questa osservazione può essere correlata al possibile impatto dei farmaci che questi pazienti assumono per le loro comorbidità, combinato con il fatto che alcuni di questi pazienti sono a bassa richiesta funzionale o semplicemente non potrebbero tollerare un reintervento e/o una revisione.

Una predisposizione genetica alla formazione di tessuto cicatriziale eccessivo dopo una lesione e/o un intervento chirurgico è risultato implicato in alcuni studi(2). Di natura simile all'artrofibrosi, le cicatrici ipertrofiche e la formazione di cheloidi sono il risultato di un'eccessiva formazione di collagene. Lo scopo dello studio di Flick TR et al (2021)(21) è stato utilizzare un ampio database per l'identificazione e il confronto dei

tassi di complicanze postoperatorie correlate all'artrofibrosi dopo PTG nei pazienti con anamnesi di cicatrici ipertrofiche e cheloidi. Nei pazienti sottoposti a PTG, sono stati confrontati i tassi di artrofibrosi, manipolazione sotto anestesia (MUA), lisi delle aderenze (LOA) e revisione della PTG nei pazienti con diagnosi di cheloidi rispetto a quelli senza. Su 545.875 PTG primarie, 11.461 (2,1%) avevano diagnosi di cicatrici ipertrofiche e cheloidi. I pazienti della coorte di pazienti con cheloidi avevano un'associazione significativamente più alta di anchilosi dopo PTG entro 30 giorni (OR, 1.7), 90 giorni (OR, 1.2), 6 mesi (OR, 1.2) e 1 anno (OR, 1.3). La coorte di pazienti con cheloidi aveva anche un rischio significativamente maggiore di MUA (OR a 90 giorni: 1,1; OR a 6 mesi: 1,1; OR a 1 anno: 1,2) e LOA (OR a 90 giorni: 2,2; OR a 6 mesi: 2,0; OR a 1 anno: 1,9). Per cui lo studio ha concluso affermando che i pazienti con cheloidi hanno un aumentato rischio di sviluppare artrofibrosi dopo PTG primaria. Di conseguenza questi pazienti sono a maggior rischio di subire procedure necessarie per trattare l'artrofibrosi, come MUA e LOA.

Anche le malattie di Dupuytren, Ledderhose e Peyronie sono condizioni correlate ad un aumento nella proliferazione dei fibroblasti. Lo scopo dello studio retrospettivo di Wang CX et al (2021)(22) era di identificare se esiste un'associazione tra queste condizioni e l'artrofibrosi in seguito a PTG. I risultati hanno mostrato che i pazienti con Dupuytren e Ledderhose hanno avuto un tasso significativamente più elevato di anchilosi dopo PTG: a 30 giorni (OR, 1,54; OR, 1,23), a 90 giorni (OR, 1,20; OR, 1,24), a 6 mesi (OR, 1,23; OR, 1,23) e a 1 anno (OR, 1,28; OR, 1,23), mentre i pazienti con Peyronie hanno avuto un tasso di diagnosi più alto a 6 mesi (OR, 1,37) e a 1 anno (OR, 1,35). I pazienti con diagnosi di malattie fibro-proliferative hanno avuto un rischio statisticamente più elevato di MUA a 90 giorni, a 6 mesi e a 1 anno dopo PTG. Per cui esiste un rischio aumentato di probabilità di artrofibrosi e conseguente MUA nei pazienti con PTG e diagnosi di Dupuytren, Ledderhose o malattia di Peyronie. Invece, per quanto riguarda le patologie reumatiche non è

chiaro se siano o meno associate ad un maggior rischio di sviluppo di artrofibrosi. Secondo alcuni autori(8)(10)(31) patologie come l'artrite reumatoide giovanile e la spondilite anchilosante sembrano svolgere un ruolo nello sviluppo di rigidità postoperatoria. Tuttavia, è stata segnalata la tendenza ad un più alto ROM postoperatorio ad un anno in pazienti con diagnosi iniziale di artrite reumatoide rispetto ai pazienti con artrosi(7).

Fattori postoperatori che potrebbero contribuire all'artrofibrosi includono il ritardo nell'avvio del percorso riabilitativo e la mancanza di rispetto della riabilitazione prescritta(1). Tuttavia ad oggi non ci sono indicazioni chiare e condivise su modalità e tempistiche efficaci per ottimizzare il recupero post protesi totale di ginocchio. Infatti, la revisione sistematica e meta-analisi di Sattler LN et al (2019)(35), eseguita con lo scopo di indagare gli effetti dell'esercizio terapeutico precoce post protesi di ginocchio, ha evidenziato la scarsità e l'eterogeneità degli studi esistenti in letteratura che esaminano la fisioterapia precoce dopo l'intervento chirurgico di PTG. Questo rende difficile per i medici fornire programmi di esercizio di alta qualità basati sull'evidenza nel primo periodo postoperatorio.

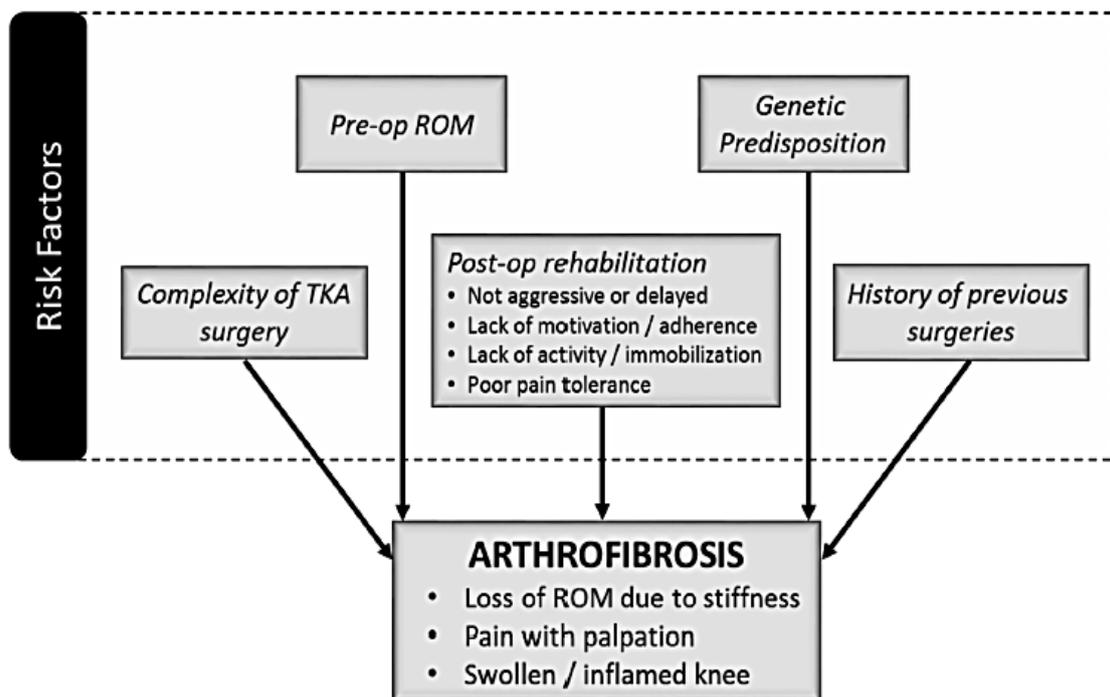


Figura 3: Fattori di rischio per l'artrofibrosi post protesi di ginocchio. ROM = *range of motion*; TKA = *total knee arthroplasty*. (2)

5.3 TRATTAMENTO CONSERVATIVO

5.3.1 EDUCAZIONE PREOPERATORIA

I programmi di educazione preoperatoria del paziente sono progettati per migliorare l'aderenza e i risultati attraverso la motivazione e l'incoraggiamento a prendere un ruolo attivo nella propria condizione di salute. I pazienti vengono istruiti sulle modalità adeguate di esercizio domiciliare ed ambulatoriale e contemporaneamente vengono definite delle aspettative funzionali realistiche post protesi. La sostituzione protesica è una procedura chirurgica importante che può essere fisicamente e psicologicamente stressante per i pazienti. Una revisione Cochrane del 2014(36) ha valutato l'effetto dell'educazione preoperatoria su pazienti sottoposti ad artroplastica di ginocchio ed anca, ipotizzando che l'educazione prima dell'intervento chirurgico possa ridurre l'ansia e migliorare gli effetti postoperatori. I risultati dello studio hanno evidenziato poche prove a sostegno dell'uso dell'educazione preoperatoria

in aggiunta alle cure standard per migliorare i risultati postoperatori, in particolare per quanto riguarda dolore, funzione e durata della degenza ospedaliera. Tuttavia, sono state evidenziate prove che l'educazione preoperatoria possa avere un modesto effetto benefico sull'ansia preoperatoria. Inoltre possono esserci effetti positivi anche quando l'educazione preoperatoria è personalizzata in base all'ansia o mirata a coloro che hanno più bisogno di supporto, come ad esempio soggetti particolarmente disabili o con strutture di supporto sociale limitate. Lo studio caso-controllo danese di Livbjerg AE et al (2013)(23) ha dimostrato come programmi preoperatori di educazione del paziente hanno ridotto il rischio di sviluppare artrofibrosi dopo PTG e di dover poi ricevere di conseguenza una manipolazione sotto anestesia (Odds Ratio, 0.16; $p=0.02$). Dato che tra i fattori di rischio della rigidità post protesi di ginocchio è presente la scarsa motivazione del paziente e la mancanza di *compliance* durante la fisioterapia, un atteggiamento negativo potrebbe avere un effetto sfavorevole sulla capacità funzionale. Inoltre secondo gli autori, lo sviluppo d'ansia legato al ginocchio operato, causato da precedenti esperienze postoperatorie negative potrebbe determinare una conseguente riduzione dell'attività fisica postoperatoria. L'educazione preoperatoria dovrebbe così sottolineare come la partecipazione del paziente sia di alto valore, in quanto la maggior parte dei protocolli riabilitativi richiedono un alto grado di coinvolgimento attivo.

5.3.2 FISIOTERAPIA

Le modalità di trattamento fisioterapico sono variabili a causa della mancanza di consenso e di protocolli pubblicati per guidare il processo decisionale clinico. La terapia manuale ha dimostrato di essere efficace come parte di un programma multimodale per migliorare il dolore, la rigidità e la funzione negli individui con artrosi al ginocchio. Tuttavia, l'utilizzo di queste tecniche non è stato studiato dopo PTG. L'esercizio terapeutico è stato invece studiato maggiormente in questa popolazione, risultando in forti prove a sostegno dopo PTG. Tuttavia, mancano

protocolli pubblicati dettagliatamente per la riproduzione nella pratica clinica, in particolare, per quanto riguarda il paziente con artrofibrosi. Di conseguenza, continua ad esserci variabilità soprattutto con la prescrizione di esercizi finalizzati al recupero del ROM(23)(26).

5.3.2.1 FISIOTERAPIA PREOPERATORIA

Il range di movimento preoperatorio è una variabile importante che influenza la quantità di flessione dopo la protesi totale di ginocchio, per cui un programma di fisioterapia pre-operatoria focalizzato all'ottimizzazione del movimento articolare potrebbe essere utile in alcuni casi(17).

Nel RCT di Beaupre LA et al (2004)(37), è stata valutata su 131 pazienti sottoposti a PTG, l'utilità di un programma di 4 settimane composto da educazione preoperatoria ed esercizio terapeutico, al fine di migliorare il ROM e la funzione postoperatoria. Il recupero funzionale postoperatorio non è risultato migliore nei pazienti del gruppo sperimentale rispetto al gruppo controllo, contestando l'efficacia della fisioterapia preoperatoria. È possibile che l'operazione stessa annulli qualsiasi beneficio derivato dalla fisioterapia preoperatoria o che il miglioramento del dolore e della funzione conseguente alla PTG oscuri i modesti miglioramenti ottenuti dalla fisioterapia preoperatoria. Invece nello studio di Matassi F et al (2012)(38) 122 pazienti con gonartrosi sono stati assegnati in modo casuale tra un gruppo intervento e un gruppo controllo. I pazienti del gruppo intervento hanno seguito un programma di esercizio domiciliare preoperatorio di 6 settimane al fine di migliorare ROM e recupero funzionale dopo PTG. Dopo l'intervento chirurgico, i pazienti nel gruppo intervento hanno raggiunto 90° di flessione del ginocchio più velocemente e hanno avuto una degenza ospedaliera più breve. Inoltre nel recente studio di Jahic D et al (2018)(39) 20 pazienti con diagnosi di gonartrosi, di età compresa tra 48 e 70 anni, sono stati assegnati in modo casuale tra gruppo intervento e gruppo controllo. I 10 pazienti del gruppo intervento sono stati sottoposti ad un programma di esercizi domiciliari

di 6 settimane prima dell'intervento di PTG. Il programma di pre-riabilitazione consisteva in esercizi di rinforzo del quadricipite, esercizi di flessibilità ed allenamento della resistenza muscolare. Gli esercizi sono stati mostrati ai pazienti e sono stati istruiti a svolgerli 3 volte al giorno per 6 settimane. I risultati hanno indicato che la pre-riabilitazione con esercizio domiciliare ha portato ad una differenza significativa del *Knee Score* (*Knee Society Clinical Rating System*) a favore del gruppo intervento, fino a 6 mesi dopo l'intervento chirurgico. L'ottimizzazione della gamma di movimento del ginocchio e della forza del quadricipite nel periodo preoperatorio hanno dimostrato di migliorare i risultati funzionali e la soddisfazione del paziente dopo l'operazione. Tendenzialmente i pazienti in attesa dell'operazione di protesi di ginocchio sono poco attivi e il loro indice di massa corporea è solitamente alto. Una condizione d'inattività fisica porta ad una diminuzione del raggio di movimento conseguente. Si deve considerare che tra il gruppo intervento e il gruppo di controllo c'erano dei valori simili di *Knee Score* (KS), *Function Score* (FS) e *Body Mass Index* (BMI) a 6 settimane prima dell'intervento chirurgico e questo indica come i gruppi abbiano avuto caratteristiche simili riguardo queste variabili. Tuttavia, il gruppo intervento ha avuto un aumento del *Knee Score* prima dell'intervento chirurgico. Secondo gli autori questo potrebbe essere stato fondamentale nel determinare i risultati dello studio, poiché la riabilitazione postoperatoria può essere facilitata quando i muscoli sono più forti e preparati.

Tuttavia, bisogna considerare che ci sono poche evidenze riguardanti l'efficacia di un programma di fisioterapia pre-operatoria nel migliorare la condizione post PTG. Inoltre anche se il ridotto ROM pre-operatorio è stato associato come fattore di rischio per lo sviluppo di artrofibrosi, ad oggi non esiste nessuno studio che ha dimostrato come il miglioramento del ROM preoperatorio abbia determinato una riduzione significativa della rigidità post operatoria.

5.3.2.2 FISIOTERAPIA POSTOPERATORIA

Anche in questo caso non sono presenti in letteratura studi primari sull'efficacia della fisioterapia nel trattamento dell'artrofibrosi conclamata post protesi di ginocchio. Nonostante ciò, la fisioterapia viene raccomandata da vari studi come modalità primaria di cura dell'artrofibrosi associata a PTG(2)(14)(40).

I pazienti con artrofibrosi dopo PTG rappresentano una sfida per i fisioterapisti, perché richiedono una riabilitazione che si concentri sul recupero del ROM, la gestione dell'infiammazione, del dolore e del gonfiore. A differenza della riabilitazione classica post-PTG, dove il focus del trattamento è posto sul recupero della forza del muscolo quadricipite, nel paziente affetto da artrofibrosi è importante dare la priorità al deficit di ROM. Trattare i deficit di ROM richiede un alto livello di collaborazione del paziente, con un'ottimale gestione del dolore e un programma intensivo di fisioterapia. Anche se la fisioterapia dovrebbe essere intensiva per ottenere un ROM ottimale, è importante evitare un protocollo eccessivamente aggressivo, per non scatenare una reazione infiammatoria con conseguente peggioramento del dolore e della contrattura articolare(1). Bisogna anche considerare che dopo PTG il ROM in estensione è recuperabile entro una finestra temporale di 6 mesi dall'operazione. Per quanto riguarda il ROM in flessione invece la finestra temporale di possibilità di recupero si restringe, per cui a 3 mesi si arriva al picco massimo raggiungibile a cui segue un plateau. È importante ottenere nel breve termine il recupero dell'estensione di ginocchio, ma senza perdere d'occhio il recupero della flessione, data la ridotta possibilità temporale di recupero(17)(41).

5.3.3 ORTESI

Nel trattamento dell'artrofibrosi, alcuni dispositivi di assistenza non invasivi, come ad esempio ortesi e tutori per il ginocchio, hanno mostrato risultati promettenti. I dispositivi medici di allungamento (stretching) possono essere suddivisi in due categorie principali(25):

- *Load control/creep (LC creep)*: dispositivi che utilizzano l'applicazione di una forza bassa e costante all'articolazione per un periodo di tempo prolungato come 8-10 ore. Questi dispositivi vengono anche classificati come a basso carico e a lunga durata.
- *Displacement control/stress relaxation (DCSR)*: dispositivi che pongono i tessuti inizialmente sotto una grande quantità di stress, applicando la forza in allungamento vicino alla fine del ROM disponibile. Nel tempo i tessuti si adattano e la resistenza all'allungamento diminuisce, verificandosi una deformazione plastica. I pazienti aumentano regolarmente la quota di allungamento, di una quantità specifica, a seconda di quanto consentito dalla loro tolleranza. Questi dispositivi di allungamento statico progressivo (SPS) vengono anche classificati come ad alto carico e di breve durata.

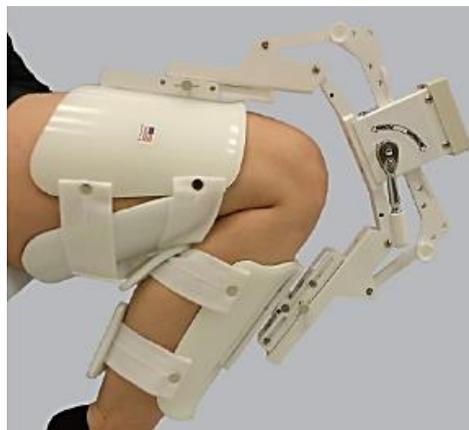
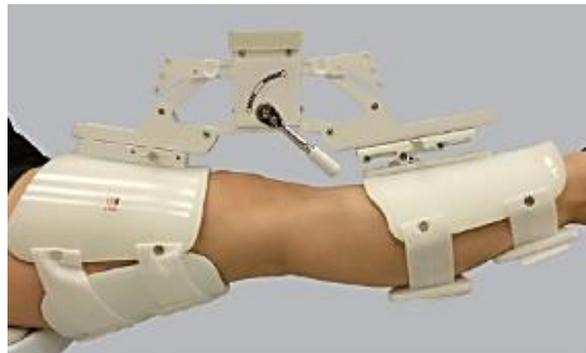


Figura 4: tutore SPS con ginocchio in estensione e in flessione. SPS = *static progressive stretch*. (24)

Nello studio di Bonutti PM et al (2010)(42), 25 pazienti refrattari alla fisioterapia post operatoria sono stati trattati con un dispositivo SPS. Dopo un intervallo di trattamento di 7 settimane, i ricercatori hanno mostrato un aumento di ROM medio di 25° (intervallo 8°-82°), un aumento nella flessione attiva di ginocchio con mediana 19° (intervallo 5°-80°) e soddisfazione nel 92% dei pazienti per i risultati ottenuti. Come ulteriore conferma, la revisione sistematica di Bhave A et al (2019)(24) indica le ortesi statiche con stretching progressivo (SPS) come possibili modalità per il trattamento della rigidità articolare. I dispositivi di allungamento statico progressivo (SPS) utilizzano lo stretching aumentato di pochi gradi ogni 5 minuti per una sessione fino a 30 minuti applicata da 1 a 3 volte al giorno per 8 settimane. Si sono verificati ottimi risultati da un ampio studio prospettico che ha incluso 167.751 pazienti che hanno ricevuto la terapia SPS. I dati sull'efficacia delle SPS hanno identificato un miglioramento del 90% del ROM, una riduzione dell'84% della rigidità e del gonfiore, una riduzione del 70% del dolore e nessuna segnalazione di complicanze. Bisogna considerare tuttavia che i pazienti inclusi potevano essere affetti da patologie di spalla, gomito, polso, ginocchio o caviglia, in quanto lo studio non era focalizzato esclusivamente al trattamento della rigidità di ginocchio. Altri 13 studi della revisione hanno valutato i pazienti con rigidità del ginocchio e hanno mostrato buoni risultati con l'uso di SPS e una ridotta necessità di manipolazione sotto anestesia o ulteriori interventi chirurgici. Tra questi, lo studio di Chughtai M et al (2016)(43) ha confrontato 57 pazienti sottoposti a MUA dopo artroplastica totale del ginocchio. 22 di questi pazienti sono stati sottoposti ad un programma multimodale, che includeva l'uso del tutore SPS con la fisioterapia standard, mentre i restanti 35 pazienti hanno ricevuto solo fisioterapia. Dopo 6 mesi, il 100% dei pazienti nella coorte di trattamento multimodale ha raggiunto il ROM desiderato, mentre solo il 50% dei pazienti che hanno ricevuto solo fisioterapia ha raggiunto lo stesso risultato ($p=0,005$). I pazienti nella coorte multimodale hanno raggiunto un ROM di flessione medio

statisticamente significativo più elevato rispetto al gruppo di fisioterapia standard (116° vs 106° , $p=0,005$). Inoltre si è verificata una percentuale inferiore statisticamente significativa di pazienti sottoposti alla ripetizione della MUA nel gruppo multimodale rispetto al gruppo standard, il che implica che un approccio multimodale (fisioterapia e SPS) potrebbe potenzialmente ridurre la necessità di ripetizione della MUA. Anche i risultati della revisione sistematica più recente di Aspinall SK et al (2021)(25) indicano che sia i dispositivi *LC-creep* che i dispositivi *DCSR* possono essere efficaci nell'aumentare il ROM nel trattamento dell'artrofibrosi del ginocchio. Bisogna considerare che negli studi di questa revisione che utilizzavano i dispositivi *LC-creep* i pazienti hanno anche ricevuto un trattamento fisioterapico aggiuntivo che potrebbe aver contribuito ai loro guadagni in ROM. Per cui sono necessari altri RCT per determinare quale tra i diversi tipi di dispositivi medici di allungamento può essere più efficace e per confrontare il loro uso rispetto al trattamento fisioterapico standard.

Un recente studio di Rauzi MR et al (2022)(26) ha valutato un approccio di fisioterapia multimodale, comprendente terapia manuale, esercizio terapeutico e splintaggio come una potenziale alternativa conservativa alla manipolazione sotto anestesia in pazienti con artrofibrosi post PTG. Sono stati inclusi 10 pazienti (età 64 ± 9 anni, 7 femmine) con artrofibrosi in stadio iniziale e sono stati arruolati a 6 settimane dopo PTG per partecipare ad un programma di fisioterapia multimodale. Il programma è stato erogato nell'arco di 4 settimane e consisteva in terapia manuale, esercizio terapeutico e splintaggio statico progressivo. Come misure di outcome sono stati usati il range di movimento del ginocchio (ROM) e l'aderenza del paziente. I dati sono stati confrontati con una coorte retrospettiva di 31 pazienti con artrofibrosi (età 65 ± 9 anni, 20 femmine) sottoposti a MUA seguita da fisioterapia. Complessivamente, i risultati del ROM del ginocchio erano simili tra la fisioterapia multimodale ($110^\circ \pm 14$) e la MUA ($109^\circ \pm 11$). 7 pazienti su 10 hanno raggiunto un ROM

funzionale ($\geq 110^\circ$) ed evitato la MUA con il programma di fisioterapia multimodale, mentre 3 pazienti su 10 hanno richiesto una MUA, secondaria alla mancanza del raggiungimento di progressi entro 4 settimane. L'adesione al programma è stata dell' $87\pm 9\%$. L'approccio fisioterapico includente la terapia manuale, l'esercizio terapeutico e lo splinting potrebbero essere una potenziale alternativa conservativa nel trattamento dell'artrofibrosi post PTG, tuttavia la tipologia di studio e le piccole dimensioni del campione ad oggi non permettono generalizzazioni.

5.3.4 MOVIMENTO PASSIVO CONTINUO - CPM

Sebbene sia preferibile l'allenamento del movimento attivo, il movimento passivo continuo (*continuous passive motion* - CPM) tramite dispositivi di movimento viene occasionalmente utilizzato per promuovere la flessione dopo l'operazione di protesi di ginocchio. Tuttavia, diversi studi non hanno trovato alcun vantaggio nel migliorare la gamma di movimento o nel dare un qualsiasi maggior beneficio se associato alla fisioterapia(2). L'uso del CPM tramite macchinario è stato un argomento dibattuto per quanto riguarda la prevenzione della rigidità del ginocchio dopo PTG, perché ci sono state prove inconcludenti sulla sua capacità di migliorare il ROM e ridurre la necessità di manipolazione sotto anestesia (MUA). In una revisione Cochrane(27) di 24 RCT del 2014 con un totale di 1445 pazienti con PTG, il CPM ha determinato solo una modesta differenza nella flessione attiva del ginocchio. Il guadagno nel ROM era clinicamente insignificante perché il ROM attivo medio nei pazienti senza l'uso del CPM era 78° , rispetto agli 80° nei pazienti che hanno utilizzato CPM. Per cui gli autori hanno concluso che il CPM non ha effetti clinicamente importanti sul ROM attivo in flessione di ginocchio, sul dolore e sulla qualità di vita dei pazienti per giustificare l'uso di routine. Inoltre, Boese CK et al (2014)(28) ha condotto un RCT su 160 pazienti per valutare la capacità del CPM sul miglioramento del ROM postoperatorio. Gli autori hanno confrontato i risultati tra:

- Un gruppo A di pazienti che ha ricevuto CPM da 0° a 110° secondo tolleranza immediatamente dopo l'operazione. Il CPM è stato applicato giornalmente per un minimo di 5 ore al giorno e per un minimo di due giorni.
- Un gruppo B di pazienti che ha ricevuto CPM fissato fino a massimo 90° di flessione immediatamente dopo l'operazione per un minimo di 8 ore e poi ha ricevuto CPM come il gruppo A.
- Un gruppo C di pazienti che non ha ricevuto CPM.

I risultati del RCT non hanno riscontrato alcuna differenza tra i 3 gruppi per quanto riguarda il ROM postoperatorio a 4 settimane dall'intervento, contestando ulteriormente il vantaggio dell'utilizzo del CPM nei pazienti con PTG per migliorare il ROM del ginocchio.

5.4 TRATTAMENTO CHIRURGICO

L'artrofibrosi è una complicanza impegnativa dopo PTG perché i deficit nel range di movimento possono persistere, diminuendo gli effetti terapeutici della riabilitazione. Tra le opzioni di trattamento disponibili dopo la fisioterapia ci sono: la manipolazione sotto anestesia (*manipulation under anesthesia* - MUA), la lisi artroscopica delle aderenze (*arthroscopic lysis of adhesions* - aLOA), la lisi a cielo aperto delle aderenze e la revisione della PTG (*revision total knee arthroplasty* - rTKA)(2). Attualmente le linee operative di trattamento chirurgico dell'artrofibrosi prevedono la scelta della MUA come trattamento operativo di prima linea. Successivamente quando i precedenti interventi, come la MUA, falliscono o se il paziente è stato operato da più di 3/6 mesi, la lisi artroscopica o a cielo aperto delle aderenze viene considerata. Infine, quando tutte le precedenti opzioni di trattamento sono state esaurite o se vi è una chiara evidenza di impianto mal posizionamento, deve essere presa in considerazione la revisione della PTG(1)(2)(14)(40).

5.4.1 MANIPOLAZIONE SOTTO ANESTESIA

La gestione dell'artrofibrosi con MUA è tipicamente la prima opzione quando la gamma di movimento non è migliorata con la fisioterapia nel primo periodo postoperatorio, in quanto è l'operazione con procedura meno invasiva, in cui il tessuto cicatriziale non è ancora maturato. L'incidenza riportata di pazienti sottoposti a MUA dopo PTG è compresa tra il 2% e il 6%(2). Viene eseguita in sala operatoria, dove i pazienti vengono posti in sedazione cosciente per ottenere il massimo rilassamento muscolare. L'anca omolaterale viene successivamente flessa a 90° mentre il chirurgo afferra il terzo prossimale della tibia e il ginocchio viene flesso lentamente fino alla separazione udibile e palpabile delle aderenze. L'uso della presa dal terzo distale della tibia dovrebbe essere evitato per non generare una leva eccessiva sull'articolazione, con conseguenti potenziali fratture sopracondilari(1).

In uno studio prospettico di coorte condotto da Esler CNA et al (1999)(44) i pazienti che hanno acconsentito alla MUA hanno mostrato un guadagno medio nella flessione attiva del ginocchio di 33°, sostenuto fino a 1 anno. Al contrario, coloro che hanno rifiutato la MUA sono stati in grado di recuperare solo 3,1° di flessione del ginocchio ($p=0.023$). Questi risultati sono congruenti con la revisione sistematica di Fitzsimmons SE et al (2010)(29), che ha riportato un recupero di flessione del ginocchio da 30° a 47° dopo MUA.

Bisogna considerare che il tempismo della MUA gioca un ruolo fondamentale sul grado della flessione del ginocchio recuperata. Namba RS et al (2007)(45) hanno confrontato i pazienti che hanno ricevuto MUA entro o oltre 3 mesi dall'intervento (1,8 [SD 0,7] vs 5,5 [SD 3,0] mesi, rispettivamente), e hanno scoperto che i pazienti che hanno ricevuto MUA oltre i 3 mesi hanno guadagnato circa la metà del range di movimento in flessione rispetto alla coorte di pazienti che ha ricevuto MUA entro 3 mesi (17° contro 33°). Inoltre in un studio retrospettivo di Issa K et al (2014)(46), i pazienti che avevano ricevuto MUA entro una finestra

temporale di 12 settimane dopo l'intervento chirurgico hanno mostrato un recupero della flessione del ginocchio significativamente più alto (36,5° vs 17°; P<0,0001) e dei punteggi alla *Knee Society* più alti: *objective* (89 vs 84 punti; P<.05) e *function* (88 vs 83 punti; P<.045), rispetto ai pazienti che hanno ricevuto MUA dopo 12 settimane. L'analisi dei sottoinsiemi di questi gruppi ha mostrato che non si sono verificate differenze significative tra eseguire MUA da 0 a 6 settimane rispetto da 6 a 12 settimane dopo l'intervento chirurgico (36 vs 38; P<0.89) e che le manipolazioni dopo ventisei settimane hanno portato a risultati clinici insoddisfacenti. Per cui la manipolazione dei pazienti con movimento gravemente limitato non dovrebbe essere ritardata a lungo, in quanto i possibili guadagni di ROM cominciano a diminuire e l'incidenza della possibilità di una successiva revisione della protesi aumenta dopo 8 settimane post-PTG (dal 3,8% al 5,3%)(2).

Nonostante questi studi, ad oggi ci sono prove limitate che la MUA sia più efficace se eseguita entro i tre mesi dall'intervento chirurgico e inoltre è ancora presente un considerevole dibattito sulla tempistica ottimale del suo utilizzo. Alcuni autori ritengono che la MUA sia sicura ed efficace fino a sei mesi dopo l'intervento, anche se viene sottolineato che dovrebbero essere escluse le altre cause di rigidità il più presto possibile, per consentire l'esecuzione della MUA prima che la fibrosi si stabilizzi. Invece c'è consenso sul non eseguire la MUA a più di sei mesi dopo l'intervento(14). In sintesi, nonostante la mancanza di RCT di alta qualità l'attuale letteratura sostiene fortemente la MUA come un efficace intervento di prima linea per il trattamento della flessione del ginocchio insoddisfacente e questa dovrebbe essere eseguita idealmente entro 6 mesi dall'intervento(1).

5.4.2 LISI DELLE ADERENZE ARTROSCOPICA E A CIELO APERTO

Quando precedenti interventi, come la MUA, non riescono a ripristinare il range di movimento adeguato, o se il paziente è stato operato da più di

6 mesi, il *debridement* artroscopico o aperto, noto anche come lisi delle aderenze viene tipicamente considerato(14). L'incidenza segnalata di pazienti sottoposti a *debridement* dopo PTG per affrontare il range di movimento limitato è dello 0,8%(2). La formazione di aderenze nel ginocchio artrofibrotico si verifica principalmente tra la capsula e i condili femorali e anteriormente tra il cuscinetto adiposo di Hoffa e il recesso pretibiale. La lisi artroscopica delle aderenze è un approccio chirurgico minimamente invasivo che consente la visualizzazione diretta e il trattamento del tessuto cicatriziale fibroso focale e diffuso utilizzando strumenti di rasatura motorizzati e dispositivi di ablazione a radiofrequenza(1).

Nello studio retrospettivo di Tjoumakaris FP et al (2014)(47) è stata effettuata aLOA dopo il fallimento della MUA. Il deficit di estensione medio è stato significativamente ridotto da 16° a 4° al follow-up finale di minimo 12 mesi. Inoltre Cohen JS et al (2020)(30) hanno svolto una revisione sistematica, includendo 7 studi, per un totale di 160 pazienti sottoposti a lisi artroscopica per il trattamento dell'artrofibrosi conseguente a PTG. Nel complesso, i pazienti hanno ottenuto un aumento significativo del range di movimento e del grado di flessione di 32,5° e 26,7° rispettivamente e un miglioramento dei risultati funzionali. Inoltre, a differenza della MUA, la tempistica dell'esecuzione della lisi artroscopia delle aderenze non sembra modificare i risultati, che sono stati riportati come positivi fino a 1 anno dopo PTG(29).

In un piccolo numero di pazienti, l'artrofibrosi estesa peri-articolare e intra-articolare, rende i trattamenti artroscopici molto difficili da attuare. Questi casi refrattari richiedono un'escissione aperta della cicatrice con *debridement* e rilascio dei tessuti molli per una migliore visualizzazione e un più facile accesso al tessuto fibrotico. L'intervento a cielo aperto determina una miglior visualizzazione e un accesso facilitato a tutte le strutture articolari(1). L'utilità del *debridement* a cielo aperto può essere

presa in considerazione solo per i pazienti con grave artrofibrosi e che non sono stati responsivi a nessun trattamento precedente(2).

Fitzsimmons SE et al (2010)(29) hanno confrontato la MUA con la lisi artroscopica o a cielo aperto. È risultato che nei pazienti con artrofibrosi dopo PTG, i guadagni di ROM e il numero di complicanze clinicamente importanti dopo MUA e artroscopia (con o senza concomitante MUA) sono simili, mentre il *debridement* a cielo aperto sembrerebbe avere guadagni inferiori di ROM. Le complicazioni evidenziate dopo MUA sono spesso legate alla forza utilizzata per manipolare il ginocchio con conseguente frattura, deiscenza della ferita ed ematoma. Queste complicazioni non sono state osservate nel gruppo di artroscopia con manipolazione. È possibile che l'uso dell'artroscopia in combinazione con MUA ha permesso ai chirurghi di usarne meno forza per manipolare il ginocchio. Inoltre nessun ematoma si è verificato nel gruppo artroscopia, e questo può essere dovuto al fatto che molti autori hanno usato un drenaggio post chirurgico.

Nonostante ciò, è importante considerare che l'esecuzione dell'artroscopia al momento della MUA aggiunge tutti i potenziali rischi di una procedura invasiva come l'infezione e i danni alle componenti. Inoltre l'esecuzione dell'artroscopia aumenta il tempo dell'anestesia e l'operazione risulta quindi tecnicamente più impegnativa. Nel recente studio retrospettivo di Thomas NP et al (2023)(31), sono stati inclusi 425 pazienti sottoposti a LOA o a MUA. Gli esiti sul guadagno di ROM sono stati paragonabili, mentre il tasso di complicanze è risultato marcatamente più elevato, in particolare l'infezione del sito chirurgico, dopo lisi artroscopica.

5.4.3 REVISIONE ARTROPLASTICA

Una volta che tutte le altre opzioni di trattamento sono esaurite o se vi è una chiara evidenza di impianto mal posizionamento, deve essere presa in considerazione la revisione della PTG. Una revisione comporta una

sostituzione parziale o completa della protesi originale, per cui i rischi aggiuntivi associati alla revisione sono simili per la chirurgia primaria di PTG(1). Lo studio di Rockov ZA et al (2023)(32) ha dimostrato che l'intervento di revisione della PTG per l'artrofibrosi può migliorare significativamente il ROM di oltre 25° a un follow-up medio di 4,5 anni, mentre la *PROMIS Physical Function (PROMIS PF)* e i punteggi del dolore hanno mostrato una moderata disfunzione.

Sfortunatamente, i risultati sul dolore e sui punteggi funzionali dopo la revisione della PTG per l'artrofibrosi, hanno dimostrato di essere minori rispetto ai risultati della revisione per altri motivi, tra cui infezione, instabilità, usura e mobilizzazione delle componenti protesiche(48). Inoltre si deve considerare che l'artrofibrosi può verificarsi ancora dopo la revisione, conseguentemente al trauma chirurgico o alla predisposizione del paziente. Si considera che oltre il 25% delle revisione della PTG a causa di rigidità ha richiesto una seconda revisione(49). Infine la revisione sistematica di Haffar A et al (2022)(33) ha confrontato gli esiti della manipolazione sotto anestesia (MUA), della lisi artroscopica delle aderenze (aLOA) e della revisione della PTG (rTKA) per l'artrofibrosi dopo PTG. L'arco di ROM medio post-operatorio era >90° in 6/20 studi rTKA (30%), 5/7 studi aLOA (71%) e 7/10 studi MUA (70%). I punteggi clinici e funzionali del *Knee Society scores (KSS)* sono migliorati nei pazienti sottoposti a MUA e aLOA. Fino al 43% dei pazienti sottoposti a rTKA ha richiesto ulteriore assistenza, rispetto al 25% dei pazienti con aLOA e al 17% dei pazienti con MUA. Lo studio ha concluso affermando che la rigidità dopo PTG rimane una condizione difficile da trattare e che le prove attuali suggeriscono che i pazienti sottoposti a rTKA hanno esiti clinici peggiori e una maggiore necessità di ulteriori successivi trattamenti rispetto ai pazienti sottoposti a MUA o aLOA.

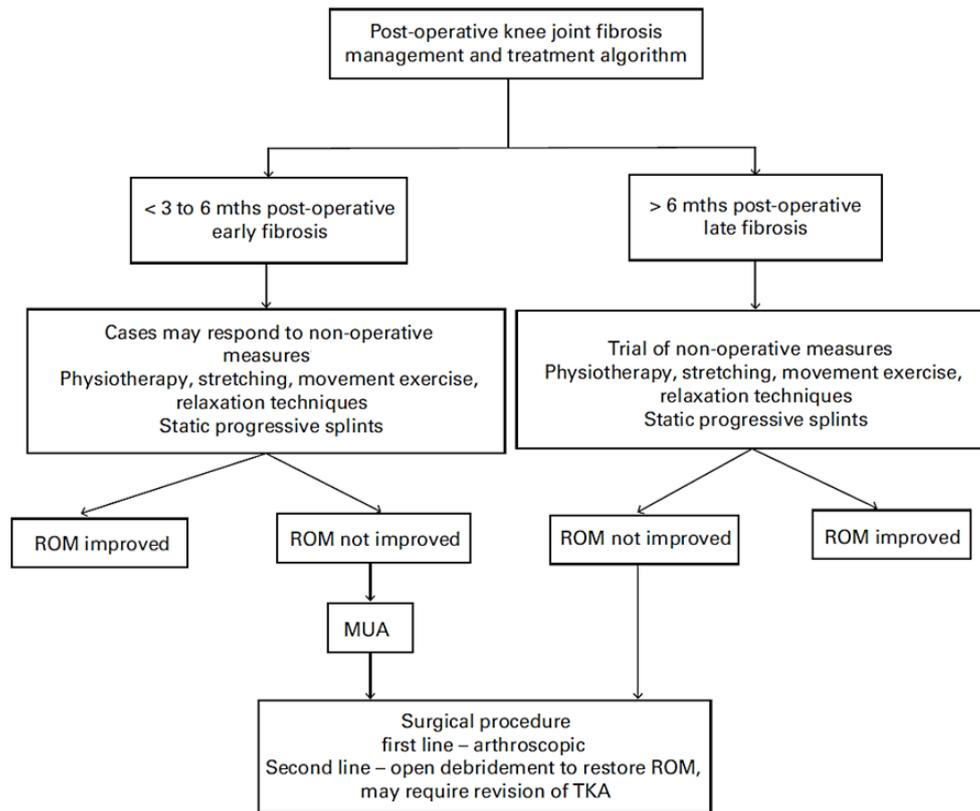


Figura 5: Algoritmo di gestione della fibrosi post-operatoria del ginocchio. ROM = *range of movement*; MUA = *manipulation under anaesthesia*; TKA = *total knee arthroplasty*. (14)

5.5 LIMITI

La presente revisione presenta dei limiti, in primo luogo la ricerca è stata condotta solo su banche date online, per cui non sono state considerate altre tipologie di fonti. Inoltre sono stati inclusi solo studi in lingua inglese o italiana. I principali limiti dello studio riguardano la scarsità degli articoli presenti in letteratura che analizzano i quesiti di partenza. È da considerare che ad oggi dev'essere ancora chiarita una definizione condivisa di artrofibrosi e questa mancanza si ripercuote sulla difficoltà nello studio di questa condizione. Un ulteriore limite è rappresentato dalle tipologie di studio presenti e dalle piccole dimensioni del campione di alcuni studi. Ciò riduce la probabilità di trovare differenze significative e allo stesso tempo la probabilità che qualsiasi risultato trovato rifletta un effetto reale.

6. CONCLUSIONI

Ad oggi dev'essere ancora chiarita una definizione standardizzata e condivisa di artrofibrosi dopo protesi di ginocchio. Bisogna considerare che la rigidità conseguente alla protesi di ginocchio può verificarsi a seguito di diverse cause, per cui la diagnosi di artrofibrosi dovrebbe essere fatta per esclusione di altre condizioni. La mancanza di una definizione condivisa si ripercuote sulla difficoltà nello studio di questa condizione.

I fattori di rischio associati allo sviluppo di artrofibrosi post protesi di ginocchio sono: sesso femminile, età ≤ 45 , alto BMI, precedente chirurgia al ginocchio, basso ROM preoperatorio, rotula *baja*, diabete, depressione, paziente celibe/nubile, cheloidi, Dupuytren, Ledderhose, malattia di Peyronie, maggior tempo d'uso del tourniquet, anestesia generale.

Per quanto riguarda il trattamento conservativo la fisioterapia viene sempre consigliata come primo intervento, ma non ci sono studi che indaghino approfonditamente modalità e tempistiche idonee. Alcune ortesi che sfruttano i principi dell'allungamento hanno mostrato degli iniziali buoni risultati.

Le possibilità di trattamento chirurgico prevedono la scelta della manipolazione sotto anestesia (MUA) come trattamento operativo di prima linea. Successivamente se i precedenti interventi falliscono o se il paziente è stato operato da più di 6 mesi, la lisi artroscopica o a cielo aperto delle aderenze viene considerata. Infine, quando tutte le precedenti opzioni di trattamento sono state esaurite, dev'essere presa in considerazione la revisione chirurgica.

7. BIBLIOGRAFIA

- (1) Thompson R, Novikov D, Cizmic Z, Feng JE, Fideler K, Sayeed Z, Meftah M, Anoushiravani AA, Schwarzkopf R. Arthrofibrosis After Total Knee Arthroplasty: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Orthop Clin North Am.* 2019 Jul;50(3):269-279. doi: 10.1016/j.ocl.2019.02.005. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31084828.
- (2) Cheuy VA, Foran JRH, Paxton RJ, Bade MJ, Zeni JA, Stevens-Lapsley JE. Arthrofibrosis Associated With Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2017 Aug;32(8):2604-2611. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.005. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28285897.
- (3) Boldt JG, Stiehl JB, Hodler J, Zanetti M, Munzinger U. Femoral component rotation and arthrofibrosis following mobile-bearing total knee arthroplasty. *Int Orthop.* 2006 Oct;30(5):420-5. doi: 10.1007/s00264-006-0085-z. Epub 2006 Mar 7. PMID: 16521009; PMCID: PMC3172765.
- (4) Tibbo ME, Limberg AK, Salib CG, Ahmed AT, van Wijnen AJ, Berry DJ, Abdel MP. Acquired Idiopathic Stiffness After Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2019 Jul 17;101(14):1320-1330. doi: 10.2106/JBJS.18.01217. PMID: 31318813; PMCID: PMC6641113.
- (5) Limberg AK, Salib CG, Tibbo ME, Vargas-Hernandez JS, Bettencourt JW, Bayram B, Berry CE, Dudakovic A, Bolon B, van Wijnen AJ, Morrey ME, Sanchez-Sotelo J, Berry DJ, Carter JM, Abdel MP. Immune cell populations differ in patients undergoing revision total knee arthroplasty for arthrofibrosis. *Sci Rep.* 2022 Dec 31;12(1):22627. doi: 10.1038/s41598-022-22175-3. PMID: 36587032; PMCID: PMC9805429.
- (6) Christensen CP, Crawford JJ, Olin MD, Vail TP. Revision of the stiff total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2002 Jun;17(4):409-15. doi: 10.1054/arth.2002.32105. PMID: 12066268.

- (7) Lizaaur A, Marco L, Cebrian R. Preoperative factors influencing the range of movement after total knee arthroplasty for severe osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Br.* 1997 Jul;79(4):626-9. doi: 10.1302/0301-620x.79b4.7242. PMID: 9250752.
- (8) Schiavone Panni A, Cerciello S, Vasso M, Tartarone M. Stiffness in total knee arthroplasty. *J Orthop Traumatol.* 2009 Sep;10(3):111-8. doi: 10.1007/s10195-009-0054-6. Epub 2009 Jul 7. PMID: 19582368; PMCID: PMC2744731.
- (9) Laskin RS. The Insall Award. Total knee replacement with posterior cruciate ligament retention in patients with a fixed varus deformity. *Clin Orthop Relat Res.* 1996 Oct;(331):29-34. doi: 10.1097/00003086-199610000-00005. PMID: 8895616.
- (10) Scuderi GR. The stiff total knee arthroplasty: causality and solution. *J Arthroplasty.* 2005 Jun;20(4 Suppl 2):23-6. doi: 10.1016/j.arth.2005.03.014. PMID: 15991124.
- (11) Laskin RS, Beksac B. Stiffness after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2004 Jun;19(4 Suppl 1):41-6. doi: 10.1016/j.arth.2004.02.008. PMID: 15190548.
- (12) Meftah M, Blum YC, Raja D, Ranawat AS, Ranawat CS. Correcting fixed varus deformity with flexion contracture during total knee arthroplasty: the "inside-out" technique: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 May 16;94(10):e66. doi: 10.2106/JBJS.K.01444. PMID: 22617932.
- (13) Vanlommel L, Luyckx T, Vercruyssen G, Bellemans J, Vandenneucker H. Predictors of outcome after manipulation under anaesthesia in patients with a stiff total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017 Nov;25(11):3637-3643. doi: 10.1007/s00167-016-4413-6. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28032122.
- (14) Kalson NS, Borthwick LA, Mann DA, Deehan DJ, Lewis P, Mann C, Mont MA, Morgan-Jones R, Oussedik S, Williams FM, Toms A, Argenson JN, Bellemans J, Bhave A, Furnes O, Gollwitzer H,

- Haddad FS, Hofmann S, Krenn V. International consensus on the definition and classification of fibrosis of the knee joint. *Bone Joint J.* 2016 Nov;98-B(11):1479-1488. doi: 10.1302/0301-620X.98B10.37957. PMID: 27803223.
- (15) Schröder FF, Post CE, Wagenaar FBM, Verdonschot N, Huis In't Veld RMHA. MRI as Diagnostic Modality for Analyzing the Problematic Knee Arthroplasty: A Systematic Review. *J Magn Reson Imaging.* 2020 Feb;51(2):446-458. doi: 10.1002/jmri.26874. Epub 2019 Jul 22. PMID: 31332865; PMCID: PMC7003732.
- (16) Boldt JG, Munzinger UK, Zanetti M, Hodler J. Arthrofibrosis associated with total knee arthroplasty: gray-scale and power Doppler sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Feb;182(2):337-40. doi: 10.2214/ajr.182.2.1820337. PMID: 14736658.
- (17) Gandhi R, de Beer J, Leone J, Petruccelli D, Winemaker M, Adili A. Predictive risk factors for stiff knees in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2006 Jan;21(1):46-52. doi: 10.1016/j.arth.2005.06.004. PMID: 16446184.
- (18) Fisher DA, Dierckman B, Watts MR, Davis K. Looks good but feels bad: factors that contribute to poor results after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2007 Sep;22(6 Suppl 2):39-42. doi: 10.1016/j.arth.2007.04.011. Epub 2007 Jul 26. PMID: 17823013.
- (19) Hernandez NM, Wu CJ, Hinton ZW, Ryan SP, Bolognesi MP, Seyler TM. Primary Total Knee Arthroplasty in Patients Aged 45 Years or Younger: 162 Total Knee Arthroplasties With a Mean Follow-up Duration of 7 Years. *Arthroplast Today.* 2022 Nov 2;18:163-167. doi: 10.1016/j.artd.2022.09.018. PMID: 36353189; PMCID: PMC9638716.
- (20) Owen AR, Tibbo ME, van Wijnen AJ, Pagnano MW, Berry DJ, Abdel MP. Acquired Idiopathic Stiffness After Contemporary Total Knee Arthroplasty: Incidence, Risk Factors, and Results Over 25 Years. *J Arthroplasty.* 2021 Aug;36(8):2980-2985. doi:

- 10.1016/j.arth.2021.03.051. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33879331; PMCID: PMC8292170.
- (21) Flick TR, Wang CX, Patel AH, Hodo TW, Sherman WF, Sanchez FL. Arthrofibrosis after total knee arthroplasty: patients with keloids at risk. *J Orthop Traumatol.* 2021 Jan 5;22(1):1. doi: 10.1186/s10195-020-00563-7. PMID: 33403515; PMCID: PMC7785621.
- (22) Wang CX, Flick TR, Patel AH, Sanchez F, Sherman WF. Patients with Dupuytren's Contracture, Ledderhose Disease, and Peyronie's Disease are at higher risk of arthrofibrosis following total knee arthroplasty. *Knee.* 2021 Mar;29:190-200. doi: 10.1016/j.knee.2021.02.009. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33640618.
- (23) Livbjerg AE, Froekjaer S, Simonsen O, Rathleff MS. Pre-operative patient education is associated with decreased risk of arthrofibrosis after total knee arthroplasty: a case control study. *J Arthroplasty.* 2013 Sep;28(8):1282-5. doi: 10.1016/j.arth.2013.01.016. Epub 2013 Mar 16. PMID: 23507064.
- (24) Bhave A, Sodhi N, Anis HK, Ehiorobo JO, Mont MA. Static progressive stretch orthosis-consensus modality to treat knee stiffness-rationale and literature review. *Ann Transl Med.* 2019 Oct;7(Suppl 7):S256. doi: 10.21037/atm.2019.06.55. PMID: 31728380; PMCID: PMC6829008.
- (25) Aspinall SK, Bamber ZA, Hignett SM, Godsiff SP, Wheeler PC, Fong DTP. Medical stretching devices are effective in the treatment of knee arthrofibrosis: A systematic review. *J Orthop Translat.* 2021 Feb 8;27:119-131. doi: 10.1016/j.jot.2020.11.005. PMID: 33659182; PMCID: PMC7878963.
- (26) Rauzi MR, Foran JRH, Bade MJ. Multimodal conservative management of arthrofibrosis after total knee arthroplasty compared to manipulation under anesthesia: a feasibility study with retrospective cohort comparison. *Pilot Feasibility Stud.* 2022

- Mar 25;8(1):71. doi: 10.1186/s40814-022-01026-y. PMID: 35337388; PMCID: PMC8953056.
- (27) Harvey LA, Brosseau L, Herbert RD. Continuous passive motion following total knee arthroplasty in people with arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 6;(2):CD004260. doi: 10.1002/14651858.CD004260.pub3. PMID: 24500904.
- (28) Boese CK, Weis M, Phillips T, Lawton-Peters S, Gallo T, Centeno L. The efficacy of continuous passive motion after total knee arthroplasty: a comparison of three protocols. *J Arthroplasty.* 2014 Jun;29(6):1158-62. doi: 10.1016/j.arth.2013.12.005. Epub 2013 Dec 14. PMID: 24412145.
- (29) Fitzsimmons SE, Vazquez EA, Bronson MJ. How to treat the stiff total knee arthroplasty?: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Apr;468(4):1096-106. doi: 10.1007/s11999-010-1230-y. Epub 2010 Jan 20. PMID: 20087698; PMCID: PMC2835585.
- (30) Cohen JS, Gu A, Kapani N, Asadourian PA, Stake S, Quan T, Malahias MA, Sculco PK. Efficacy of Arthroscopic Arthrolysis in the Treatment of Arthrofibrosis: A Systematic Review. *J Knee Surg.* 2021 Oct;34(12):1349-1354. doi: 10.1055/s-0040-1709182. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32356288.
- (31) Thomas NP, Liu C, Varady N, Iban YC, Schwab PE, Chen AF. High Complication Rate Associated With Arthroscopic Lysis of Adhesions Versus Manipulation Under Anesthesia for Arthrofibrosis After Total Knee Arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2023 Feb 15;31(4):e216-e225. doi: 10.5435/JAAOS-D-22-00430. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36728979.
- (32) Rockov ZA, Byrne CT, Rezzadeh KT, Durst CR, Spitzer AI, Paiement GD, Penenberg BL, Rajaei SS. Revision total knee arthroplasty for arthrofibrosis improves range of motion. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2023 Feb 21. doi: 10.1007/s00167-023-07353-8. Epub ahead of print. PMID: 36809514.

- (33) Haffar A, Goh GS, Fillingham YA, Torchia MT, Lonner JH. Treatment of arthrofibrosis and stiffness after total knee arthroplasty: an updated review of the literature. *Int Orthop*. 2022 Jun;46(6):1253-1279. doi: 10.1007/s00264-022-05344-x. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35301559.
- (34) Sequeira SB, Scott J, Novicoff W, Cui Q. Systematic review of the etiology behind patellar clunk syndrome. *World J Orthop*. 2020 Mar 18;11(3):184-196. doi: 10.5312/wjo.v11.i3.184. PMID: 32280608; PMCID: PMC7138860.
- (35) Sattler LN, Hing WA, Vertullo CJ. What is the evidence to support early supervised exercise therapy after primary total knee replacement? A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Jan 29;20(1):42. doi: 10.1186/s12891-019-2415-5. PMID: 30696416; PMCID: PMC6352456.
- (36) McDonald S, Page MJ, Beringer K, Wasiak J, Sprowson A. Preoperative education for hip or knee replacement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 13;2014(5):CD003526. doi: 10.1002/14651858.CD003526.pub3. PMID: 24820247; PMCID: PMC7154584.
- (37) Beaupre LA, Lier D, Davies DM, Johnston DB. The effect of a preoperative exercise and education program on functional recovery, health related quality of life, and health service utilization following primary total knee arthroplasty. *J Rheumatol*. 2004 Jun;31(6):1166-73. PMID: 15170931.
- (38) Matassi F, Duerinckx J, Vandenneucker H, Bellemans J. Range of motion after total knee arthroplasty: the effect of a preoperative home exercise program. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014 Mar;22(3):703-9. doi: 10.1007/s00167-012-2349-z. Epub 2012 Dec 28. PMID: 23271039.
- (39) Jahic D, Omerovic D, Tanovic AT, Dzankovic F, Campara MT. The Effect of Prehabilitation on Postoperative Outcome in Patients

- Following Primary Total Knee Arthroplasty. *Med Arch*. 2018 Dec;72(6):439-443. doi: 10.5455/medarh.2018.72.439-443. PMID: 30814777; PMCID: PMC6340623.
- (40) Ibrahim IO, Nazarian A, Rodriguez EK. Clinical Management of Arthrofibrosis: State of the Art and Therapeutic Outlook. *JBJS Rev*. 2020 Jul;8(7):e1900223. doi: 10.2106/JBJS.RVW.19.00223. PMID: 32618740.
- (41) Mutsuzaki H, Takeuchi R, Mataka Y, Wadano Y. Target range of motion for rehabilitation after total knee arthroplasty. *J Rural Med*. 2017 May;12(1):33-37. doi: 10.2185/jrm.2923. Epub 2017 May 24. PMID: 28593015; PMCID: PMC5458350.
- (42) Bonutti PM, Marulanda GA, McGrath MS, Mont MA, Zywiell MG. Static progressive stretch improves range of motion in arthrofibrosis following total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010 Feb;18(2):194-9. doi: 10.1007/s00167-009-0947-1. Epub 2009 Oct 14. PMID: 19826784.
- (43) Chughtai M, McGinn T, Bhave A, Khan S, Vashist M, Khlopas A, Mont MA. Innovative Multimodal Physical Therapy Reduces Incidence of Repeat Manipulation under Anesthesia in Post-Total Knee Arthroplasty Patients Who Had an Initial Manipulation under Anesthesia. *J Knee Surg*. 2016 Nov;29(8):639-644. doi: 10.1055/s-0036-1592339. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27652686.
- (44) Esler CN, Lock K, Harper WM, Gregg PJ. Manipulation of total knee replacements. Is the flexion gained retained? *J Bone Joint Surg Br*. 1999 Jan;81(1):27-9. doi: 10.1302/0301-620x.81b1.8848. PMID: 10067996.
- (45) Namba RS, Inacio M. Early and late manipulation improve flexion after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2007 Sep;22(6 Suppl 2):58-61. doi: 10.1016/j.arth.2007.02.010. Epub 2007 Jul 26. PMID: 17823017.
- (46) Issa K, Banerjee S, Kester MA, Khanuja HS, Delanois RE, Mont MA. The effect of timing of manipulation under anesthesia to improve

range of motion and functional outcomes following total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2014 Aug 20;96(16):1349-57. doi: 10.2106/JBJS.M.00899. PMID: 25143495.

- (47) Tjountakaris FP, Tucker BC, Post Z, Pepe MD, Orozco F, Ong AC. Arthroscopic lysis of adhesions for the stiff total knee: results after failed manipulation. *Orthopedics.* 2014 May;37(5):e482-7. doi: 10.3928/01477447-20140430-60. PMID: 24810826.
- (48) Pun SY, Ries MD. Effect of gender and preoperative diagnosis on results of revision total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Nov;466(11):2701-5. doi: 10.1007/s11999-008-0451-9. Epub 2008 Aug 26. PMID: 18726656; PMCID: PMC2565035.
- (49) Kim GK, Mortazavi SM, Parvizi J, Purtill JJ. Revision for stiffness following TKA: a predictable procedure? *Knee.* 2012 Aug;19(4):332-4. doi: 10.1016/j.knee.2011.06.016. Epub 2011 Aug 11. PMID: 21839638.