



Gianluca Testa¹ (foto)
Domenico Costantino Aloj^{2,3}
Vito Pavone¹
Alessandro Massè⁴
Sergio Avondo¹
Giuseppe Sessa¹

¹ Clinica Ortopedica e Traumatologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele, Università degli Studi di Catania; ² Unità Operativa di Traumatologia, Presidio Ospedaliero Sant'Andrea, Vercelli; ³ Centro Ortopedico Quadrante, Omegna; ⁴ Unità Operativa di Traumatologia Muscolo-Scheletrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute, Centro Traumatologico Ortopedico, Torino

Indirizzo per la corrispondenza:

Gianluca Testa

Clinica Ortopedica e Traumatologica,
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Policlinico Vittorio Emanuele, Università
degli Studi di Catania
via Plebiscito, 628
95124 Catania
Tel. +39 095 7435398
Fax +39 095 350611
E-mail: gianpavel@hotmail.com

Il trattamento delle pseudoartrosi settiche di tibia con la tecnica di Ilizarov isolata o associata a biovetro attivo

Treatment of infected tibial nonunions with Ilizarov technique and bioactive glass

Riassunto

Introduzione. La fissazione esterna circolare con tecnica di Ilizarov è stata ampiamente utilizzata per il trattamento delle pseudoartrosi settiche delle ossa lunghe. In seguito alle resezioni chirurgiche attuate, l'eventuale riempimento delle restanti cavità ossee è possibile tramite l'utilizzo di biomateriali ad azione antibatterica. Scopo dello studio è quello di riportare l'esperienza multicentrica degli Autori sul trattamento delle pseudoartrosi infette di tibia tramite tecnica di Ilizarov isolata o associata all'utilizzo di biovetri.

Metodi. Tra Aprile 2009 e Dicembre 2014, 26 pazienti con pseudoartrosi settica di tibia sono stati trattati con tecnica di Ilizarov ed eventuale applicazione di vetro bioattivo S53P4. Tutti i pazienti sono stati valutati clinicamente e radiograficamente utilizzando i criteri dell'Associazione per lo Studio e l'Applicazione del Metodo di Ilizarov (ASAMI) e dell'*American Orthopaedic Foot and Ankle Score* (AOFAS).

Risultati. L'età media all'inizio del trattamento era di 51,1 anni. Il follow-up medio è stato di 113 settimane. I risultati clinici e radiografici secondo l'*ASAMI Scoring System* inerenti la parte ossea sono stati eccellenti in 10 (38,5%) casi, buoni in 12 (46,1%), mentre secondo la parte funzionale sono stati eccellenti in 16 (61,5%) casi, buoni in 9 (34,6%). Il punteggio medio totale secondo l'AOFAS è stato di $85,5 \pm 6,2$.

Conclusioni. La metodica di Ilizarov per il trattamento delle pseudoartrosi settiche di tibia si è dimostrata, come procedura singola, efficace a favorire la rigenerazione del tessuto osseo. Per colmare i gap ossei di dimensioni maggiori è utile associare l'utilizzo del vetro bioattivo S53P4, permettendo di ridurre il numero di re-interventi con netto vantaggio clinico per i pazienti ed economico per i Centri curanti.

Parole chiave: pseudoartrosi settica di tibia, tecnica di Ilizarov, vetro bioattivo, *ASAMI Scoring System*

Summary

Introduction. Ilizarov external fixation technique has been widely used for the treatment of long-bone infected nonunion. After surgical bone resection, the possible filling of remaining bone gap is possible using biomaterials with antibacterial properties. Aim of this study is to report the multicentric experience of Authors on treatment of infected nonunions of tibia with Ilizarov technique and antibacterial bioactive glass.

Methods. Between April 2009 and December 2014, 26 patients with infected tibial nonunion were treated with Ilizarov technique and possible use of bioactive glass S53P4. All patients were clinically and radiographically evaluated using the Association for the Study and Application of Methods of Ilizarov (ASAMI) criteria and the *American Orthopaedic Foot and Ankle Score* (AOFAS).

Results. Average age at the start of treatment was 51.1 years. The mean follow-up was 113 weeks. Clinical and radiographic results according to the *ASAMI Bone Scoring System* were excellent in 10 (38.5%) cases, good in 12 (46.1%) and according to *ASAMI functional Scoring System* they were excellent in 16 (61.5%) cases, good in 9 (34.6%). The average AOFAS score was 85.5 ± 6.2 .

Conclusions. Treatment of infected tibial nonunion by the Ilizarov technique was effective in bone segment regeneration. To fill remaining bone gap, bioactive glass S53P4 could be used, allowing the decrease of re-interventions, enabling a potential financial advantage in terms of cost reduction.

Key words: infected tibial nonunion, Ilizarov technique, bioactive glass, *ASAMI Scoring System*

Introduzione

La fissazione esterna circolare con tecnica di Ilizarov è stata ampiamente utilizzata negli ultimi decenni nel trattamento delle pseudoartrosi infette delle ossa lunghe. Tale metodica consiste nell'utilizzo di fili inseriti per via percutanea, che vengono tensionati per ideare un costrutto rigido e stabile¹⁻⁶. Questo consente di attuare compressione, distrazione, allungamento osseo e correzione delle deformità.

Rappresenta una valida alternativa alle tecniche di osteosintesi interna, soprattutto nei casi complicati da deficit ossei, deformità o rottura dei mezzi di sintesi⁷. In caso di infezioni ossee dopo osteosintesi con chiodo endomidollare in cui si eseguono numerose procedure chirurgiche, quali rimozione dei mezzi di sintesi, debridement radicale osseo con accurata pulizia del canale midollare, bonifica dei tessuti molli, eliminazione delle parti necrotiche ed impianto di sistemi a rilascio locale di antibiotico, il fissatore esterno di Ilizarov trova un importante campo di applicazione, anche nei gravi deficit di tessuti molli, in cui è indispensabile l'uso di lembi cutanei o muscolari.

I vantaggi della tecnica di Ilizarov sono dati dalla stabilità del fissatore esterno, che consente la concessione di un carico precoce con rapida mobilizzazione articolare. In caso di ampie resezioni è possibile ricorrere al trasporto osseo⁸, tramite osteotomie prossimali o distali al focolaio di pseudoartrosi, utilizzando la tecnica del cosiddetto "ascensore". L'eventuale riempimento delle restanti cavità ossee è possibile tramite l'utilizzo di sostituti d'osso, costituiti da biomateriali ad azione antibatterica⁹. L'amputazione resta comunque uno degli esiti più temuti delle pseudoartrosi settiche delle ossa lunghe, ma, in tal senso, la tecnica di Ilizarov può fare la differenza tra il salvataggio ed il mantenimento di un arto e la sua amputazione³.

Scopo dello studio è riportare l'esperienza multicentrica degli Autori sul trattamento delle pseudoartrosi infette di tibia nei casi in cui è stata utilizzata la tecnica di Ilizarov come procedura isolata o associata all'utilizzo di biovetri.

Metodi

Un totale di 26 pazienti affetti da pseudoartrosi settica di tibia sono stati trattati tra Aprile 2009 e Dicembre 2014. I pazienti sono stati trattati dallo stesso chirurgo operatore (D.A.), beneficiando di un approccio multi-disciplinare composto da un team specializzato di ortopedici, chirurghi plastici, radiologi, infettivologi, infermieri specializzati e fisioterapisti. Sono stati presi in considerazione i seguenti parametri clinico-radiografici: sesso, lato affetto, età, assunzione di alcol, fumo o farmaci, livello di gravità secondo la classificazione di Cierny-Mader¹⁰, classificazione di Gu-

stilo¹¹, precedenti procedure chirurgiche, tempo intercorso tra il trauma e l'inizio della tecnica di Ilizarov, follow-up medio, tempo di consolidazione, complicanze del trattamento.

Tecnica chirurgica

La tecnica di Ilizarov è stata applicata subito dopo la rimozione dei mezzi di sintesi precedentemente impiantati. Tutti i campioni di osso prelevato dal focolaio di pseudoartrosi, i tessuti molli ed i mezzi di sintesi stessi sono stati inviati in laboratorio per l'esame istologico e microbiologico. Sono sempre stati eseguiti fresatura e debridement del canale midollare, ai quali è seguita l'applicazione del fissatore circolare con fili transossei e pins, per evitare ulteriori danni ai tessuti molli, cercando inoltre di evitare o almeno minimizzare la deformità in equinismo. Infine è stato eseguito un'osteotomia a livello della metafisi tibiale, punto di partenza del trasporto osseo.

I deficit ossei residui sono stati colmati con l'utilizzo di materiale in biovetro attivo S53P4 (BonAlive® BioMaterials LTD). Quando è stato necessario ricorrere a interventi di chirurgia plastica ricostruttiva, queste sono state effettuate nella stessa seduta operatoria.

Controlli post-operatori

Nel trattamento post-operatorio si è subito concesso il carico graduale con ausilio di stampelle. La terapia antibiotica è stata impostata in base alla sensibilità rilevata dai risultati istologici e microbiologici. È stato sempre eseguito un controllo radiografico a 7 giorni per valutare la completezza del taglio osteotomico eseguito e dare inizio al trasporto osseo.

Tutti i pazienti al termine del trattamento sono stati valutati periodicamente dal punto di vista clinico e radiografico utilizzando i criteri dell'Associazione per lo Studio e l'Applicazione del Metodo di Ilizarov (ASAMI)¹² e dell'*American Orthopaedic Foot and Ankle Score* (AOFAS)¹³.

Risultati

Dei 26 pazienti trattati, 20 (76,9%) erano di sesso maschile e 6 (23,1%) di sesso femminile. Il lato interessato era il sinistro in 14 casi (53,8%) e il destro in 12 (46,2%). L'età media al momento dell'inizio del trattamento era di $51,1 \pm 15,3$ (range 18-78). Sette pazienti (26,9%) erano fumatori, 2 (7,7%) facevano abuso di alcool.

La sede della pseudoartrosi settica era al livello del segmento prossimale in 5 tibie (19,2%), intermedio in 10 (38,5%), distale in 11 (42,3%). Secondo la classificazione di Cerny e Mader¹⁰ tutti avevano un'infezione diffusa (tipo 4), di cui 16 (61,5%) con host di tipo A e 10 (38,5%) di tipo B. Tra i mezzi di sintesi rimossi prima dell'applicazione del

Tabella I. Risultati secondo l'ASAMI Scoring System – Parte ossea.

	Descrizione	Pazienti
Eccellente	Consolidazione, assenza di infezione, deformità < 7°, eterometria arti inferiori < 2,5 cm	10 (38,5%)
Buono	Consolidazione + due criteri tra: assenza di infezione, deformità < 7°, eterometria arti inferiori < 2,5 cm	12 (46,1%)
Discreto	Consolidazione + un criterio tra: assenza di infezione, deformità < 7°, eterometria arti inferiori < 2,5 cm	4 (15,4%)
Scarso	Mancata consolidazione o rifrattura o consolidazione + deformità > 7° + eterometria arti inferiori > 2,5 cm	0

Tabella II. Risultati secondo l'ASAMI Scoring System – Parte funzionale.

	Descrizione	Pazienti
Eccellente	Attivo, no zoppia, minima rigidità (deficit di estensione < 15°, deficit di dorsiflessione della caviglia < 15°), riflessi presenti, assenza di dolore	16 (61,5%)
Buono	Attivo + uno o due criteri tra: zoppia, rigidità, iporeflessia, dolore	9 (34,6%)
Discreto	Attivo + tre o quattro criteri tra: zoppia, rigidità, iporeflessia, dolore	1 (3,9%)
Scarso	Inattivo (difficoltà ad eseguire le normali attività giornaliere)	0
Fallimento	Amputazione	0

fissatore esterno di Ilizarov si distinguevano: 11 placche (42,3%), 7 chiodi endomidollari (26,9%), 8 fissatori esterni (30,8%). Sette casi (26,9%) erano esiti di fratture esposte, classificabili secondo Gustilo-Anderson¹¹ in 3A in 4 casi (15,4%) e 3B in 3 (11,5%). Il tempo medio intercorso tra il trauma iniziale e l'applicazione del fissatore esterno di Ilizarov era di $26 \pm 13,7$ settimane (range 9-65). In 7 pazienti (26,9%) è stato necessario utilizzare il vetro bioattivo S53P4 per colmare il gap osseo residuo.

Il follow-up medio è stato di $113 \pm 38,8$ settimane (range 36-171). I risultati clinici e radiografici secondo l'ASAMI Scoring System inerenti la parte ossea sono stati: eccellenti in 10 casi (38,5%), buoni in 12 (46,1%), discreti in 4 (15,4%) (Tab. I). Secondo la parte funzionale dell'ASAMI Scoring System i risultati sono stati: eccellenti in 16 casi (61,5%), buoni in 9 (34,6%), discreti in 1 (3,9%) (Tab. II).

Il punteggio medio totale secondo l'AOFAS è stato di $85,5 \pm 6,2$ (range 70-95), tra i quali $37,5 \pm 2,5$ (range 31-40) inerenti il criterio Dolore, $38,4 \pm 3,8$ (31-45) inerenti il criterio Funzione, $9,6 \pm 0,6$ (8-10) inerenti il criterio Allineamento (Tab. III).

Le complicanze riscontrate sono state: 3 (11,5%) casi di infezione dei pin del fissatore esterno, 1 (3,9%) rottura del filo di Kirschner e 2 (7,7%) rotture di viti.

Discussione

Le pseudoartrosi settiche di tibia rappresentano un problema non soltanto di natura ortopedica e richiedono un approccio diagnostico-terapeutico pluridisciplinare. La dia-

gnosi di pseudoartrosi infetta può essere fatta in assenza di segni di consolidazione dopo circa 6-8 mesi dalla frattura ed in presenza di segni di infezione locale¹⁴. A tal proposito è indispensabile la ricerca di elementi clinici, laboratoristici e studi di imaging, che richiedono la contemporanea partecipazione di diverse figure mediche, quali ortopedici, chirurghi plastici, infettivologi, internisti, microbiologi. La clinica si basa su un'attenta valutazione dell'integrità della cute e dei tessuti molli, della stabilità dell'osso e dello stato neurovascolare dell'arto. Gli indici laboratoristici sono di solito aspecifici e non consentono di acquisire informazioni riguardo la severità dell'infezione. I più utilizzati sono VES e PCR, elevati nella maggior parte dei casi di infezione ossea. Gli esami strumentali, quali radiografie tradizionali, TC, risonanza magnetica e scintigrafia ossea, sono di ausilio alla diagnosi ed alla eventuale pianificazione chirurgica, ma sono anch'essi aspecifici e non consentono di confermare o escludere con assoluta certezza la presenza di un processo infettivo osseo. Il gold-standard diagnostico è rappresentato dalla biopsia per l'esame istologico e microbiologico dell'osso

Tabella III. Risultati secondo i criteri dell'AOFAS.

Criterio	Punteggi medi (range)
Dolore	$37,5 \pm 2,5$ (31-40)
Funzione	$38,4 \pm 3,8$ (31-45)
Allineamento	$9,6 \pm 0,6$ (8-10)
AOFAS totale	$85,5 \pm 6,2$ (70-95)

infetto. La diagnosi di certezza è comunque possibile solo quando vi sia una lesione aperta con secrezione purulenta comunicante con l'osso o dopo l'esplorazione chirurgica e l'isolamento colturale di un germe responsabile¹⁵.

Una volta effettuata un'accurata diagnosi, diventa prioritario valutare l'estensione dell'infezione e successivamente programmare un trattamento idoneo al caso in questione. In questo studio si è preso come riferimento la classificazione di Cierny-Mader¹⁰, che valuta l'estensione dell'infezione ossea e la risposta sistemica del paziente alla stessa. Nel nostro studio tutti i pazienti hanno riscontrato un'infezione diffusa, Cierny-Mader tipo 4, di cui il 40% con host tipo B, cioè con una parziale compromissione dell'immunità e prognosi meno favorevole.

Il trattamento è sia medico, tramite l'utilizzo di antibiotici a largo spettro stabiliti dagli infettivologi, che chirurgico, tramite resezione dell'osso necrotico infetto e successiva stabilizzazione tibiale. Tali procedure non sono scevre da complicanze, quali deviazioni assiali, eterometrie, rigidità articolare, osteoporosi da disuso, deficit neurovascolari e atrofia dei tessuti molli¹⁶.

In questo studio è stata utilizzata come metodica di trattamento la tecnica di Ilizarov, ampiamente diffusa nel Regno Unito da oltre 15 anni. La metodica fu ideata da Gravit Ilizarov presso Kurgan in Russia negli anni Cinquanta, ma divenne nota soltanto dopo il trattamento di una osteomielite di tibia di un saltatore olimpico russo¹. L'apparato di Ilizarov è un sistema di fissazione esterna circolare che, dopo le resezioni ossee, consente contemporaneamente il trasporto osseo, la correzione delle deviazioni assiali e rotatorie e la copertura delle parti molli⁷. La sua azione è fondamentale quando ci troviamo di fronte a gravi perdite di sostanza, come quelle ottenute dopo la pulizia chirurgica in una pseudoartrosi settica di tibia¹⁷.

Il principio di trattamento si basa sul concetto che la sezione di un osso lungo permette, tramite una continua distrazione delle due parti interrotte, la formazione di un nuovo tessuto osseo, detto "rigenerato" (Fig. 1). Questo prende origine sia dal periostio sia dalla circolazione diafisaria endostale mantenuta intatta^{18,19}. Per quanto riguarda la tibia è preferibile eseguire l'osteotomia a livello della metafisi prossimale o distale, che hanno una vascolarizzazione maggiore rispetto alla diafisi²⁰.

I vantaggi della metodica consistono dunque nell'unicità dell'atto chirurgico, in una ridotta invasività, nella possibilità di una contemporanea copertura cutanea, nella correzione di eventuali dismetrie e deformità e nella concessione immediata del carico⁸. Quest'ultima caratteristica rappresenta un punto chiave della metodica, soprattutto per il recupero funzionale precoce del paziente e per la prevenzione di complicanze tromboemboliche, temibili soprattutto negli anziani con comorbidità associate²¹.

L'efficacia della tecnica di Ilizarov è stata dimostrata dal presente studio e da altri della letteratura internazionale^{7,22-26}, riportando consolidazione ottimale, controllo del dolore e rapida ripresa delle comuni attività giornaliere in oltre il 90% dei casi (Tabb. IV, V). Soltanto un paziente non è riuscito a riprendere la propria attività lavorativa, ottenendo risultati funzionali poco soddisfacenti con persistenti zoppia e rigidità dell'articolazione della caviglia.

Alcuni Autori che utilizzano frequentemente la tecnica di Ilizarov sostengono che un'infezione secondaria dell'osso rigenerato è improbabile²⁷. In questo studio non è stato riportato alcun caso di recidiva del processo settico. Le complicanze della tecnica comprendono una tollerabilità del paziente non sempre buona a causa dei lunghi tempi di mantenimento del fissatore, frequenti irritazioni o infezioni superficiali dei fili, rottura dei fili o delle viti, edemi frequenti, limitazioni articolari²⁸. In questo studio sono state riscontrate complicanze minori nel 20% dei casi, rappresentate da infezioni superficiali dei fili e rottura di fili o viti. Queste non sono considerate complicanze di rilievo, bensì fattori intrinseci della metodica, in quanto non richiedono mai interventi chirurgici per la loro risoluzione, essendo possibili rimozioni o sostituzioni dei fili o pulizie chirurgiche circoscritte.

I gap e le cavità ossee che conseguono alle resezioni chirurgiche non sempre vengono interamente colmate dall'esclusivo trattamento con la metodica di Ilizarov, ma necessitano di un riempimento con sostituti d'osso o spaziatori antibiotati²⁹. Nel 30% circa dei pazienti di questo studio, per riempire i gap ossei residui, è stato necessario impiantare granuli di vetro bioattivo S53P4 (BonAlive®). Questi stimolano l'attività ossea e inducono il reclutamento e la differenziazione degli osteoblasti al fine di produrre nuovo osseo nella cavità in cui sono impiantati; al tempo stesso possiedono la capacità di inibizione della proliferazione batterica³⁰, poiché determinano un aumento del pH e della pressione osmotica, riducendo i problemi di antibiotico-resistenza⁹. I granuli di vetro bioattivo sono stati utilizzati con successo per oltre un decennio per riempire le cavità ossee dopo l'asportazione di tumori ossei e nel trattamento di fratture. È stato clinicamente provato che la loro resistenza a lungo termine è equivalente a quella dell'osso autogeno^{9,30}. Le complicanze di questo presidio riportate in letteratura sono esigue: la più frequente è la perdita di liquido sieroso nel 2,5% dei casi, presente in particolare modo in quelle ferite con difficoltà di chiusura^{28,29}.

In conclusione, il trattamento chirurgico delle pseudoartrosi infette di tibia consiste in diverse fasi: controllo dell'infezione locale, resezione del tessuto osso necrotico e stabilizzazione con strumenti biomeccanici o biologici. La metodica di Ilizarov rappresenta una valida tecnica al fine di favorire la rigenerazione del tessuto osseo. La procedura è di semplice esecuzione, consente un carico immediato

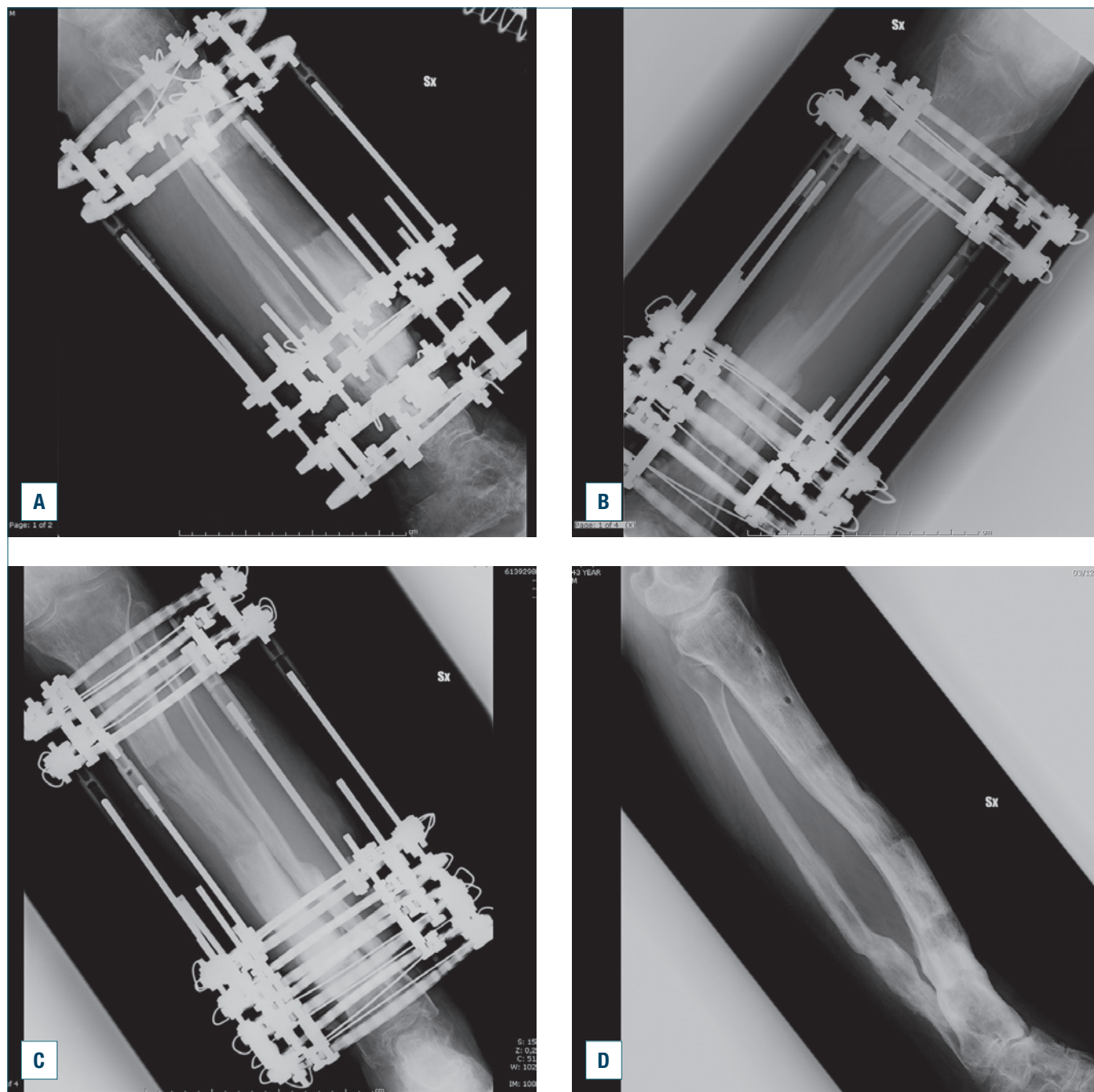


Figura 1. Maschio, 42 anni. Pseudoartrosi settica terzo medio gamba sinistra. A) Resezione ossea e applicazione F.E. Circolare; B) Rigenerato ad un mese; C) Controllo radiografico a 5 mesi; Controllo radiografico a 2 anni.

ed una breve degenza ospedaliera, ma va eseguita da un chirurgo e da un team esperto in trattamento di infezioni ossee, impostando un accurato programma di follow-up post-operatorio. Per colmare i gap ossei di dimensioni maggiori è possibile associare alla tecnica di Ilizarov, l'uti-

lizzo del vetro bioattivo S53P4, che rappresenta un sostituto d'osso con proprietà antibatteriche e osteoinduttive. Tale presidio dà inoltre un potenziale vantaggio economico, in termine di riduzione dei costi, in quanto evita l'esecuzione di ulteriori interventi chirurgici.

Tabella IV. Confronto dei risultati di diversi studi secondo l'ASAMI Scoring System (parte ossea).

Autore	Pazienti	Tipo di F.E.	Risultati eccellenti (%)	Risultati buoni (%)	Risultati discreti (%)	Risultati scarsi (%)
Presente studio	26	Ilizarov	38,5	46,1	3,9	0
Rohilla et al. ²²	35	Ilizarov	60	34,3	0	5,7
Maini et al. ²³	30	Ilizarov	70	10	0	20
Chaddha et al. ²⁴	25	Ilizarov	52	4	0	44
Yin et al. ²⁵	66	Ilizarov	67	23	7	3
Patil et al. ⁷	78	Ilizarov	41	34	10	15
Farmanullah et al. ²⁶	58	Ilizarov	57	21	14	8

Tabella V. Confronto dei risultati di diversi studi secondo l'ASAMI Scoring System (parte funzionale).

Autore	Pazienti	Tipo di F.E.	Risultati eccellenti (%)	Risultati buoni (%)	Risultati discreti (%)	Risultati scarsi (%)	Fallimenti
Presente studio	26	Ilizarov	61,5	34,6	3,9	0	0
Rohilla et al. ²²	35	Ilizarov	45,7	48,5	2,9	0	2,9
Maini et al. ²³	30	Ilizarov	27	40	10	23	0
Chaddha et al. ²⁴	25	Ilizarov	24	36	16	36	0
Yin et al. ²⁵	66	Ilizarov	40	43	17	0	0
Patil et al. ⁷	78	Ilizarov	41	41	6	6	6
Farmanullah et al. ²⁶	58	Ilizarov	57	31	7	5	0

Bibliografia

- Shahid M, Hussain A, Bridgeman P, et al. *Clinical outcomes of the Ilizarov method after an infected tibial non union*. Arch Trauma Res 2013;2:71-5.
- Lakhani A, Singh D, Singh R. *Outcome of rail fixator system in reconstructing bone gap*. Indian J Orthop 2014;48:612-6.
- Shortt NL, Keenan GF, Muir AY, et al. *The use of a nerve stimulator to allow safe placement of Ilizarov wires*. Oper Orthop Traumatol 2006;18:364-76.
- Wani N, Baba A, Kangoo K, et al. *Role of early Ilizarov ring fixator in the definitive management of type II, IIIA and IIIB open tibial shaft fractures*. Int Orthop 2011;35:915-23.
- Ajmera A, Verma A, Agrawal M, et al. *Outcome of limb reconstruction system in open tibial diaphyseal fractures*. Indian J Orthop 2015;49:429-35.
- Megas P, Saridis A, Kouzelis A, et al. *The treatment of infected nonunion of the tibia following intramedullary nailing by the Ilizarov method*. Injury 2010;41:294-9.
- Patil S, Montgomery R. *Management of complex tibial and femoral nonunion using the Ilizarov technique, and its cost implications*. J Bone Joint Surg Br 2006;88:928-32.
- Madhusudhan TR, Ramesh B, Manjunath K, et al. *Outcomes of Ilizarov ring fixation in recalcitrant infected tibial non-unions - a prospective study*. J Trauma Manag Outcomes 2008;2:6.
- Lindfors N, Geurts J, Drago L, et al. *Antibacterial bioactive glass, S53P4, for chronic bone infections - a multinational study*. Adv Exp Med Biol 2017;971:81-92.
- Cierny G, III, Mader JT, Penninck JJ. *A clinical staging system for adult osteomyelitis*. Clin Orthop Relat Res 2003;414:7-24.
- Gustilo RB, Anderson JT. *Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses*. J Bone Joint Surg Am 1976;58:453-8.
- Paley D, Catagni MA, Argnani F, et al. *Ilizarov treatment of tibial nonunions with bone loss*. Clin Orthop Relat Res 1989;146-65.
- Foot and ankle outcomes*. Available from: <http://eorif.com/AnkleFoot/AnkleFoot%20Outcms.html> Last accessed Sep 7th 2012 at 1801hrs.
- Rodriguez-Merchan EC, Forriol F. *Nonunion: general and experimental data*. Clin Orthop Relat Res 2004;418:4-12.
- Schmitt SK. *Osteomyelitis*. Infect Dis Clin North Am 2017;31:325-38.

- ¹⁶ Baruah RK. *Ilizarov methodology for infected non union of the tibia: classic circular transfixion wire assembly vs. hybrid assembly*. Indian J Orthop 2007;41:198-203.
- ¹⁷ Drózdzi M, Rak S, Bartosz P, et al. *Results of the treatment of infected nonunions of the lower limbs using the Ilizarov method*. Ortop Traumatol Rehabil 2017;19:111-25.
- ¹⁸ Ilizarov GA. *The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: part II: the influence of the rate and frequency of distraction*. Clin Orthop Relat Res 1989;239:263-85.
- ¹⁹ Papakostidis C, Bhandari M, Giannoudis PV. *Distraction osteogenesis in the treatment of long bone defects of the lower limbs: effectiveness, complications and clinical results: a systematic review and meta-analysis*. Bone Joint J 2013;95-B:1673-80.
- ²⁰ Xu K, Fu X, Li YM, et al. *A treatment for large defects of the tibia caused by infected nonunion: Ilizarov method with bone segment extension*. Ir J Med Sci 2014;183:423-28.
- ²¹ Higgins TF, Klatt JB, Beals TC. *Lower Extremity Assessment Project (LEAP) - the best available evidence on limb-threatening lower extremity trauma*. Orthop Clin North Am 2010;41:233-9.
- ²² Rohilla R, Siwach K, Devgan A, et al. *Outcome of distraction osteogenesis by ring fixator in infected, large bone defects of tibia*. J Clin Orthop Trauma 2016;7:201-9.
- ²³ Maini L, Chadha M, Vishwanath J, et al. *The Ilizarov method in infected non union of fractures*. Injury 2000;31:509-17.
- ²⁴ Chaddha M, Gulati D, Singh AP, et al. *Management of massive posttraumatic bone defects in the lower limb with the Ilizarov technique*. Acta Orthop Belg 2010;76:811-20.
- ²⁵ Yin P, Zhang Q, Mao Z, et al. *The treatment of infected tibial nonunion by bone transport using the Ilizarov external fixator and a systematic review of infected tibial nonunion treated by Ilizarov methods*. Acta Orthop Belg 2014;80:426-35.
- ²⁶ Farmanullah, Khan MS, Awais SM. *Evaluation of management of tibial nonunion defect with Ilizarov fixator*. J Ayub Med Coll Abbottabad 2007;19:34-6.
- ²⁷ Sadek AF, Laklok MA, Fouly EH, et al. *Two stage reconstruction versus bone transport in management of resistant infected tibial diaphyseal nonunion with a gap*. Arch Orthop Trauma Surg 2016;136:1233-41.
- ²⁸ Romano CL, Logoluso N, Meani E, et al. *A comparative study of the use of bioactive glass S53P4 and antibiotic-loaded calcium-based bone substitutes in the treatment of chronic osteomyelitis*. Bone Joint J 2014;96-B:845-50.
- ²⁹ Drago L, Romano D, De Vecchi E, et al. *Bioactive glass BAG-S53P4 for the adjunctive treatment of chronic osteomyelitis of the long bone: an in vitro and prospective clinical study*. BMC Infect Dis 2013;10:584.
- ³⁰ Drago L, De Vecchi E, Bortolin M, et al. *Antimicrobial activity and resistance selection of different bioglass S53P4 formulations against multidrug resistance strains*. Future Microbiol 2015;10:1293-9.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.