

Autologous chondrocyte implantation: prospective MRI evaluation with clinical correlation

Impianti di cartilagine autologa: valutazione prospettica RM con correlazione clinica

F. Caumo¹ • A. Russo¹ • N. Faccioli¹ • E. Vecchini² • A. Costa² • M. Ricci² • R. Pozzi Mucelli¹

¹Istituto di Radiologia, ²Istituto di Ortopedia, Policlinico G.B. Rossi, Università di Verona, I-37134 Verona, Italy
Correspondence to: F. Caumo, Tel.: +39-045-8124301, Fax: +39-045-8277808, e-mail: fcaumo@sirm.org

Received: 16 September 2006 / Accepted: 24 November 2006 / Published online: 23 July 2007

Abstract

Purpose. This study was done to assess the progression of cartilage repair after autologous chondrocyte implantation (ACI) with magnetic resonance imaging (MRI) and to correlate the findings with the clinical outcome.

Materials and methods. Forty-one patients (mean age 30 years) affected by chondral defects of the knee (27 patients) and ankle joint (14 patients) who underwent arthroscopic autologous osteochondral grafting were studied 6 months and 1 year postoperatively with MRI. Cartilage repair after chondrocyte implantation was studied by assessing the degree of defect filling, graft integration, graft signal intensity, integrity of the subchondral lamina and trabecular oedema underneath the graft. MR findings were correlated with clinical data.

Results. Postoperative MRI evaluation at 6 months demonstrated complete filling of the osteochondral defect in 12/41 cases, complete integration in 18/41, mild hyperintensity in 28/41, intact subchondral lamina in 38/41 and trabecular oedema in 11/41.

Postoperative MRI evaluation at 1 year demonstrated complete filling of the osteochondral defect in 9/41 patients, complete integration in 22/41, mild hyperintensity in 23/41, intact subchondral lamina in 36/41 and trabecular oedema in 8/41. Filling of the osteochondral defect and incomplete integration, nonintact subchondral lamina, high signal intensity and absence of oedema were found to correlate with worse clinical-functional outcomes.

Conclusions. MRI shows direct prognostic signs of the clinical outcome of ACI.

Key words Magnetic Resonance • Chondrocyte transplantation • Cartilage lesions

Riassunto

Obiettivo. Valutare con risonanza magnetica (RM) l'evoluzione dell'impianto di cartilagine autologa nelle lesioni condrali e correlare i dati con i risultati clinici.

Materiali e metodi. Sono state esaminate con RM a sei mesi ed un anno dall'intervento, 41 lesioni cartilaginee del ginocchio (27) e tibio-tarsiche (14), trattate per via artroscopica con impianto di condrociti autologhi su supporto tridimensionale di acido ialuronico. L'evoluzione dell'impianto è stata studiata analizzando il grado di colmatura del difetto osteocondrale, il grado di integrazione, l'intensità di segnale della cartilagine trapiantata, l'integrità della lamina corticale subcondrale e l'edema trabecolare. Tutti i dati sono stati correlati con la clinica.

Risultati. A sei mesi: completo grado di colmatura in 12/41 pazienti, integrazione completa dell'impianto in 18/41, modesta iperintensità del segnale in 28/41, lamina subcondrale intatta in 38/41, edema trabecolare in 11/41. Ad un anno: completo grado di colmatura in 9/41 pazienti, integrazione completa dell'impianto in 22/41, modesta iperintensità del segnale in 23/41, lamina subcondrale intatta in 36/41, edema trabecolare in 8/41. Il grado di colmatura e di integrazione incompleti, la lamina subcondrale non intatta, l'iperintensità del segnale e l'assenza di edema sono risultati correlare con i risultati clinico-funzionali peggiori.

Conclusioni. La valutazione RM presenta elementi prognostici in termini di buon attecchimento dell'impianto.

Parole chiave Risonanza magnetica • Trapianto di condrociti • Lesioni cartilaginee

Introduction

Articular cartilage injuries are one of the most common injuries seen in orthopaedic practice [1]. Treatment of such injuries is difficult, as articular cartilage has a limited capacity

Introduzione

Le lesioni della cartilagine articolare sono le lesioni di più frequente riscontro in ortopedia [1]. Il trattamento di tali lesioni risulta essere difficoltoso, in quanto la cartilagine arti-

for self-repair [2]. The most frequently used surgical procedures aim to promote the growth of repair tissue at the level of the chondral defect by means of chondroplasty or chondroabrasion, associated, if necessary, with subchondral perforation or microfracture [3]. Fibrocartilaginous repair tissue has different biochemical and bioelastic properties from that of hyaline cartilage, and the result achieved with these techniques is merely to delay the onset of degenerative osteoarthritis [4].

Autologous chondrocyte implantation (ACI) is the first technique that aims to restore the articular surface with hyaline-like cartilage. The original technique involved applying to the injury cultures of autologous chondrocytes arthroscopically harvested from non-weight-bearing articular areas; adhesion to the defect is ensured by a periosteal flap also harvested from the patient [5]. More recent techniques employ biodegradable biomaterials as carriers for the cells to be implanted [6, 7]. Among the various biomaterials, two are the most commonly used: Hyalograft C, which employs hyaluronic-acid scaffolds, and MACI (Matrix-Induced ACI), which employs type 1 and type 3 collagen scaffolds [8]. Follow-up after ACI can be performed by using several diagnostic procedures, such as clinical assessment, direct visualisation of the graft with arthroscopy – with the possibility of obtaining biopsies – or indirect visualisation with magnetic resonance imaging (MRI) [9].

The aim of this study was to assess the progression of ACI with a three-dimensional (3D) hyaluronic-acid scaffold by using MRI and to correlate the findings with the clinical outcome.

Materials and methods

Between 2002 and 2005, we consecutively examined 41 patients (30 men and 11 women) aged 17–50 (mean age, 35.2) years. Of these, 27 had a cartilage defect in the femorotibial compartment of the knee, and 14 had a cartilage defect of the tibiotarsal joint. All subjects were treated with ACI with a 3D hyaluronic-acid scaffold (Hyalograft C, Fidia Advanced Biopolymers Srl, Abano Terme, Italy) and underwent clinical assessment by an orthopaedic surgeon and MRI evaluation by a musculoskeletal radiologist.

The MRI studies were performed at 6 and 12 months postoperatively using a 1.5-Tesla (T) unit (Symphony, Siemens, Erlangen, Germany) and the following sequences: sagittal T1 spin echo (TR: 463 ms; TE: 17 ms; flip angle: 150°; FOV: 180 ms; matrix: 240×320; slice thickness: 4 mm; number of acquisitions: 2); sagittal dual fast spin echo (FSE) (TR: 600 ms; TE: 18 ms; flip angle: 20°; FOV: 150 ms; matrix: 192×256; slice thickness: 4 mm; number of acquisitions: 2) and coronal and sagittal flash T1 fat-sat (TR: 500 ms; TE: 8 ms; flip angle: 65°; FOV: 200 ms; matrix: 256×256; slice thickness: 4 mm; number of acquisitions: 2).

Each MRI study was assessed for: the degree of filling of the osteochondral defect; the degree of graft integration; signal intensity; the integrity of the subchondral lamina; and trabecular oedema. The degree of defect filling was deter-

colare ha una limitata capacità intrinseca di riparare il danno [2]. I trattamenti chirurgici più utilizzati mirano alla crescita di tessuto riparativo a livello del difetto condrale mediante tecniche di condroplastica/condroabrasione, associate o meno a perforazioni subcondrali o microfratture [3]. Il tessuto fibro-cartilagineo di riparazione presenta caratteristiche biochimiche e bioelastiche differenti dalla cartilagine ialina ed il risultato che si riesce ad ottenere con queste metodiche è soltanto un ritardo nel progressivo sviluppo del processo artrosico [4].

L'impianto di condrociti autologhi (ACI) rappresenta la prima tecnica che si propone di ripristinare la superficie articolare con tessuto cartilagineo di tipo ialino. La tecnica originale prevede di applicare sulla lesione colture di condrociti autologhi prelevati per via artroscopica da zone articolari non soggette a carico; l'adesione alla zona innestata viene assicurata da un lembo periostale prelevato dal paziente [5]. Tecniche più recenti utilizzano supporti di biomateriali biodegradabili su cui veicolare le cellule da impiantare [6, 7]. Tra i vari biomateriali due sono quelli più utilizzati: Hyalograft C e MACI (Matrix-Induced Autologous Chondrocytes Implantation), nel primo caso i supporti sono costituiti da acido ialuronico (Hyalograft C), nel secondo da collagene di tipo I e III (MACI) [8]. Il follow-up dei trapianti di condrociti autologhi può essere effettuato mediante diversi procedimenti diagnostici, quali la valutazione clinica, la visualizzazione diretta dell'area sottoposta a trapianto mediante artroscopia, con possibilità di effettuare biopsie, o la visualizzazione indiretta mediante risonanza magnetica (RM) [9].

Scopo del lavoro è quello di valutare, mediante RM, l'evoluzione dell'impianto di condrociti autologhi su supporto tridimensionale di acido ialuronico e correlare tale evoluzione con l'andamento clinico.

Materiali e metodi

Dal 2002 al 2005 sono stati esaminati, consecutivamente, 41 pazienti (30 maschi e 11 femmine) di età compresa fra i 17 anni ed i 50 anni (età media 35,2 anni, range 17–50); di questi, 27 erano affetti da una lesione a carico della cartilagine dell'articolazione del ginocchio, tutte interessanti il compartimento femoro-tibiale, e 14 da una lesione a carico della cartilagine dell'articolazione tibio-tarsica. Tutti i soggetti sono stati trattati con impianto di condrociti autologhi su supporto tridimensionale di acido ialuronico (Hyalograft C, Fidia Advanced Biopolymers Srl, Abano Terme, Italia) e sottoposti a valutazione clinica e RM rispettivamente da parte di medico ortopedico e radiologo esperto in patologia muscolo-scheletrica.

Le indagini RM sono state effettuate a sei mesi ed ad un anno dall'intervento, con apparecchio da 1,5 Tesla (Symphony, Siemens, Erlangen, Germania), mediante sequenze T1 spin echo sul piano sagittale (TR: 463 ms; TE: 17 ms; flip angle: 150°; FOV: 180 ms; matrice: 240×320; spessore sezione: 4 mm; numero di acquisizioni: 2), dual fast spin echo sul piano sagittale (TR: 600 ms; TE: 18 ms; flip

mined on the basis of graft thickness and was defined as complete when the graft had the same thickness as the native cartilage, incomplete when it was thinner than the native cartilage and hypertrophic when it was thicker than the native cartilage. Graft integration was considered complete when the graft showed continuity with the adjacent native cartilage and incomplete when a linear fissure-like lesion or a larger defect could be seen. Signal intensity of the graft was considered isointense if the graft had the same signal intensity as the adjacent cartilage and hyperintense or hypointense if its signal intensity was higher or lower. The subchondral lamina was defined as intact or irregular or damaged. Finally, the presence or absence of oedema in the subchondral bone adjacent to the cartilage graft was assessed.

Each variable was given a score: degree of filling (score from 0 to 1: 0=complete, 1=incomplete), graft integration (score from 0 to 1: 0=complete, 1=incomplete), signal intensity (score from 0 to 3: 0=isointense, 1=moderately hyperintense, 2=markedly hyperintense, 3=hypointense), subchondral lamina (score from 0 to 1: 0=intact, 1=not intact) and oedema (score from 0 to 1: 0=absent, 1=present). The best score, indicative of optimal graft quality according to the literature [9] is 0, whereas the worst score is 7 (0=excellent integration, 1–2=good integration, 3–5=fair integration, 6–7=poor integration).

Clinical assessment was carried out using the Tegner and Lysholm rating scale for knee-joint injuries [10] and the American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) scale for ankle injuries [11]; both rating scales consider both subjective criteria (pain, etc.) and objective criteria (range of movement, etc.), with higher scores reflecting better clinical outcomes.

Results

Six-month follow-up

Defect filling was complete in 12/41 patients (29.3%) (Fig. 1a), incomplete in 28/41 (68.3%) (Fig. 1b) and hypertrophic in 1/41 (2.4%) (Table 1). Graft integration was complete in 18/41 patients (43.9%) and incomplete in 23/41 (56.1%) (Fig. 2, Table 1). The subchondral lamina was intact in 38/41 patients (92.7%) and not intact in 3/41 (7.3%) (Fig. 3, Table 2). The ACI graft was isointense in 3/41 patients (7.3%), moderately hyperintense in 28/41 (68.3%), markedly hyperintense in 7/41 (17.1%) and hypointense in 3/41 (7.3%). Trabecular oedema was absent in 30/41 patients (73.2%) and present in 11/41 (26.8%) (Fig. 4, Table 3).

As regards clinical outcomes (Figs. 5 and 6), 8/27 patients (29.6%) with injuries of the knee cartilage had a total score between 95 and 100 (normal function) on the Tegner and Lysholm activity scale, 15/27 (55.6%) had a score between 84 and 94 (symptoms with vigorous activities) and 4/27 (14.8%) had scores below 84 (symptoms with daily activities). Of the 14 patients with injuries of the ankle-joint cartilage, 5/14 (35.7%) had excellent results, 7/14 (50%) had good results and only 2/14 (14.3%) had fair results.

angle: 20°; FOV: 150 ms; matrice: 192×256; spessore sezione: 4 mm; numero di acquisizioni: 2), flash T1 fat-sat sul piano coronale e sagittale (TR: 500 ms; TE: 8 ms; flip angle: 65°; FOV: 200 ms; matrice: 256×256; spessore sezione: 4 mm; numero di acquisizioni: 2).

Per ogni esame è stato valutato: il grado di colmatatura del difetto osteocondrale; il grado di integrazione; l'intensità del segnale; l'integrità della lamina corticale e l'edema trabecolare. Il grado di colmatatura è stato valutato in base allo spessore del tessuto trapiantato: è stato considerato completo quando la cartilagine trapiantata aveva lo stesso spessore della cartilagine nativa, incompleto quando il tessuto trapiantato era più sottile rispetto a quello della cartilagine nativa, mentre è stato definito ipertrofico quando lo spessore dell'impianto era superiore rispetto a quello della cartilagine nativa. L'integrazione è stata considerata completa quando l'impianto non presentava soluzioni di continuo con la cartilagine adiacente, incompleta quando era visibile o una lesione lineare simile a una fessura oppure un difetto più ampio. Per quanto riguarda l'intensità del segnale, l'impianto è stato considerato isointenso se appariva della stessa intensità della cartilagine adiacente, iperintenso o ipointenso se presentava, rispettivamente, un'intensità maggiore o minore rispetto alla cartilagine nativa. La lamina subcondrale è stata considerata intatta oppure irregolare o danneggiata. Infine è stata valutata la presenza o l'assenza di edema a livello dell'osso subcondrale adiacente alla cartilagine trapiantata.

Ad ogni parametro esaminato è stato assegnato un punteggio predefinito: grado di colmatatura (score da 0 a 1: 0=colmatatura completa, 1=colmatatura incompleta), grado di integrazione (score da 0 a 1: 0=integrazione completa, 1=integrazione incompleta), intensità (score da 0 a 3: 0=isointensità, 1=moderata iperintensità, 2=marcata iperintensità, 3=ipointensità), integrità della lamina (score da 0 a 1: 0=lamina intatta, 1=lamina non intatta), edema (score da 0 a 1: 0=assenza di edema, 1=presenza di edema). Il punteggio massimo ottenibile, indice di ottima qualità dell'innesto secondo i dati ottenuti dalla letteratura [9] è 0 mentre il minimo è 7 (0=ottima integrazione, 1–2=buona integrazione, 3–5=sufficiente integrazione, 6–7=scarsa integrazione).

La valutazione clinica è stata effettuata mediante il protocollo di Tegner Lysholm per le lesioni a carico dell'articolazione di ginocchio [10] e la scheda AOFAS (American Foot and Ankle Society) per le lesioni a carico dell'articolazione tibio-tarsica [11]; entrambi i protocolli esaminano parametri sia soggettivi (dolore, ecc.) che oggettivi (range del movimento, ecc.) e più alto è il punteggio ottenuto migliore è l'andamento clinico.

Risultati

Follow-up a 6 mesi

Il grado di colmatatura è risultato completo in 12/41 (29,3%) (Fig. 1a), incompleto in 28/41 (68,3%) (Fig. 1b), ipertrofico

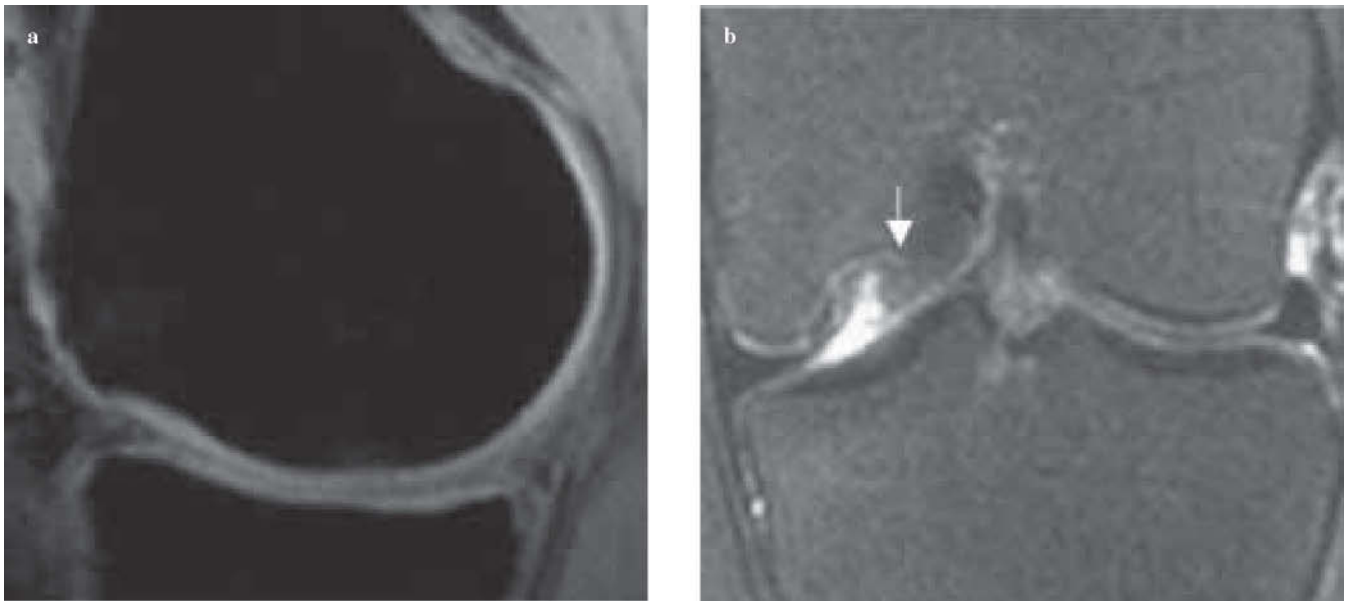


Fig. 1a,b Filling of the osteochondral defect after autologous chondrocyte implantation in a lesion of the articular cartilage of the knee. Complete filling of the osteochondral defect (a): graft thickness is equal to that of the native cartilage. Incomplete filling of the osteochondral defect (b): graft thickness is less than that of the adjacent cartilage.

Fig. 1a,b Grado di colmatatura del difetto osteocondrale dopo trapianto di condrociti autologhi in una lesione della cartilagine dell'articolazione femoro-tibiale. Grado di colmatatura completo (a): lo spessore dell'innesto è uguale allo spessore della cartilagine nativa; grado di colmatatura incompleto (b): lo spessore dell'innesto è inferiore allo spessore della cartilagine adiacente.

Table 1 Osteochondral defect filling and graft integration at 6 and 12 months after autologous chondrocyte implantation

| | Defect filling | | | Graft integration | |
|-----------|----------------|------------|--------------|-------------------|------------|
| | Complete | Incomplete | Hypertrophic | Complete | Incomplete |
| 6 months | 12 | 28 | 1 | 18 | 23 |
| 12 months | 9 | 30 | 2 | 22 | 19 |

Tabella 1 Grado di colmatatura e grado di integrazione a 6 mesi ed a 12 mesi dopo trapianto di condrociti autologhi

| | Grado di colmatatura | | | Grado di integrazione | |
|---------|----------------------|------------|-------------|-----------------------|------------|
| | Completo | Incompleto | Iperτροφico | Completo | Incompleto |
| 6 mesi | 12 | 28 | 1 | 18 | 23 |
| 12 mesi | 9 | 30 | 2 | 22 | 19 |

One-year follow-up

Defect filling was complete in 9/41 patients (21.9%), incomplete in 30/41 (73.2%) and hypertrophic in 2/41 (4.9%) (Table 1). Graft integration was complete in 22/41 patients (53.7%) and incomplete in 19/41 (46.3%) (Table 1). The subchondral lamina was intact in 36/41 patients (87.8%) and not intact in 5/41 (12.2%) (Table 2). The ACI graft was isointense in 8/41 patients (19.5%), moderately hyperintense in 23/41 (56.1%), markedly hyperintense in 7/41 (17.1%) and hypointense in 3/41 (7.3%). Trabecular oedema was absent in 33/41 patients (80.5%) and present in 8/41 (19.5%) (Table 3).

As regards clinical outcomes (Figs. 5 and 6), 17/27 pa-

in 1/41 (2,4%) (Tabella 1). Il grado di integrazione è risultato completo in 18/41 pazienti (43,9%), incompleto in 23/41 pazienti (56,1%) (Fig. 2, Tabella 1). La lamina subcondrale è risultata intatta in 38/41 pazienti (92,7%), non intatta in 3/41 pazienti (7,3%) (Fig. 3, Tabella 2). La cartilagine trapiantata è risultata essere isointensa in 3/41 pazienti (7,3%), moderatamente iperintensa in 28/41 pazienti (68,3%), marcatamente iperintensa in 7/41 pazienti (17,1%), ipointensa in 3/41 pazienti (7,3%). L'edema trabecolare è risultato assente in 30/41 pazienti (73,2%), presente in 11/41 pazienti (26,8%) (Fig. 4, Tabella 3).

Per quanto riguarda l'andamento clinico dei trapianti (Figg. 5 e 6), nel sottogruppo con lesioni a carico della car-

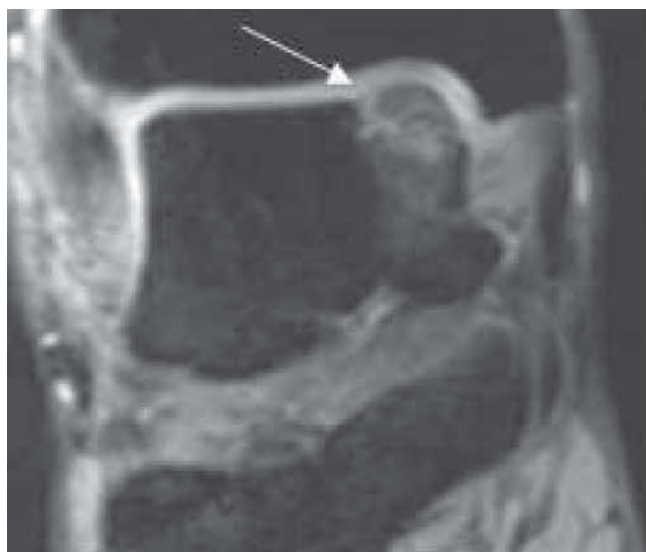


Fig. 2 Degree of integration of the osteochondral defect after autologous chondrocyte implantation in a lesion of the ankle joint. In this case, integration was considered incomplete due to noncontinuity with the adjacent cartilage.

Fig. 2 Grado di integrazione del difetto osteocondrale dopo trapianto di condrociti autologhi in una lesione della cartilagine dell'articolazione tibio-tarsica. In questo caso l'integrazione è stata considerata incompleta in quanto l'impianto presenta una soluzione di continuo rispetto alla cartilagine adiacente.

Table 2 Subchondral lamina at 6 and 12 months after autologous chondrocyte implantation

| | Subchondral lamina | |
|-----------|--------------------|------------|
| | Intact | Not intact |
| 6 months | 38 | 3 |
| 12 months | 36 | 5 |

Tabella 2 Caratteristiche della lamina subcondrale a 6 mesi ed a 12 mesi dopo trapianto di condrociti autologhi

| | Lamina subcondrale | |
|---------|--------------------|-------------|
| | Intatta | Non intatta |
| 6 mesi | 38 | 3 |
| 12 mesi | 36 | 5 |

tients (63%) with injuries of the knee cartilage had a total score between 95 and 100 on the Tegner and Lysholm activity scale, 8/27 (29.6%) had scores between 84 and 94 and 2/27 (7.4%) had scores below 84. Of the 14 patients with injuries to ankle-joint cartilage, 10/14 (71.4%) had excellent results, 3/14 (21.4%) had good results and only 1/14 (7.2%) had fair results.

The number of patients with poor clinical functional outcome at 1 year was 14/41 (34.1%), eight of whom belonged to the group with knee-cartilage defects and six to the group with ankle cartilage defects. In these, defect filling was incomplete in 12/14 cases (86%) and complete in 2/14 cases (14%). Graft integration was incomplete in 10/14 (71.4%) and complete in



Fig. 3 Subchondral cortical lamina damaged after autologous chondrocyte implantation in a lesion of the knee. During the autologous chondrocyte implantation procedure, this structure is not normally violated and should appear intact. A lesion at this level predicts poor outcome.

Fig. 3 Lamina corticale sub-condrale danneggiata dopo trapianto di condrociti autologhi in una lesione della cartilagine dell'articolazione femoro-tibiale. Durante gli interventi di trapianto di condrociti autologhi questa struttura non viene intaccata e quindi dovrebbe apparire intatta. Una sua lesione è espressione di un esito sfavorevole del trapianto.

tilagine dell'articolazione di ginocchio 8/27 pazienti (29,6%) hanno ottenuto un punteggio totale tra 95–100 (funzionalità normale) del protocollo di Tegner Lysholm, 15/27 pazienti (55,6%) un punteggio tra 84 e 94 (sintomatologia solo nelle attività pesanti) ed infine 4/27 (14,8%) un punteggio sotto gli 84 punti (sintomi nella quotidianità). Dei 14 pazienti con lesioni della cartilagine dell'articolazione tibio-tarsica, 5/14 (35,7%) hanno ottenuto una valutazione eccellente, 7/14 (50%) una valutazione buona e solo 2/14 (14,3%) una valutazione sufficiente.

Follow-up a 1 anno

Il grado di colmatura è risultato completo in 9/41 pazienti (21,9%), incompleto in 30/41 pazienti (73,2%), ipertrofico in 2/41 pazienti (4,9%) (Tabella 1). Il grado di integrazione è risultato completo in 22/41 pazienti (53,7%), incompleto in 19/41 pazienti (46,3%) (Tabella 1). La lamina subcondrale è risultata intatta in 36/41 pazienti (87,8%), non intatta in 5/41 pazienti (12,2%) (Tabella 2). La cartilagine trapiantata è risultata essere isointensa in 8/41 pazienti (19,5%), moderatamente iperintensa in 23/41 pazienti (56,1%), marcatamente iperintensa in 7/41 pazienti (17,1%), ipointensa in 3/41 pazienti (7,3%). L'edema trabecolare è risultato assente in 33/41 pazienti (80,5%), presente in 8/41 pazienti (19,5%) (Tabella 3).

Per quanto riguarda l'andamento clinico dei trapianti (Figg. 5 e 6), nel sottogruppo con lesioni a carico della cartilagine dell'articolazione di ginocchio 17/27 pazienti (63%) hanno ottenuto un punteggio totale tra 95–100 del protocol-

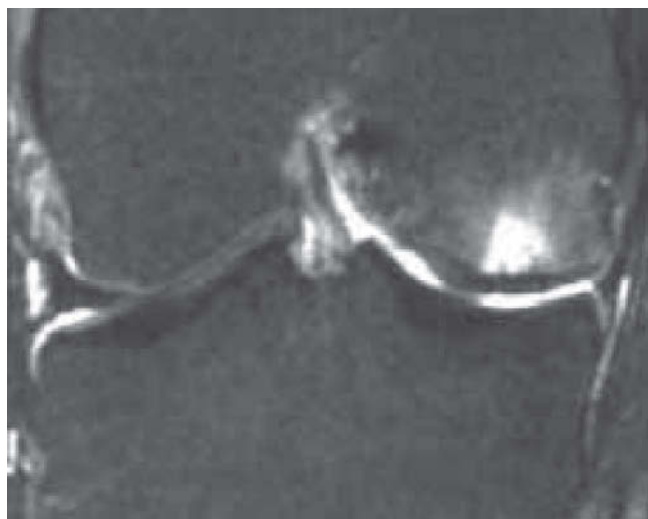


Fig. 4 Presence of oedema in the subchondral cortical bone after autologous chondrocyte implantation in a lesion of the knee cartilage. The presence of oedema is a manifestation of the graft's normal maturation process.

Fig. 4 Presenza di edema in corrispondenza dell'osso corticale subcondrale dopo trapianto di condrociti autologhi in una lesione della cartilagine dell'articolazione femoro-tibiale. La presenza di edema è manifestazione del normale processo di maturazione della cartilagine trapiantata.

Table 3 Presence or absence of trabecular oedema at 6 and 12 months after autologous chondrocyte implantation

| | Trabecular oedema | |
|-----------|-------------------|-----|
| | No | Yes |
| 6 months | 30 | 11 |
| 12 months | 33 | 8 |

Tabella 3 Presenza o assenza di edema trabecolare a 6 mesi ed a 12 mesi dopo trapianto di condrociti autologhi

| | Edema trabecolare | |
|---------|-------------------|----|
| | No | Sì |
| 6 mesi | 30 | 11 |
| 12 mesi | 33 | 8 |

4/14 (28.6%). The graft was hyperintense in 10/14 (71.4%), isointense in 1/14 (7.2%) and hypointense in 3/14 (21.4%). The subchondral lamina was not intact in 9/14 cases (64.3%) and intact in 5/14 cases (35.7%). Subchondral oedema was absent in 10/14 (71.4%) and present in 4/14 (28.6%).

Discussion

MRI is routinely used in the study of articular cartilage defects, both in the diagnostic stage and in the postoperative monitoring of lesions. In particular, MRI is indicated to assess whether the cartilage graft has identical characteristics to normal hyaline-like articular cartilage [12–15].

lo di Tegner Lysholm, 8/27 pazienti (29,6%) un punteggio tra 84 e 94 ed infine 2/27 (7,4%) un punteggio sotto gli 84 punti. Dei 14 pazienti con lesioni della cartilagine dell'articolazione tibio-tarsica, 10/14 (71,4%) hanno ottenuto una valutazione eccellente, 3/14 (21,4%) una valutazione buona e solo 1/14 (7,2%) una valutazione sufficiente.

I casi ad andamento clinico-funzionale peggiore a distanza di 1 anno sono risultati 14/41 (34,1%), di cui 8 casi appartenevano al gruppo con lesioni a carico dell'articolazione del ginocchio e 6 al gruppo con lesioni a carico dell'articolazione tibio-tarsica; in questi il grado di colmatatura è risultato incompleto in 12/14 casi (86%), completo in 2/14 (14%); l'integrazione è risultata incompleta in 10/14 (71,4%), completa in 4/14 (28,6%); l'impianto è risultato iperintenso in 10/14 (71,4%), isointenso in 1/14 (7,2%), ipointenso in 3/14 (21,4%); la lamina subcondrale è risultata non intatta in 9/14 casi (64,3%), intatta in 5/14 (35,7%); l'edema subcondrale è risultato assente in 10/14 (71,4%), presente in 4/14 (28,6%).

Discussione

La RM è utilizzata di routine nello studio delle lesioni della cartilagine articolare, sia in fase di diagnosi, sia per il successivo monitoraggio delle lesioni dopo il trattamento chirurgico; in particolare la RM è indicata nel valutare se la cartilagine trapiantata presenti caratteristiche del tutto sovrapponibili alla normale cartilagine articolare di tipo ialino [12–15].

Nello studio della cartilagine articolare si utilizzano sequenze specifiche, che determinano un adeguato contrasto tra la cartilagine e le strutture adiacenti. Le sequenze più frequentemente utilizzate nel follow-up dei trapianti di condrociti autologhi sono rappresentate da sequenze fast spin echo T2-dipendenti (FSE) e sequenze gradient echo (GRE) con soppressione del grasso e ricostruzioni in tre dimensioni [16–20]. Quest'ultima sequenza è caratterizzata da un segnale relativamente alto della cartilagine in contrasto con il basso segnale dei tessuti circostanti. Le sequenze 3D gradient echo permettono l'esatta determinazione dello spessore e dello strato superficiale della cartilagine. Le sequenze T2-dipendenti, invece, determinano un basso segnale della cartilagine articolare contrapposto ad un alto segnale del liquido sinoviale, e permettono un'accurata valutazione della struttura della cartilagine articolare, sia essa normale o danneggiata [16, 19, 21, 22]. Inoltre le sequenze FSE T2-dipendenti non sono alterate da eventuali artefatti magnetici, che si possono creare in pazienti sottoposti precedentemente ad interventi chirurgici a livello dell'articolazione in esame.

Con il miglioramento delle tecniche di imaging si sono potuti definire i parametri da analizzare per ogni esame espletato, in modo tale che la valutazione del tessuto di riparazione sia la più oggettiva possibile. Dalle immagini ottenute si può accuratamente valutare lo spessore della cartilagine trapiantata, l'integrazione del tessuto trapiantato con la cartilagine nativa, l'intensità del segnale del tra-

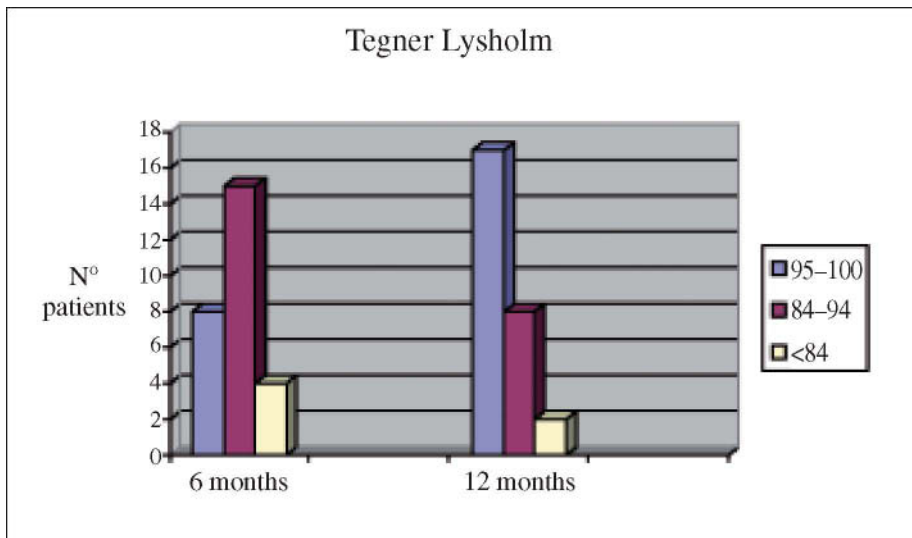


Fig. 5 Clinical outcome at 6 and 12 months after autologous chondrocyte implantation in the group with lesions of the knee evaluated with the Tegner Lysholm rating scale.

Fig. 5 Andamento clinico a 6 mesi ed a 12 mesi dei trapianti di condrociti autologhi nel sottogruppo con lesioni a carico dell'articolazione di ginocchio valutato secondo il protocollo di Tegner Lysholm.

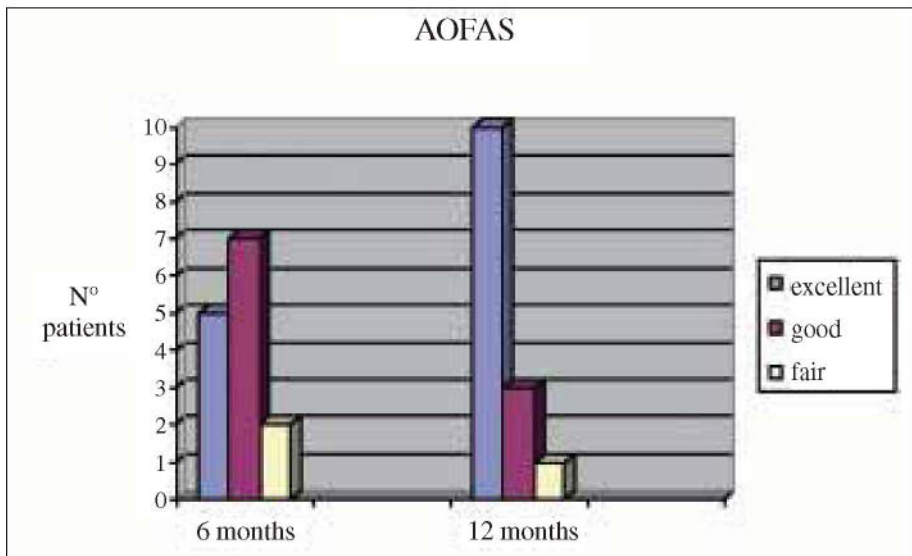


Fig. 6 Clinical outcome at 6 and 12 months after autologous chondrocyte implantation in the group with lesions of the ankle joint evaluated by the American Orthopaedic Food and Ankle Society scale (AOFAS).

Fig. 6 Andamento clinico a 6 mesi e a 12 mesi dei trapianti di condrociti autologhi nel sottogruppo con lesioni a carico dell'articolazione tibio-tarsica valutato secondo il protocollo AOFAS.

Articular cartilage is evaluated by using specific sequences that produce adequate contrast between the cartilage and the surrounding structures. The most frequently used in the follow-up of ACI are T2-weighted FSE and gradient echo (GRE) sequences with fat suppression and 3D reconstructions [16–20]. GRE sequences are characterised by a relatively high signal intensity of cartilage in contrast with a low signal intensity of the surrounding tissues; 3D GRE sequences enable precise determination of cartilage thickness and surface. T2-weighted sequences, on the other hand, generate a low signal intensity of articular cartilage in contrast to a high signal intensity of synovial fluid and allow accurate evaluation of the structure of both healthy or damaged articular cartilage [16, 19, 21, 22]. Moreover, T2-weighted FSE sequences are not affected by the possible magnetic artefacts that may appear in patients who have had surgery on the same joint.

Improvements in imaging techniques have made it possible to establish which parameters should be assessed in each examination so as to make evaluation of repair tissue as ob-

piano ed infine lo stato della lamina e dell'osso subcondrale [23]. Il trapianto si considera infatti riuscito qualora il tessuto appaia dello stesso spessore della cartilagine adiacente e la superficie sia liscia [16], i margini non mostrino soluzioni di continuo con la cartilagine nativa, l'osso subcondrale a livello dell'area sottoposta a trapianto sia anch'esso liscio, il midollo osseo abbia la stessa intensità di segnale del normale midollo osseo e il tessuto trapiantato risulti iso-intenso rispetto alla cartilagine non sottoposta a trapianto [16, 17].

L'assegnazione di un punteggio prestabilito ad ogni parametro analizzato rappresenta un ulteriore criterio di oggettività nella valutazione della riuscita del trapianto di condrociti autologhi. Scale di valutazione simili sono già proposte in alcuni lavori presenti in Letteratura, come il lavoro di Handerson del 2003 o nel lavoro, ancora più recente di Tratting del 2005 [9, 24].

Nel nostro studio si sono voluti correlare i parametri RM accettati in letteratura [22, 24] come indicativi di "attecchi-

jective as possible. MR images allow an accurate assessment of graft thickness, graft integration with the native cartilage, graft signal intensity and the state of the subchondral lamina and bone [23]. Graft implantation is considered successful when the repair tissue has the same thickness as the adjacent cartilage and has a smooth surface [16], the edges of the graft are in continuity with the native cartilage, the subchondral bone beneath the graft is also smooth, bone marrow has the same signal intensity as normal marrow and the graft appears isointense relative to the native cartilage [16, 17].

Use of a preestablished scoring system in the analysis of each parameter makes assessing the success of an ACI procedure more objective. Such scoring systems have already been proposed in the literature, for example, by Henderson et al. in 2003 or Trattng et al. in 2005 [9, 24].

In our study, we attempted to correlate the established MRI parameters [22, 24] for assessment of successful graft incorporation with the clinical data to evaluate whether there is a true clinical-MRI correlation and to identify the most significant parameters for the follow-up. The proportion of cases with the worst clinical-functional outcome in our study was 34.1%. Of these, 86% showed incomplete filling of the osteochondral defect, and 71.4% showed incomplete graft integration with the native cartilage. Defect filling and graft integration are the two parameters that reflect repair tissue growth at the defect site and its good incorporation; if incomplete, they indicate poor graft outcome, which translates into worse clinical outcomes. This is confirmed by three patients in our study (Table 1) who had a good clinical outcome at 6 months but a worsening of symptoms at 12 months, at which time MRI showed incomplete defect filling or, in one case, graft hypertrophy. In four cases, there was progression of graft integration, with corresponding clinical improvement. A similar situation occurred in Trattng et al.'s study [24]: in two out of 20 cases, the degree of osteochondral defect filling worsened, and this was considered a poor prognostic sign. In the same study, in three cases, graft integration improved from incomplete to complete, with consequent good graft outcome.

In 64.3% of cases in our study with worse clinical-functional outcomes, the subchondral lamina was not intact. The subchondral lamina is not normally violated during the ACI procedure and should therefore appear intact on MRI, as indeed it did in most cases in our study. A change was seen in this parameter at 12 months with respect to the previous MRI study (Table 2): the subchondral lamina was not intact in five cases as against the three cases seen at 6 months. This finding could therefore be another expression of poor graft outcome.

In 71.4% of cases with poor clinical-functional outcome, the graft appeared hyperintense relative to native cartilage. We believe that signal intensity is a manifestation of the degree of graft maturation, especially if compared with the adjacent cartilage, to which it should be isointense. Hyperintensity reflects repair tissue that has not achieved the same degree of maturation as the native cartilage. However, moderate signal hyperintensity in the early postoperative period does not preclude the possibility that the signal will return to normal, as was seen in five cases in our series.

Subchondral bone oedema was absent in 71.4% of cases with poor clinical-functional outcome. As has been previ-

mento” ben riuscito con i dati clinici, per valutare se esista realmente una correlazione clinico-RM e per identificare i parametri più significativi nel follow-up. I casi ad andamento clinico-funzionale peggiore nel nostro studio sono stati il 34,1%. Di questi l’86% presentava un grado di colmatatura del difetto osteocondrale incompleto, così come nel 71,4% l’integrazione dell’impianto con la cartilagine nativa è risultata incompleta. Il grado di colmatatura e il grado di integrazione sono due parametri che riflettono la crescita del tessuto di riparazione nel sito di impianto ed il suo buon attecchimento; quando risultano essere incompleti, sono indicativi di un esito sfavorevole del trapianto che si traduce in un peggiore andamento clinico. A conferma di ciò 3 casi del nostro studio (Tabella 1), caratterizzati da buon andamento clinico ai controlli a 6 mesi, hanno invece presentato ai controlli a 12 mesi un peggioramento della sintomatologia e all’esame RM si è riscontrato un grado di colmatatura incompleto o in un caso ipertrofia della cartilagine trapiantata. In 4 casi si è assistito ad una progressione dell’integrazione della cartilagine trapiantata con concomitante miglioramento dell’andamento clinico. Nello studio di Trattng et al. [24] è presente una situazione analoga: in 2 casi su 20 esaminati si è riscontrato un peggioramento nel grado di colmatatura del difetto osteocondrale; tale peggioramento è stato considerato un segno prognostico negativo per la riuscita del trapianto. Nello stesso studio, in 3 pazienti si è assistito ad un miglioramento del grado di integrazione da incompleto a completo con conseguente buona riuscita del trapianto effettuato.

Nel 64,3% dei casi ad andamento clinico-funzionale peggiore la lamina subcondrale è risultata non intatta. La lamina subcondrale di norma non viene intaccata durante gli interventi di impianti di condrociti autologhi e quindi dovrebbe apparire intatta allo studio RM, come è risultato nella maggior parte dei casi nel nostro studio. Si è assistito, inoltre, ad una modificazione di tale parametro nei controlli a 12 mesi rispetto ai controlli precedenti (Tabella 2): in 5 casi, infatti, la lamina subcondrale è risultata non intatta contro i 3 casi rilevati ai controlli a 6 mesi. Quindi anche tale parametro può eventualmente essere espressione di un esito sfavorevole del trapianto.

Nel 71,4% dei casi ad andamento clinico-funzionale peggiore la cartilagine trapiantata è risultata essere iperintensa rispetto alla cartilagine nativa. A nostro avviso l’intensità del segnale è manifestazione del grado di maturità del tessuto trapiantato, in particolare se messo in relazione con la cartilagine adiacente, rispetto alla quale dovrebbe risultare isointensa. L’iperintensità rappresenta una cartilagine che non ha raggiunto lo stesso grado di maturazione della cartilagine normale. Tuttavia una moderata iperintensità di segnale nelle fasi iniziali dopo l’intervento non preclude una normalizzazione del segnale, come si è potuto constatare in 5 casi della nostra casistica.

L’edema a livello dell’osso subcondrale, infine, è risultato assente nel 71,4% dei casi di questo studio ad andamento clinico-funzionale peggiore. Come già descritto in letteratura [12, 23], la presenza di edema è anch’essa la manifestazione del normale processo di maturazione della cartilagine sottoposta a trapianto, sinonimo del rimodellamento e

ously reported [12, 23], the presence of oedema is one of the manifestations of the normal graft maturation process, an expression of remodelling and incorporation in the underlying subchondral bone. This would appear to be confirmed by the five patients (Table 3) who had no oedema and a positive clinical evaluation at 6 months but had subchondral oedema and a clinical evaluation that was either negative (three cases) or positive (two cases) for vigorous activities only at 12 months. The absence of oedema is therefore a sign of a deficiency in the maturation process, which results in a poor clinical outcome.

Conclusions

MRI proved to be fundamental in the follow-up of ACI procedures, as it enables accurate and noninvasive evaluation of the state of the cartilage graft. The parameters "degree of defect filling", "degree of graft integration" and "graft signal intensity" allow the repair tissue maturation process to be monitored until it displays the typical characteristics of hyaline-like articular cartilage. Detection of the findings "absence of oedema" and "nonintact subchondral lamina" during the early follow-up period has a negative prognostic value.

dell'attecchimento al sottostante osso subcondrale. Il rilievo sembrerebbe dimostrato dai cinque casi (Tabella 3) che a 6 mesi erano caratterizzati da assenza di edema e concomitante clinica positiva, mentre ai controlli a 12 mesi si presentavano con edema a livello dell'osso subcondrale e clinica negativa in 3 casi o positiva solo per le attività più pesanti nei rimanenti 2 casi. L'assenza di edema quindi è indice di una carenza nel processo di maturazione, che determina un peggior andamento clinico.

Conclusioni

La RM si è dimostrata fondamentale nel follow-up dei trapianti di condrociti autologhi, in quanto consente un'accurata e non invasiva valutazione dello stato della cartilagine trapiantata. I parametri grado di colmatura e di integrazione ed intensità della cartilagine trapiantata permettono di monitorare il processo di maturazione del tessuto trapiantato, fino all'acquisizione da parte di quest'ultimo delle caratteristiche definitive tipiche della cartilagine articolare di tipo ialino. L'identificazione dei parametri assenza di edema e corticale non intatta nel follow-up precoce ha valore prognostico negativo.

References/Bibliografia

1. Curl WW, Krome J, Gordon ES et al (1997) Cartilage injuries: a review of 31516 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 13:456–460
2. Buckwalter JA, Mankin HJ (1998) Articular cartilage repair and transplantation. *Arthritis Rheum* 41:1331–1342
3. Brittberg M, Lindhal A, Ohlsson C et al (1994) Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 331:889–895
4. Gilbert JE (1998): Current treatment options in the restoration of articular cartilage. *Am J Knee Surg* 11:42–46
5. Peterson L, Minas T, Brittberg M et al (2000) Two to nine year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 374:212–234
6. Ehlers EM, Fub J, Rohwedel J et al (1999) Development of a biocomposite to fill out articular cartilage lesions. Light, scanning, and transmission electron microscopy of sheep chondrocytes cultured on a collagen I/III sponge. *Ann Anat* 181:513–518
7. Macarini L, Murrone M, Marini S et al (2003) Aspects of magnetic resonance in the surgical treatment of osteochondral lesions of the knee. *Radiol Med* 106:74–86
8. Cherubino P, Ronga M, Grassi FA et al (2002): Impianto di condrociti autologhi veicolati su membrana collagenica. In: Rosa D, Priano F (eds) *Le lesioni cartilaginee: inquadramento diagnostico e terapeutico*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp 169–177
9. Henderson IJP, Tuy D, Connell D et al (2003) Prospective clinical study of autologous chondrocyte implantation and correlation with MRI at three and twelve months. *J Bone Joint Surg Br* 85:1060–1066
10. Tegner Y, Lysholm J (1985) Rating systems in the evaluation of knee ligament injuries. *Clin Orthop Relat Res* 198:43–49
11. Kitaoka HB, Alexander IJ, Adelaar RS et al (1994) Clinical rating system for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux and lesser toes. *Foot Ankle Int* 15:349–353
12. Alparlan L, Minas T, Winalski CS (2001) Magnetic resonance imaging of autologous chondrocyte implantation. *Semin Ultrasound CT MR* 22:341–351
13. Bobic V (2000) ICRS articular cartilage imaging committee, ICRS MR Imaging Protocol for knee articular cartilage. *Newsletter III*:12
14. Winalski CS, Minas T (2000) Evaluation of chondral injuries by magnetic resonance imaging: repair assessments. *Oper Tech Sports Med* 8:108–119
15. Roberts S, McCall IW, Darby AJ et al (2003) Autologous chondrocyte implantation for cartilage repair: monitoring its success by magnetic resonance imaging and histology. *Arthritis Res Ther* 5:R60–R73
16. Potter HG, Linklater JM, Allen AA et al (1998) Magnetic resonance imaging of articular cartilage in the knee. An evaluation with use of fast-spin-echo imaging. *J Bone Joint Surg Am* 80:1276–1284
17. Recht M, White LM, Winalski CS et al (2003) MR imaging of cartilage repair procedures. *Skeletal Radiol* 32:185–200
18. Recht MP, Piraino DW, Paletta GA et al (1996) Accuracy of fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-echo FLASH MR imaging in the detection of patellofemoral articular cartilage abnormalities. *Radiology* 198:209–212

19. Disler DG, McCauley TR, Kelman CG et al (1996) Fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-echo FLASH MR imaging of hyaline cartilage defects in the knee: comparison with standard MR imaging and arthroscopy. *Am J Roentgenol* 167:127–132
20. Tratting S, Mlynarick V, Huber M et al (2000) Magnetic resonance imaging of articular cartilage and evaluation of cartilage disease. *Invest Radiol* 35:595–601
21. Recht M, Bobic V, Burstein D et al (2001) Magnetic resonance imaging of articular cartilage. *Clin Orthop Relat Res* 391:379–396
22. Marlovits S, Striessing G, Resinger CT et al (2004) Definition of the pertinent parameters for the evaluation of articular cartilage repair tissue with high-resolution magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 52:310–319
23. Alparslan L, Winalski CS, Boutin RD et al (2001) Postoperative magnetic resonance imaging of articular cartilage repair. *Semin Musculoskelet Radiol* 54:345–363
24. Tratting S, Ba-Ssalamah A, Pinker K et al (2005) Matrix-based autologous chondrocyte implantation for cartilage repair: noninvasive monitoring by high-resolution magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 23:779–787