

ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITA' DI BOLOGNA

Dottorato di Ricerca in
Discipline delle Attività Motorie e Sportive
XXI ciclo
Sede amministrativa: Università di Bologna
Coordinatore: Prof. Salvatore Squatrito

***“EFFICACIA DEL TRATTAMENTO CON CONCENTRATI PIASTRINICI
(P.R.P.) NELLE LESIONI CONDRALE E TENDINOPATIE”***

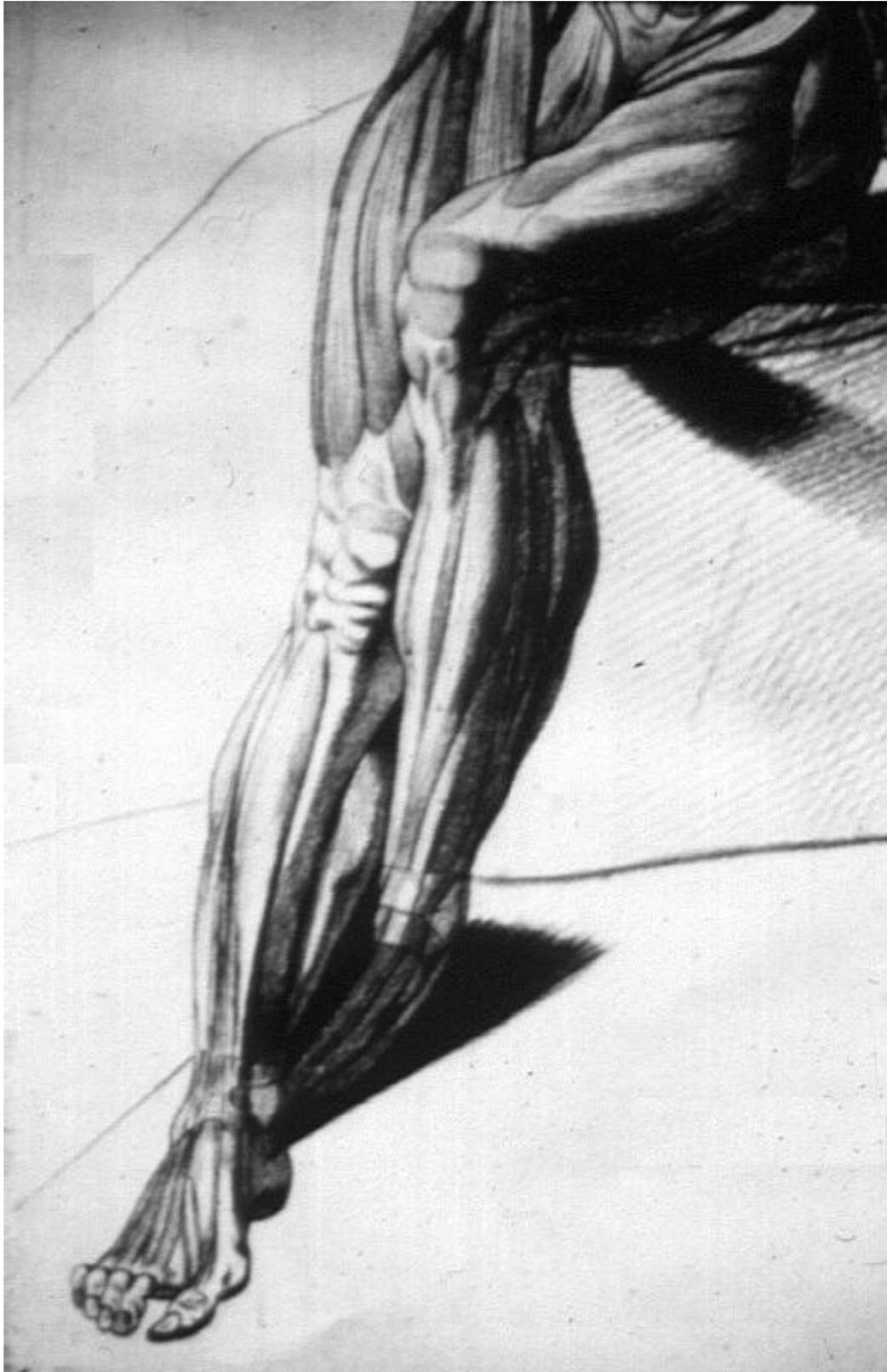
Tesi di Dottorato

SSD: MED 33

Presentata dal Dott.
Mirco Lo Presti

Relatore Chiar.mo Prof.
Maurilio Marcacci

Anno dell'esame finale: 2009



INDICE GENERALE

Introduzione	6
Anatomia macroscopica e fisiologia dei tendini	8
Istologia della zona d'inserzione tendinea ed istopatologia nelle tendinopatie inserzionali	11
Eziologia delle tendinopatie	14
Eziologia delle tendinopatie: fattore meccanico	15
Eziologia delle tendinopatie: fattore costituzionale	17
Classificazione delle tendinopatie	18
Anatomia macroscopica e fisiologia della cartilagine articolare	19
Istopatologia delle condropatie	20
Organizzazione e caratteristiche biomeccaniche della cartilagine	21
Modificazioni della cartilagine in relazione all'età	27
La degenerazione cartilaginea	29
Epidemiologia delle lesioni cartilaginee	30

Classificazione delle lesioni cartilaginee	32
Clinica delle lesioni cartilaginee	34
Diagnosi delle lesioni cartilaginee	35
Materiale e metodo dell'utilizzo del P.R.P	38
Risultati clinici del P.R.P. nelle lesioni cartilaginee	42
Risultati clinici del P.R.P. nelle lesioni del tendine di achille	46
Risultati clinici del P.R.P. nelle lesioni del tendine rotuleo	49
Discussione	50
Bibliografia	53

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni si sono sempre più sviluppati ed approfonditi gli studi sui fattori di crescita

Il termine “fattore di crescita” (spesso usato nella forma inglese “growth factor” o col termine generico di “ormone della crescita”) si riferisce a proteine capaci di stimolare la proliferazione e la differenziazione cellulare.[4,19,20,29]

I termini “Fattore di crescita” e “Citochina” vengono spesso usati indifferentemente dagli scienziati. Storicamente, le citochine erano associate alle cellule ematopoietiche e immunologiche; diventò poi chiaro che le stesse proteine utilizzate per i segnali dalle cellule emopoietiche e immunologiche erano usate da tutte le cellule e i tessuti dell'organismo in sviluppo.

Tuttavia oggi si suole indicare come fattore di crescita una molecola che ha effetti positivi sulla divisione cellulare, mentre le citochine hanno un effetto neutro sulla proliferazione; ossia alcune citochine, come G-CSF e GM-CSF, hanno gli effetti di un fattore di crescita, mentre altre hanno un effetto inibente sulla proliferazione o addirittura inducono la morte cellulare.[40]

Le piastrine contengono un elevato numero di fattori di crescita, stoccati nei loro α granuli, che vengono rilasciati in seguito all'attivazione piastrinica; di particolare importanza per la guarigione tissutale è la grande quantità di Transforming Growth Factor- β (TGF- β 1, TGF- β 2), Fattori di crescita derivati dalle piastrine (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB), Fattore di crescita insulino-simile (IGF-I), Fattore di crescita epidermico (EGF), Fattore di crescita degli epatociti (HGF), rilasciati nel torrente ematico in seguito ad attivazione.[8,46]

Questi ed altri fattori di crescita agiscono in sinergia per aumentare l'infiltrazione di neutrofilo e macrofagi, per promuovere angiogenesi, fibroplasia, deposizione di matrice e riepitelizzazione. La concentrazione sopraffisiologica di fattori di crescita presenti nel concentrato piastrinico può accelerare la riparazione delle ferite, diminuire la reazione infiammatoria e promuovere la rigenerazione piuttosto che la semplice riparazione dei tessuti danneggiati.[11,12,13]

In diverse branche della medicina si sono applicati e studiati questi fattori di crescita, come in dermatologia, in medicina estetica, in odontoiatria, nella chirurgia maxillo faciale, in pazienti diabetici per trattare ulcere cutanee, in chirurgia oftalmica e, non ultimo, in ortopedia.

Già da diversi anni in traumatologia il gel piastrinico è entrato a far parte delle diverse opzioni terapeutiche nel trattamento delle fratture e soprattutto nel trattamento delle pseudoartrosi, dimostrando in diversi casi un'accelerazione verso la guarigione delle fratture e uno stimolo notevole nei processi di osteoblastogenesi.[6,33,34,35,45,52]

Scopo di questo dottorato è stato di studiare e valutare l'efficacia del concentrato piastrinico, ricco di diversi fattori di crescita, nelle lesioni tendinee (tendine rotuleo e tendine d'achille) e nelle condropatie del ginocchio, attraverso l'ausilio del sistema ecografico (ecocolor Doppler) che ci ha permesso di quantificare l'evoluzione verso la guarigione della patologia ed eseguire le infiltrazioni con gel piastrinico in maniera più precisa nella sede della lesione.

I dati ottenuti, seppur riferiti ad un numero di pazienti ristretto ed ad un breve follow up, hanno mostrato risultati incoraggianti ed in alcuni casi sorprendenti, e ci hanno spinto a proseguire lo studio aumentando il numero dei pazienti e prolungando il follow up.

ANATOMIA MACROSCOPICA E FISIOLOGIA DEI TENDINI

Le tendinopatie inserzionali sono una patologia che colpisce la giunzione osteo-tendinea. Sono state definite in vari modi: entesiti, miotesiti, tendoperiostosi.

Le tendinopatie sono un'afezione frequente e responsabile di elevata morbidity sia negli sportivi sia nei lavoratori e rappresentano spesso un problema per la lunga durata del trattamento che richiedono e per la scarsa efficacia.

Le tendinopatie inserzionali presentano varie localizzazioni e si manifestano clinicamente con dolore a livello dell'area giunzionale interessata e limitazione funzionale più o meno intensa del segmento scheletrico colpito. Alcune localizzazioni sono molto frequenti, altre relativamente rare. Esse sono generalmente denominate con una terminologia derivata dalla regione anatomica sede del dolore (epicondilite, periartrite scapolo-omerale, pubalgia, etc.)

Nel tendine, le molecole di acqua sono legate ai proteoglicani in modo tale da formare un gel che presenta una determinata viscosità. La resistenza offerta dal tendine all'allungamento, dipende dalla sua viscosità: maggiore la viscosità, maggiore sarà la resistenza all'allungamento.

La viscosità del tendine diminuisce con l'attività. Questa proprietà è caratteristica del tessuto tendineo ed è denominata tixotropismo.

In un tessuto tixotropico, la viscosità si modifica in relazione agli esercizi di riscaldamento e all'inattività. Ne deriva che gli esercizi che provocano una diminuzione della viscosità consentiranno al tendine di adattarsi senza danni alle elevate velocità di stiramento.[43,48]

Un'altra caratteristica biomeccanica del tessuto tendineo è la capacità di deformazione in risposta ad una forza di trazione generata dal muscolo.

In tale relazione, il carico è normalizzato per superficie di sezione del tendine e prende il nome di stress, mentre l'allungamento è espresso in percentuale rispetto alla lunghezza iniziale e prende il nome di strain.

La relazione presenta una prima zona nella quale lo stress provoca la messa in tensione delle strutture elastiche. La relazione si continua quindi in una porzione lineare, dove la pendenza della retta rappresenta il modulo elastico del tessuto.

Oltre tale regione la relazione assume un aspetto curvilineo, che deriva dalla rottura di alcune fibre. In tale zona alcune fibre tendinee presentano una deformazione plastica.

L'aspetto della relazione stress-strain del tendine può essere modificata (con un peggioramento delle caratteristiche elastiche) dall'immobilizzazione, dall'età e dall'utilizzo degli steroidi somministrati per via generale e per via locale, mentre la regolare attività fisica provoca sempre un miglioramento delle sue caratteristiche biomeccaniche.

E' opportuno rilevare che la deformazione fisiologica del tendine e' compresa entro il 2-4% della lunghezza di riposo, e che le lesioni nell'ambito del tessuto tendineo sono più comuni delle avulsioni dall'osso.

Per quanto riguarda la massima tensione esprimibile da un tendine sano, essa ammonta a circa il doppio della forza tensile generabile dal muscolo cui e' collegato.[24]

I tendini sono robuste strutture fibrose, dal colorito madriperlaceo, che legano i muscoli alle ossa. Queste importanti strutture anatomiche funzionano pertanto come vere e proprie connessioni, in grado di trasformare in movimento la forza generata dalla contrazione muscolare.

I tendini consentono un risparmio di tessuto muscolare. Grazie ad essi, infatti, è possibile evitare l'impiego di lunghe fibre muscolari altamente specializzate in quanto anche fibre brevi sono adatte a compiere il movimento richiesto. I tendini possono presentarsi sotto forma di lunghi cordoni cilindrici mediante i quali un ventre muscolare, situato nella parte prossimale di un arto, può concentrare la sua forza su un punto determinato posto distalmente. Detti "cordoni" possono girare attorno ad una puleggia od una incisura, divenendo così la linea di trazione del tendine non più coincidente con la direzione del muscolo.[26]

I tendini si possono prolungare anche all'interno del corpo muscolare ed in tal caso si hanno 3 tipi di muscoli: muscoli bipennati, nei quali le fibre muscolari si attaccano su ogni lato del tendine (per

esempio il muscolo retto del femore); muscoli semipennati, nei quali le fibre muscolari si inseriscono solo su un lato del tendine (per esempio il muscolo flessore lungo del pollice); muscoli multipennati, che si presentano compenetrati da più tendini (come nel caso del muscolo deltoide). Questo particolare modo di disporsi dei tendini ha come effetto utile quello di offrire alle fibre muscolari un'ampia area sulla quale inserirsi, area che non potrebbe essere loro offerta dalle superfici ossee relativamente limitate.

Studi condotti al microscopio elettronico [39] hanno dimostrato la presenza di Actina e Miosina nel Citoplasma dei Tenoblasti, modificando in tal modo il vecchio concetto secondo il quale il tendine era considerato una struttura passiva di trasmissione. Al contrario, esso va inteso come un importante elemento attivo, facendo parte del sistema muscolo-scheletrico.

Questa abilità presuppone non solo una elevata resistenza del tendine alle forze di trazione, ma anche un saldo ancoraggio delle fibre tendinee all'osso. In passato molta importanza era stata attribuita alle fibre perforanti di Sharpey, grossi fasci di fibre collagene derivanti dallo strato esterno del periostio che penetrano nelle lamelle circoferenziali e nei sistemi interstiziali dell'osso. Secondo quelle che sono le attuali vedute, le fibre di Sharpey non sono in grado di assicurare, almeno da sole, una grossa resistenza alla trazione, qual è richiesta in corrispondenza di una inserzione tendinea. Il saldo ancoraggio dei tendini all'osso sarebbe invece garantito dall' introdursi da parte delle fibre tendinee in lunghi canali di inserzione nel tessuto osseo.

Quando una contrazione muscolare porta al movimento di un segmento osseo, l'angolo fra il tendine connesso a quel muscolo e l'osso cui esso si inserisce varia in modo continuo. Ovviamente però i canali d'inserzione delle fibre tendinee nel tessuto osseo rimangono sempre orientati nella stessa direzione, perciò le fibre, al passaggio nel tessuto osseo compatto, risultano sollecitate al massimo.

E' pertanto necessario che, nella zona di passaggio fra il tendine e l'osso, ci sia una struttura che, mediante un efficace combinazione elastica-semielastica, formi una specie di contrafforte che impedisce lo sfregamento e quindi la rottura delle fibre tendinee.

L'istologia e la microscopia elettronica hanno dimostrato che le fibre, prima di fissarsi saldamente all'osso, attraversano una zona di tessuto assimilabile, nel senso esatto della parola, ad un sistema di "sospensione" graduata. Per svolgere i loro compiti ciascuno dei tendini ha caratteristiche particolari di resistenza, di elasticità, di spessore e di lunghezza.

ISTOLOGIA DELLA ZONA D'INSERZIONE TENDINEA ED ISTOPATOLOGIA NELLE TENDINOPATIE INSERZIONALI

Le patologie del tendine sono un grande problema nei pazienti sportivi agonisti e non.

La letteratura riporta che i tendini normali appaiono di color bianco lucido ad occhio nudo ed il microscopio rivela disposizione gerarchica delle fibre collagene in bande-gruppi paralleli fermamente addensati con una caratteristica rifrangenza alla luce polarizzata. La vascolarizzazione è scarsa. I tenociti sono generalmente impercettibili e i fibroblasti e i miofibroblasti sono assenti.[16,31,32]

In netto contrasto i tendini degli atleti sintomatici appaiono grigi ed amorfi all'occhio nudo. La microscopia rivela fibre collagene discontinue e disorganizzate senza riflettività sotto la luce polarizzata. Questo è associato ad un accrescimento in terreno di sostanza mucoide che è confermata dalla presenza di punti blue. Nei siti con massimo mutamento mucoidale i tenociti, quando presenti, sono robusti e grossi in apparenza (metaplasia fibrocartilaginea esagerata).

Questi mutamenti sono accompagnati da cellule sempre più cospicue nel tessuto del tendine e la maggior parte di loro ha un aspetto fibroblastico e miofibroblastico. La proliferazione cellulare massima è accompagnata da una proliferazione capillare prominente e una tendenza in quest'area alla discontinuità delle fibre collagene. Spesso esiste una brusca discontinuità di entrambi le proliferazioni vascolari e miofibroblastica subito prima dell'area della massima anomalia. Il carattere più significativo è l'assenza di cellule infiammatorie.

Secondo le ricerche di *Dolgo-Saburoff*, [14] si possono distinguere quattro differenti zone dell'inserzione di un tendine all'osso:

- 1) Tendine: consiste in fibre collagene parallele con interposizione di cellule allungate.
- 2) Fibro-cartilagine non mineralizzata: gli stessi fasci di collagene continuano in questa zona con spessore tra i 150 e di 400 micron. Le cellule sono disposte in paia od in file, diventano rotonde e si trovano dentro lacune della matrice extracellulare tra fibre di collagene separate.
- 3) Fibro-cartilagine mineralizzata: questa zona, da 100 e 300 micron larga, è separata chiaramente dalla precedente da una linea blue che attraversa il tendine quasi perpendicolarmente alle sue fibre. I fasci di collagene si continuano in questa regione che si colora diversamente a causa della sua matrice mineralizzata. Molte cellule, circondate da matrice mineralizzata hanno figure strutturali che circondano quelle della zona precedente. Qualcuna appare più grande e contiene citoplasma vacuolato. Altre consistono in frammenti degenerati nucleari e citoplasmatici.
- 4) Osso: osso lamellare che si conforma al contorno irregolare della fibrocartilagine mineralizzata adiacente.

Le cellule tendinee, quindi, subiscono una progressiva trasformazione in condrociti prima ed in osteociti poi, mentre dalla zona numero 3, si ha la comparsa di cristalli di idrossiapatite, dapprima fra le fibre collagene o sulla loro superficie e poi anche al loro interno.

Con il progredire dell'età ed in particolare sopra i 60 anni, a livello della fibro-cartilagine mineralizzata e non, si possono avere dei fenomeni degenerativi consistenti in una iniziale depolimerizzazione dei mucopolisaccaridi della massa cementante interfibrillare. Successivamente questo processo degenerativo progredisce fino alla trasformazione mucoide ed alla necrosi a focolai della Fibro-cartilagine. La necrosi si manifesta con la formazione delle cosiddette "cisti a ciottoli" o "cisti detritiche", cavità ripiene di tessuto necrotico, costituito da fibrocartilagine degenerata e frammenti di fibre tendinee. Oltre a ciò, viene perduta la uniforme disposizione funzionale delle cellule cartilaginee che vanno anche incontro a fenomeni regressivi fino anche alla necrosi.

Ne consegue che, in corrispondenza dei focolai di necrosi della massa cementante, le fibre perdono la loro protezione e si usurano sul bordo tagliente della corticale dei canali d'inserzione, finendo poi per strapparsi. Possiamo quindi concludere che le fibre tendinee non sono danneggiate primitivamente, ma solo secondariamente ai processi degenerativi della sostanza interfibrillare ed intercellulare.

Successivamente in queste zone, si assiste alla comparsa di fenomeni reattivi del tessuto, caratterizzati da una proliferazione fibro-vascolare e macrofagica che, dagli spazi midollari subcondrali si estende alla fibrocartilagine che ha per scopo la demolizione e la rimozione fagocitaria delle sostanze degenerate e necrotiche.

Contemporaneamente, hanno inizio i fenomeni riparativi veri e propri che hanno lo scopo di costituire un nuovo ancoraggio alle fibre strappate. Questi iniziano con la proliferazione e la differenziazione di osteoblasti, con successiva elaborazione di sostanza fondamentale che si dispone attorno alle fibre tendinee strappate. In questo modo, nuovo osso cresce attorno alle fibre lesionate fornendo loro un nuovo saldo ancoraggio. Ovviamente, in questi casi, la zona d'inserzione viene ad essere spostata di alcuni millimetri, talvolta anche di più, in direzione periferica.

Secondo alcuni autori è con il meccanismo appena descritto che si formano i ben noti "sproni", in corrispondenza delle inserzioni tendinee o fasciali, in particolare a livello del calcagno; questi sono espressione del tentativo, da parte del organismo, di recuperare una zona di inserzione andata perduta a seguito del processo degenerativo-necrotico della fibro-cartilagine.

Pertanto i cosiddetti "sproni" in corrispondenza di una inserzione tendinea sono in tutto per tutto assimilabili agli osteofiti marginali della "artropatia deformante", a dimostrazione che alterazioni croniche dell'azione combinata di forze agenti nell'ambito dell'apparato motore creano modificazioni strutturali simili fra loro. Quindi, riferendosi al concetto di "artropatia deformante" è giustificato parlare, nei processi degenerativi dell'ancoraggio tendineo, di "tendinopatia deformante della zona di inserzione".

Non si sa ancora con certezza se le alterazioni appena descritte abbiano o no, un corrispettivo clinico. Possiamo solo dire che sono state osservate nella zona d'inserzione fibre nervose compresse da tessuto cicatriziale: esistono pertanto i presupposti anatomici perchè il processo descritto provochi una sintomatologia clinica.

EZIOLOGIA DELLE TENDINOPATIE

La eziologia delle tendinopatie rimane sconosciuta anche se molte cause sono state riconosciute. Tutte queste malattie hanno, ad esempio, un denominatore comune: la presenza nell'anamnesi dell'elemento meccanico come fattore eziologico. Coesiste, però, sempre anche il fattore diatesico che condiziona, a parità di esposizione all'insulto traumatico, l'insorgenza della forma morbosa. Lo dimostrano chiaramente la medicina dello sport e del lavoro dove si osserva che, fra individui praticanti le stesse attività, alcuni si ammalano ed altri no.

Alla fine anche l'allenamento sembrerebbe un fattore importante nell'insorgenza delle tendinopatie inserzionali.[10,15]

In generale, queste affezioni, si manifestano o nell'età giovanile, principalmente dopo i 18 anni (in soggetti praticanti attività sportive o lavorative manuali), oppure dopo i 35-40 anni (in soggetti praticanti attività normali).

Una delle teorie sulla eziologia proposta da Richards [43] si basa sull'evidenza che quando il tendine lavora al massimo stress sopraggiunge ischemia.

Nel rilassamento si ha la riperfusione e si generano radicali liberi che possono causare un danno tendineo.

La peroxidoxina 5 è un enzima antiossidante che protegge le cellule contro il danno prodotto dai radicali liberi e la sua espressione è aumentata nelle tendinopatie.

L'ipossia da sola può portare alla degenerazione in quanto può provocare la morte dei Tenociti.

Durante i movimenti, una parte di energia, dal 5 al 10%, è convertita in calore raggiungendo temperature anche di 45° C. Tuttavia periodi brevi a 45° C non sono sufficienti a causare la morte dei tenociti, anche se ripetuti traumi ipertermici e prolungata ipertermia possono causare la morte dei tenociti.

EZIOLOGIA DELLE TENDINOPATIE: FATTORE MECCANICO

a) Trauma diretto: in alcune forme inserzionali, ad esempio nell'epicondilitis, esso ricorre con notevole frequenza. Il meccanismo d'azione non è completamente noto ma probabilmente l'insulto provocato alla microcircolazione locale, con conseguente edema post traumatico, e lo stimolo agli elementi mesenchimali perivascolari, portato direttamente dal trauma o indirettamente dai prodotti catabolici liberatisi dalla necrosi tessutali, determinano l'instaurarsi dell'affezione.

b) Microtraumi ripetuti. Questi possono essere apportati dall'esterno per mezzo di un strumento di lavoro, attrezzi sportivi etc. A scopo esemplificativo basti pensare in campo sportivo alle ipersollecitazioni apportate ai tendini epicondiloidei dall'urto della pallina da tennis su di una racchetta con corde troppo tese o con impugnatura troppo piccola, oppure all'aumento del sovraccarico sui tendini dell'arto inferiore dovuta alla maggiore reazione prodotta dai nuovi materiali sintetici dei terreni di competizioni sportive.[18,30,48]

Accanto ai microtraumi esogeni, bisogna considerare anche quelli endogeni. Essi possono esplicarsi in vario modo. Ne possono essere responsabili:

- anomalie congenite, ad esempio la presenza di tendini aberranti.
- strutture anatomiche normali che possono diventare causa di irritazione tendinea in alcuni movimenti forzati. Esempio tipico è quello dell'urto dei tendini degli extrarotatori della spalla contro l'arco acromion-coracoideo in alcuni movimenti delle articolazione scapolo-omerale ("impingement syndrome" degli autori anglosassoni).

-contrazioni muscolari di grande intensità possono essere considerate microtraumatismi endogeni. Esse si producono in assenza di un controllo armonico della muscolatura antagonista e quando si attuano in maniera disomogenea o settoriale superando i limiti del fisiologico e diventando così microtraumi. Questo succede ad esempio per la scorretta esecuzione di un gesto sportivo o di un movimento del lavoro.[41]

-ipersollecitazioni funzionali: è difficile in questo campo stabilire l'esatto confine fra il fisiologico ed il patologico. E' certo che l'adattamento funzionale di un organo ha dei limiti oltre i quali i tessuti reagiscono allo stimolo con cambiamenti che sono nettamente patologici. Interessanti a questo riguardo sono esperimenti nei quali stimolazioni elettriche dei muscoli di animali da esperimento hanno prodotto nei rispettivi tendini focolai di degenerazione grassa. Quindi le ipersollecitazioni muscolari possono provocare nel tempo l'usura del tendine e dei suoi apparati dando luogo ad una gamma di alterazioni che, a seconda dell'intensità e del tempo di applicazione ed ovviamente a seconda del tipo di tessuto (apparato di scorrimento, ventre tendineo, giunzione osteotendineo), possono andare dalla semplice flogosi sierosa fino ai fenomeni degenerativi e metaplasici caratteristici delle tendinopatie inserzionali.[1]

EZIOLOGIA DELLE TENDINOPATIE: FATTORE COSTITUZIONALE

Età, sesso e reattività tissutale devono essere considerati importanti fattori costituzionali.

a) Età: queste malattie insorgono più frequentemente in individui di età matura piuttosto che individui giovani e giovanissimi. In questi ultimi esse si verificano generalmente in soggetti dediti allo sport o a particolari attività manuali. Studi istologici hanno dimostrato che le inserzioni tendinee subiscono con l'invecchiamento dei cambiamenti involutivi, simili a quelli dimostrati in soggetti giovani portatori di tipiche tendinopatie inserzionali, che iniziano già dopo i 25-30 anni di età con intensità variabile. Quindi, l'elemento meccanico, per produrre nel giovane alterazioni di

rilevanza tale da provocare un danno constatabile clinicamente, deve essere particolarmente intenso perchè agisce su di un substrato normale. Nel soggetto maturo, che già presenta fenomeni involutivi, la sua importanza si riduce proporzionalmente, fino a diventare minima in quei casi che presentano le alterazioni più gravi. In questo modo può spiegarsi meglio l'epicondilita del soggetto sedentario che non ha mai praticato il tennis o svolto attività manuali particolarmente pesanti.

b) Sede: alcuni tendini vengono interessati più di altri a parità di esposizioni ed agente eziologico. Certamente, le loro caratteristiche anatomiche giocano un ruolo importante. Nel caso della tendinopatia inserzionale prossimale degli estensori della mano, infatti, la sproporzione fra le masse muscolari e la piccola inserzione epicondiloidea, determinano su di essa un carico superiore alle sue possibilità.

I classici esperimenti di *Basset* [7] hanno dimostrato che le cellule connettivali posseggono la caratteristica di manifestarsi con una morfologia diversa a seconda degli stimoli esterni a cui vengono sottoposte. Esse cioè possiedono una serie di informazioni genetiche che possono indirizzarle verso un particolare atteggiamento funzionale diverso da quello che la cellula possiede in quel momento. Il meccanismo d'azione degli stimoli meccanici potrebbe essere proprio quello di modificare l'equilibrio dei repressori, mediante barocettori di membrana. Su questa base potrebbe spiegarsi la metaplasia condroidea frequente nelle tendinopatie inserzionali.

c) Allenamento: l'esperienza clinica nell'ambito della medicina dello sport e del lavoro dimostra che le tendinopatie inserzionali si instaurano più frequentemente in soggetti che praticano per la prima volta una determinata attività o individui che ritornano allo sport o al lavoro manuale dopo un certo periodo di assenza; una dimostrazione delle modificazioni strutturali indotte dall'allenamento è data da *Tipton et. al* [50] che studiando la giunzione osteolegamentosa del collaterale interno del ginocchio in cani allenati alla corsa ed in cani immobilizzati, dimostrarono che nei primi si aveva un aumento della resistenza del legamento alla tensione. Allenamento quindi in questo caso significa aumento della resistenza meccanica. Dal punto di vista funzionale, poi, l'aspetto più

importante dell'allenamento è quello dell'adattamento del tessuto alle sollecitazioni meccaniche.[42]

CLASSIFICAZIONE TENDINOPATIE:

I risultati delle indagini cliniche [15,39] nei casi di tendinopatie dell'achilleo hanno permesso di identificare tre entità morbose diverse:

1. Peritendiniti pure caratterizzate dalla presenza di fenomeni flogistici e cronici a livello dei foglietti peritendinei senza modificazioni patologiche nel contesto del tessuto tendineo vero e proprio.
2. Peritendiniti con impronta tendinosica in cui oltre ai fenomeni infiammatori si associano fenomeni degenerativi e flogistici nel contesto del tendine, soprattutto del peritenonio.
3. Tendinosi pure caratterizzate da fenomeni esclusivamente degenerativi spesso associati a focolai di metaplasma osteocartilaginea.(Foto 1)



Foto 1: Immagine RMN di tendinosi di III° Tendine Rotuleo e del Tendine d'Achille

ANATOMIA MACROSCOPICA E FISIOLOGIA DELLA CARTILAGINE

ARTICOLARE

La cartilagine è il tessuto articolare dalle caratteristiche biomeccaniche maggiormente specializzate, grazie ad essa si può avere la trasmissione e l'ammortizzazione delle sollecitazioni articolari: la deformabilità condrale permette che vengano attenuati i picchi di carico preservando così l'osso sottostante dai sovraccarichi e dai danni traumatici; inoltre provvede alla lubrificazione delle superfici articolari, assicurandone lo scorrimento con riduzione dell'attrito e quindi dell'usura.

Nonostante la cartilagine sia un tessuto estremamente resistente, che può essere sottoposto a milioni di cicli di carico nell'arco della vita, numerosi sono gli eventi che possono portare ad una sua lesione: patologie degenerative, infiammatorie, infettive, neoplastiche e traumatiche possono causare una perdita di tessuto cartilagineo compromettendo la funzionalità articolare. La cartilagine, se da un lato rappresenta la struttura più importante per la mobilità, dall'altro costituisce l'anello più debole, dal punto di vista metabolico, delle strutture componenti l'articolazione, in quanto la sua vitalità dipende totalmente dalla membrana e dal liquido sinoviale; inoltre, i condrociti sono caratterizzati da un'attività di sintesi estremamente specializzata e di conseguenza scarsamente adattabile.[21,22]

La particolare anatomia di questo tessuto riflette le sue specifiche funzioni, ma ci fa capire anche la difficoltà nell'affrontarne eventuali lesioni. L'assenza di supporto ematico, linfatico e nervoso, indispensabili per la riparazione tissutale, nonché la sproporzione tra matrice e componente cellulare, giustifica le limitate capacità di riparazione intrinseca: infatti solo piccole perdite di sostanza vengono riempite di tessuto fibrocartilagineo, peraltro di scarsa qualità e durata, mentre ciò non avviene per lesioni di maggiori dimensioni.

Una sintomatologia spesso importante può alterare anche notevolmente la qualità di vita del paziente; inoltre, la perdita delle proprietà funzionali della cartilagine promuove dei cambiamenti

patologici dell'osso e della cartilagine circostante, instaurando così una progressiva degenerazione articolare, che può condurre all'osteoartrosi.

Dato l'alto costo sociale di questa patologia, per la sua frequenza e la spesso giovane età dei pazienti, appare chiaramente come la ricerca di soluzioni che consentano di risolvere il problema cartilagineo sia una delle sfide dei nostri giorni.

ISTOPATOLOGIA NELLE CONDROPATIE

La cartilagine è una forma specializzata, semirigida, di tessuto connettivo, la cui formazione comincia durante la quinta settimana di vita embrionale con la differenziazione delle primitive cellule mesenchimali di forma stellata, che retraggono i loro prolungamenti, assumono una forma rotondeggiante ed iniziano le prime divisioni mitotiche; queste portano alla formazione del blastema precartilagineo, che si continua senza un limite netto con il mesenchima circostante. Queste cellule tendenzialmente sferiche, dalle quali si originerà la cartilagine, sono i condroblasti; successive mitosi e la progressiva deposizione di matrice trasformano man mano questo tessuto primitivo in cartilagine matura.

La secrezione di materiale extracellulare richiude i condroblasti nella matrice cartilaginea, separandoli. Ogni condroblasto poi compie una o due divisioni mitotiche e forma un piccolo gruppo di cellule mature separate da materiale extracellulare: i condrociti. Con l'aumentare della sostanza intercellulare le cellule si allontanano tra loro, restando incluse nella sostanza neosintetizzata all'interno di cavità separate: le lacune cartilaginee.

L'accrescimento successivo si ha tramite due meccanismi: l'accrescimento interstiziale, che vede gli elementi cartilaginei già differenziati dividersi, dando origine ad un clone di 3-5 elementi accostati tra loro (i gruppi isogeni o nidi), e l'accrescimento per apposizione, che consiste nella differenziazione, alla periferia del centro di condificazione, di nuovi elementi mesenchimali in

condroblasti, che elaborano un nuovo strato di sostanza interstiziale attorno a quello precedentemente formato.

Ad eccezione che nella cartilagine articolare, il tessuto maturo è rivestito da una lamina di tessuto connettivo fibroso, non particolarmente ricco di vasi: il pericondrio, il cui strato interno condrogenico contiene condroblasti dotati della capacità potenziale di formare cartilagine.

La maggior parte della cartilagine è priva di vasi sanguigni; lo scambio di metaboliti tra i condrociti ed i tessuti circostanti dipende quindi dalla diffusione attraverso l'acqua della sostanza fondamentale, e ciò limita lo spessore raggiungibile dalla cartilagine, mantenendo vitali le cellule più interne.

ORGANIZZAZIONE E CARATTERISTICHE BIOMECCANICHE

Tenendo conto soprattutto della composizione della matrice extracellulare, si distinguono, per caratteristiche istologiche e per proprietà funzionali, tre tipi di cartilagine: ialina, elastica e fibrosa.

La cartilagine ialina è chiamata così perché a fresco appare come una massa traslucida, opalescente, di colore bianco-azzurrognolo.

La cartilagine articolare è un particolare tipo di cartilagine ialina: è priva del pericondrio, ha la forma di una lamina ed è molto levigata in superficie, per cui consente lo scorrimento delle superfici scheletriche impegnate nelle articolazioni mobili: le diartrosi.

Le sue caratteristiche biomeccaniche sono riconducibili alla struttura: poche cellule, altamente specializzate nella sintesi proteica, immerse in una matrice molto densa di collagene. L'alta specializzazione dei condrociti, responsabili delle caratteristiche uniche della cartilagine, li rende scarsamente adattabili; in condizioni normali sono dotati di scarsissima attività mitotica, e la loro attività metabolica è limitata alla sintesi delle macromolecole ed al controllo della loro distribuzione spaziale nella sostanza extracellulare.

I condrociti della cartilagine articolare hanno una forma ed una disposizione particolari, condizionate evidentemente dalle sollecitazioni meccaniche continuamente presenti, che rappresentano degli stimoli costanti, influenzanti sia la struttura che il mantenimento dello stato differenziativo tissutale. Le potenzialità modulanti dell'attività motoria nel controllo dei processi differenziativi possono essere dimostrate analizzando l'evoluzione degli innesti periosteali nella cartilagine articolare: questi, sottoposti in vivo a stimoli biomeccanici, possono infatti andare incontro ad una metaplasia e, grazie alla presenza nello strato osteogeno di Ollier di cellule totipotenti indifferenziate, differenziarsi in cartilagine ialina.

I condrociti dello strato superficiale sono ovoidali con asse maggiore tangenziale alla superficie libera (strato tangenziale); procedendo in profondità acquisiscono una forma globosa e sono dapprima disposti ad arco (strato intermedio), con convessità rivolta verso lo strato superficiale, poi riuniti in gruppi isogeni allungati e orientati perpendicolarmente all'osso subcondrale (strato radiale).

Tale distribuzione nell'adulto e nel vecchio risulta più irregolare negli strati tangenziale e intermedio; a quest'età un'altra caratteristica tipica è la mineralizzazione della matrice nella parte più profonda dello strato radiale (strato calcificato).

La cartilagine è composta anche da un'abbondante sostanza intercellulare o matrice, formata a sua volta da fibre extracellulari immerse in una sostanza fondamentale amorfa allo stato di gel compatto.

La matrice extracellulare è costituita da collagene e da una componente amorfa in cui prevalgono proteoglicani e glicoproteine, e nella quale sono presenti, in quantità molto minori, lipidi e lipoproteine. La matrice della cartilagine ialina appare amorfa poiché la sostanza fondamentale ed il collagene hanno uguali indici di rifrazione; con opportune colorazioni al microscopio ottico o avvalendosi del microscopio elettronico si possono studiare le diverse componenti.

Nell'ambito dei tessuti a funzioni meccaniche, il collagene risulta relativamente scarso, ma è comunque un componente importante della cartilagine, della quale costituisce il 40% circa del peso

secco. Le fibrille collagene non sono raccolte in fasci come nel tessuto connettivo lasso e compatto, ma sono sottili, variamente intrecciate a formare un delicato reticolo. A livello ultrastrutturale non presentano il tipico periodo, sono molto sottili (spessore da 10 a 40 nm) e delimitano ampi spazi, dove si colloca la componente amorfa. Anche la composizione molecolare del collagene della cartilagine (di tipo II) è particolare: le molecole di tropocollagene sono formate da tre catene identiche $\alpha 1$ (II), differentemente dalle due catene $\alpha 1$ che con la catena $\alpha 2$ costituiscono il collagene di altri connettivi (tipo I); a questo si aggiunge anche una diversa composizione aminoacidica delle catene $\alpha 1$ (II). Per quanto riguarda la disposizione delle fibre, queste sono scarse nelle immediate vicinanze delle cellule, ma allontanandosi crescono progressivamente di numero, e diventano molto abbondanti a livello della matrice interterritoriale.

L'abbondante frazione amorfa, fortemente idratata grazie anche all'alto contenuto di Na-Cl, è composta in prevalenza, come già detto, da proteoglicani, glicoproteine e, in quantità molto minori, da lipidi e lipoproteine. I proteoglicani costituiscono il 35-37% del peso secco, il 14% è dato da altre proteine, tra cui le glicoproteine; le sialoproteine sono lo 0,7% e la porzione residua è formata da lipidi e da altre sostanze.

I proteoglicani sono grossi polimeri macromolecolari con peso molecolare da 1 a 4 milioni di dalton, costituiti da un asse proteico, al quale sono attaccate lateralmente in punti diversi, con legami covalenti, molte unità di glicosaminoglicani acidi solforati.

I glicosaminoglicani acidi maggiormente presenti nella cartilagine sono il condroitin 4 solfato (condroitin solfato A), il condroitin 6 solfato (condroitin solfato C) ed in misura minore il cheratansolfato.

Nella matrice i proteoglicani solforati di tipo IV, caratteristici della cartilagine, si associano, mediante l'interazione con proteine di legame, ad una molecola di acido ialuronico, formando aggregati di grandi dimensioni. Nei comuni preparati al microscopio elettronico i proteoglicani appaiono in forma di granuli elettrondensi tondeggianti o stellati non limitati da membrana, distribuiti negli spazi tra le fibre collagene o in diretto rapporto con esse; poiché i proteoglicani

risultano essere molecole lineari, è ovvio che quest'aspetto granulare è imputabile ad artefatti, conseguenti ai processi di fissazione e di inclusione.

I glicosaminoglicani sono in concentrazione più elevata nella matrice territoriale, la regione che circonda ciascun gruppo isogeno, dove sono meno presenti invece le fibre collagene, conferendo a questa zona un aspetto di alone intensamente basofilo e metacromatico. Nell'ambito della matrice territoriale i glicosaminoglicani sono ancora più concentrati nella sottile zona di matrice che circonda immediatamente ogni lacuna cartilaginea, formando un anello fortemente basofilo e metacromatico, denominato impropriamente capsula. La matrice interterritoriale o interstiziale, che comprende le regioni tra i gruppi isogeni, ne contiene invece concentrazioni minori, mentre sono maggiormente presenti le fibre collagene, e appare quindi meno basofila o leggermente acidofila.

La peculiare composizione della cartilagine si riflette nel particolare comportamento istofisiologico. Ai proteoglicani, molto voluminosi e complessi, vengono attribuite varie funzioni: essendo molecole molto idrofile, regolano il grado di idratazione del tessuto e, avendo forma espansa, delimitano nella sostanza fondamentale un reticolo tridimensionale, che da un lato funge da spugna molecolare a scambio ionico, dall'altro contribuisce a conferire resistenza alle sollecitazioni meccaniche, ed un certo grado di elasticità. Grazie alle proprie caratteristiche viscoelastiche i proteoglicani concorrono al controllo dell'impalcatura cartilaginea e possono funzionare come delle fasi complesse, che presentano rapidi cambiamenti gel-sol in relazione a sollecitazioni biomeccaniche di tipo fondamentalmente compressivo.

Le glicoproteine strutturali della cartilagine contribuiscono a condizionare gli scambi metabolici, aspetto molto importante se si tiene conto dell'assenza di vascolarizzazione, e del fatto che i condrociti realizzano scambi metabolici solo tramite la componente amorfa della matrice.

Se la resistenza elastica deriva da questo tipo di macromolecole, altrettanto importanti sono le fibre collagene nel determinare le proprietà biomeccaniche della cartilagine. Infatti, la disposizione tridimensionale delle fibre (linee di Hultkrantz) costituisce un sofisticato sistema per l'assorbimento e la neutralizzazione di forze vettoriali di trazione e di taglio; le fibre collagene formano

un'impalcatura di sostegno, fornendo la forza di tensione essenziale per mantenere la forma ed il volume del tessuto. La forza di tensione è aumentata dalla presenza di crosslinks, ovvero di legami covalenti intermolecolari in grado di legare tra loro due o più molecole di collagene.

L'organizzazione in quattro diversi strati della cartilagine articolare non caratterizza solo la distribuzione dei condrociti, anche la matrice presenta una composizione diversa, che fa fronte alle varie richieste funzionali.

Nella zona superficiale si trovano delle cellule appiattite a causa delle forze intraarticolari, che diversamente dagli altri condrociti secernono una proteina lubrificante, chiamata Lubricina o "proteina della zona superficiale". Questa proteina viene prodotta anche dalle cellule sinoviali; in caso di sue anomalie qualitative o quantitative, si può avere una patologia: la camptodattilia, caratterizzata da una degenerazione severa dell'articolazione con perdita della cartilagine articolare.

Le cellule superficiali producono anche una matrice extracellulare molto specializzata: a questo livello il proteoglicano aggregante "aggrecano", che legando grandi quantità d'acqua contribuisce a conferire alla cartilagine la sua caratteristica rigidità compressiva, si ritrova ad una concentrazione più bassa che negli altri strati; le sue proprietà infatti sono meno importanti in superficie, dove conta di più la forza di tensione, che è massima in questa zona, concordemente alla massima concentrazione di collagene. Le fibre collagene hanno un diametro minore (20 nm) rispetto a quello delle fibrille localizzate più in profondità (100 nm), e sono disposte in dense file parallele.

In questo strato c'è la massima concentrazione di due proteoglicani: il biglycan ed il decorin, che è ricco di dermatan solfato e si lega alle fibrille collagene.

Questo strato crea una specie di capsula rigida che copre la cartilagine sottostante; una sua eventuale rottura viene seguita dalla propagazione del danno nelle zone intermedia e profonda, con conseguente degradazione e perdita del collagene di tipo II e dell'aggrecano.

La zona intermedia si distingue da quella precedente per la forma rotondeggiante dei condrociti, che sono privi della capacità secernente, e per la diversa composizione della matrice extracellulare: le

fibrille collagene di tipo II hanno un diametro maggiore, sono disposte a random, e c'è una maggior quantità di aggrecano legato all'acido ialuronico.

Nella zona profonda il decorin ed il biglycan sono a concentrazioni inferiori, mentre si evidenzia la massima quantità di aggrecan, e le fibre collagene presentano il diametro maggiore.

Una demarcazione detta "tidemark" separa lo strato profondo non calcificato da uno strato profondo calcificato. La zona calcifica presenta condrociti ipertrofici ricchi in fosfatasi alcalina, che sintetizzano collagene di tipo X e calcificano la matrice extracellulare. La degenerazione della cartilagine vede l'estendersi della zona calcificata verso la zona profonda non calcifica, con la comparsa di nuovi tidemark oltre a quello originale, e la conseguente progressiva compromissione della deformabilità della cartilagine.

Le proprietà di rigidità e compressione sono date dagli strati intermedi e profondi, che hanno anche la funzione di dissipare i carichi intraarticolari. Queste caratteristiche, tipiche della cartilagine sana, sono messe a rischio da condizioni patologiche che si allontanano anche minimamente dalla fisiologia; infatti, la scarsa presenza di cellule, immerse in un grande volume di matrice, non permette di far fronte a condizioni lesive con un efficiente mantenimento del turnover della matrice. La cartilagine articolare si continua in profondità con l'osso subcondrale, in periferia invece dà luogo alla membrana sinoviale, che non è solamente un semplice filtro interposto tra il flusso ematico e lo spazio intra-articolare, ma ha un ruolo attivo nel mantenimento della omeostasi articolare.

La membrana sinoviale fornisce un rivestimento a basso attrito, contribuisce alla lubrificazione dell'articolazione con la produzione di liquido sinoviale, concorre alla riparazione dei danni articolari attraverso la formazione di fibre collagene, rimuove detriti cellulari e particelle, provvedendo a mantenere asettica la cavità articolare (la cartilagine è molto sensibile alla proteolisi indotta dai batteri).

Il liquido sinoviale è un trasudato del plasma arricchito da molecole ad alto peso molecolare, in particolare acido ialuronico, prodotte dai sinoviociti di tipo B, mentre i sinoviociti di tipo A lo

mantengono libero dai detriti; le vie linfatiche sinoviali, in condizioni normali, provvedono all'equilibrio tra sintesi e rimozione del liquido sinoviale, le cui funzioni principali sono di nutrimento della cartilagine e di lubrificazione articolare.

Alla lubrificazione dell'articolazione concorrono due meccanismi: la capacità di trattenere molecole d'acqua in condizioni di scarico e di cederle durante il carico è alla base del meccanismo di lubrificazione idrodinamica, alla quale contribuisce il liquido sinoviale. Quest'ultimo s'interfaccia intimamente con lo strato più superficiale della cartilagine, formando con il materiale di derivazione cartilaginea una sottile pellicola ($< 0,5 \mu\text{m}$), i cui componenti più importanti, per la loro azione lubrificante e protettiva, sono la lubricina e l'acido ialuronico (glicosaminoglicano formato da N-acetilglucosamina e da acido glucuronico). Insieme queste sostanze contribuiscono a lubrificare e stabilizzare l'articolazione durante il movimento, fornendo oltre alla lubrificazione di tipo idrodinamico la lubrificazione per strati molecolari.

MODIFICAZIONI DELLA CARTILAGINE IN RELAZIONE ALL'ETÀ

Nel corso della vita dell'individuo, tutte le componenti della cartilagine subiscono delle modificazioni che ne alterano le proprietà.

La riparazione fisiologica della cartilagine danneggiata avviene nei bambini, ma non negli adulti; ciò accade probabilmente perché il turnover ed il rimodellamento della matrice sono più pronunciati nei bambini; con l'invecchiamento della cartilagine c'è una riduzione della densità cellulare, che limita le possibilità di riparazione: meno cellule e quindi meno probabilità di generare matrice.

La cartilagine di accrescimento è caratterizzata da un'alta densità cellulare; per porre rimedio ad una lesione, la cartilagine di riparazione dovrebbe essere così. La moltiplicazione cellulare è inibita nella cartilagine matura, probabilmente perché le fibre collagene creano delle barriere macromolecolari.

Nella matrice si riscontrano differenze, dipendenti dall'età, relative alla distribuzione ed alla composizione dei vari costituenti: in generale l'acqua è relativamente più abbondante nel feto, le fibre collagene aumentano con l'età e variano i rapporti relativi dei diversi tipi di glicosaminoglicani solforati.

Si ritiene che l'intreccio tridimensionale del collagene funga da supporto per i proteoglicani; a questi ultimi sarebbe prevalentemente dovuta la capacità di opporsi alle sollecitazioni meccaniche. La reversibilità delle deformazioni dovute alla compressione di questo tessuto sembra, infatti, dipendere dalla capacità dei proteoglicani di legarsi all'acqua, e dal fatto che queste molecole, molto espanse ed idratate, sarebbero limitate negli spostamenti dai rapporti con le rete di collagene. Poiché con l'età si riducono percentualmente sia i proteoglicani sia l'acqua, il tessuto può rispondere meno efficacemente alle sollecitazioni meccaniche, ed alcune deformazioni dovute alla compressione possono diventare permanenti.

Nell'età senile si verificano fenomeni regressivi, soprattutto nelle cartilagini di spessore considerevole; essi sono forse legati ai cambiamenti chimici della matrice, che provocano un rallentamento dei processi di diffusione delle sostanze nutritive attraverso la sostanza fondamentale. Invecchiando, la cartilagine perde la sua trasparenza e diventa giallognola ed opaca; ciò è dovuto alla diminuzione dei proteoglicani e ad un aumento delle proteine non collagene.

Due fenomeni degenerativi sono comuni nella senescenza: la calcificazione, associata ai cambiamenti degenerativi delle cellule cartilaginee, e la trasformazione asbestiforme, in cui la matrice è invasa da fibre fittamente stipate, diverse dalle fibre collagene, che conferiscono al tessuto un aspetto lucente, simile a quello dell'asbesto.

LA DEGENERAZIONE CARTILAGINEA

Nei processi di degenerazione cartilaginea si ritrova una proteolisi estesa, causata dalle collagenasi, con la denaturazione delle fibre collagene.

Questi processi iniziano alla superficie e si propagano in profondità, accompagnati da una perdita di aggrecan, biglycan e decorin; ciò porta ad un progressivo assottigliamento ed alla perdita di elasticità e resistenza del tessuto.

Nelle fasi iniziali, a fronte di stimoli di diversa natura che aumentano i processi degradativi, i condrociti mostrano un aumento dei processi di sintesi, attivando geni normalmente inattivi, che portano alla produzione di collagene di tipo I, III e X.

I condrociti si differenziano e acquisiscono un fenotipo ipertrofico, la sintesi di collagene di tipo X, di fosfatasi alcalina e di numerose altre molecole porta alla modificazione della matrice, che diventa calcifica, friabile; si ha così un'alterazione della matrice e quindi delle caratteristiche biomeccaniche della cartilagine.

L'apoptosi è lo stadio finale della differenziazione dei condrociti e si ritrova nei siti maggiormente danneggiati.

Le citochine prodotte dalla membrana sinoviale alterata, anche in basse concentrazioni, sono in grado di aumentare le funzioni cataboliche e di alterare la sintesi di aggrecani, causando un'ulteriore perdita di queste molecole nella matrice. Le molecole di aggrecano residue occupano spazi maggiori e trattengono maggiori quantità di acqua, determinando edema e rammollimento del tessuto cartilagineo, osservabile anche direttamente in artroscopia (I grado di sofferenza della classificazione di *Outerbrige*).

La degradazione cartilaginea prosegue passando attraverso varie fasi: dalla riduzione dello strato superficiale, che è il primo a risentire della deplezione di proteoglicani, si passa a fenomeni di fissurazione ed erosione fino all'esposizione dell'osso subcondrale, con evidenti ripercussioni sul piano sintomatologico e sulla funzionalità articolare.

EPIDEMIOLOGIA DELLE LESIONI CARTILAGINEE

Le lesioni della cartilagine articolare rappresentano un evento molto frequente, in particolare negli anziani e negli sportivi.

La patologia cartilaginea è in aumento; la maggiore diffusione ad ogni età della partecipazione ad attività sportive e l'intensità dei carichi di lavoro a queste connesse hanno fatto crescere il numero dei pazienti interessati, così come le esigenze e le aspettative di una popolazione sempre più attiva a tutte le età.

Lesioni a tutto spessore della cartilagine possono essere secondarie a traumi lavorativi o ad attività sportiva. Ci sono poi anche altri fattori che possono aumentare l'incidenza del danno cartilagineo: l'età, precedenti fratture ed interventi articolari, l'immobilizzazione e alcuni farmaci come gli antinfiammatori non steroidei ed i corticosteroidi.

Il tipo di lesione prevalente sembra variare con l'età: le fratture osteocondrali sono più frequenti durante l'adolescenza, lesioni a tutto spessore si ritrovano di solito nella terza decade, mentre lesioni parziali si riscontrano più nella quarta decade.

Uno studio retrospettivo di 31516 indagini artroscopiche ha mostrato la presenza di lesioni cartilaginee in circa il 60% dei casi, con una media di 2,7 lesioni per paziente; di questi nel 41% si aveva una lesione di III grado, nel 19,2% una lesione di IV grado secondo la classificazione di *Outerbridge*. Per quanto riguarda le lesioni cartilaginee traumatiche sintomatiche e/o asintomatiche, non si conosce ancora esattamente l'incidenza effettiva; ci si riferisce quindi ai dati riportati nel 1980 da *Noyes*, [37] secondo il quale nei pazienti con emartro acuto al ginocchio, conseguente a traumi lavorativi o sportivi, la percentuale di lesioni cartilaginee riscontrate era del 5-10%.

Tutte le articolazioni dell'apparato locomotore possono presentare un difetto condrale; le sedi più comunemente coinvolte sono il ginocchio, la tibiotarsica ed il gomito, per quanto concerne il ginocchio le localizzazioni principali sono il condilo femorale mediale ed il piatto tibiale mediale e laterale, meno frequente è l'interessamento del condilo laterale, della rotula ed a livello trocleare.

Le lesioni cartilaginee possono essere associate ad altre patologie delle strutture componenti l'articolazione o possono presentarsi isolate; quest'ultima è la situazione meno frequente, imputabile generalmente a traumi di lieve entità. Secondo *Zamber*, [55] in base ad uno studio prospettico di 200 casi, lesioni isolate si avrebbero nel 6,5% dei casi, mentre nel 61,5% dei casi sono associate lesioni meniscali o legamentose. *Curl* [9] riporta invece un'incidenza di lesioni condrali non associate a lesioni meniscali o legamentose del 36,6% su 31516 artroscopie. Nella grande maggioranza dei casi si ha invece l'associazione con lesioni legamentose e/o meniscali, che possono conseguire a traumi successivi e indipendenti dal danno cartilagineo, possono trovare spiegazione negli stessi meccanismi traumatici che hanno lesionato la cartilagine o possono causare esse stesse il danno, alterando la stabilità e la funzionalità articolare. Le lesioni condrali acute, raramente isolate, sono più frequentemente associate ad altri danni articolari rispetto a quelle croniche, da overuse. La lesione meniscale instabile, soprattutto nel comparto mediale, si associa spesso a lesioni della cartilagine. La lesione del legamento crociato anteriore si associa ancora di più a lesioni cartilaginee, prevalentemente mediali, indipendentemente dalla concomitante presenza di lesioni meniscali; anche la lesione del legamento crociato posteriore si associa a lesioni condrali, localizzate spesso nel comparto mediale e nella femoro-rotulea. Nel caso di lesione del legamento crociato anteriore, secondo *Murrel* [36] la frequenza del danno condrale aumenta con l'aumentare del tempo trascorso tra il trauma e l'intervento di ricostruzione del legamento; comunque la lesione cartilaginea può ricomparire dopo la ricostruzione del legamento crociato anteriore, e in questo caso non si può determinare se questa derivi dal trauma iniziale o consegua al trauma chirurgico. Anche la correlazione tra lesione condrale e meniscale non è del tutto chiara, in quanto è sì vero che una lesione meniscale non trattata può causare una lesione cartilaginea, ma si è anche visto che la meniscectomia, soprattutto se ampia, può provocare una precoce comparsa di lesioni artrosiche; sono riportati anche casi in cui il danno cartilagineo è avvenuto in seguito a riparazione artroscopica del menisco.

La frequente associazione tra le diverse alterazioni delle strutture articolari, nonché l'analoga sintomatologia, l'assenza di test clinici specifici per studiare lo stato della cartilagine e fare diagnosi, la sensibilità degli esami di imaging non sempre sufficiente, nonostante i recenti progressi grazie alla RMN, fanno sì che sfugga o venga sottostimato il danno cartilagineo, che a volte si palesa all'ortopedico solamente quando, durante l'operazione, si appresta a correggere le patologie associate, senza aver potuto pianificare prima un intervento che affronti anche la lesione cartilaginea.

CLASSIFICAZIONE DELLE LESIONI CARTILAGINEE

Vi sono numerose classificazioni per le lesioni della cartilagine.

Tra le classificazioni quella più utilizzata è quella di *Outerbridge*. Essa permette una valutazione della profondità e del diametro della lesione. Prevede la presenza di quattro gradi a gravità crescente.

- Il grado 1 comprende la cartilagine molle ed edematosa.
- Il grado 2 include difetti non a tutto spessore con fissurazioni della superficie che non raggiungono l'osso subcondrale e il diametro non supera 1,5 cm.
- Il grado 3 comprende lesioni che raggiungono l'osso subcondrale con un diametro superiore a 1,5 cm.
- Infine nel grado 4 vi è l'esposizione dell'osso subcondrale. (Tabella 1)

<ul style="list-style-type: none"> ▪ grado 1: 	<p>la superficie articolare è tumefatta, morbida, edematosa, ricoperta di vescicole;</p> <p>comprende difetti non a tutto spessore, con fissurazioni della</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ grado 2: 	<p>superficie che non raggiungono l'osso subcondrale ed il difetto non supera 1,5 cm;</p> <p>le lesioni raggiungono l'osso subcondrale ed hanno un diametro maggiore di 1,5 cm;</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ grado 3: 	<p>presenza di erosioni della cartilagine a tutto spessore con interessamento dell'osso subcondrale che viene esposto.</p>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ grado 4: 	

Tabella 1: Classificazione di Outerbridge delle lesioni cartilaginee

Nel 1989, *Noyes* [37] ha proposto una classificazione delle lesioni della cartilagine basandosi sull'aspetto artroscopico. In questa classificazione si prende in esame il diametro, la sede la profondità della lesione.

- Il grado 1 comprende le lesioni con rammollimento della cartilagine sollevata o non sollevata.
- Il grado 2 comprende le lesioni che presentano una fissurazione della superficie articolare, distinto in 2°, in cui la fissurazione non supera il 50 % dello spessore della cartilagine e 2B che la supera.
- Il grado 3 viene diviso a sua volta in grado 3A, in cui si ha un'esposizione dell'osso subcondrale mentre 3B comprende i veri e propri difetti osteocondrali.(Figura 2)

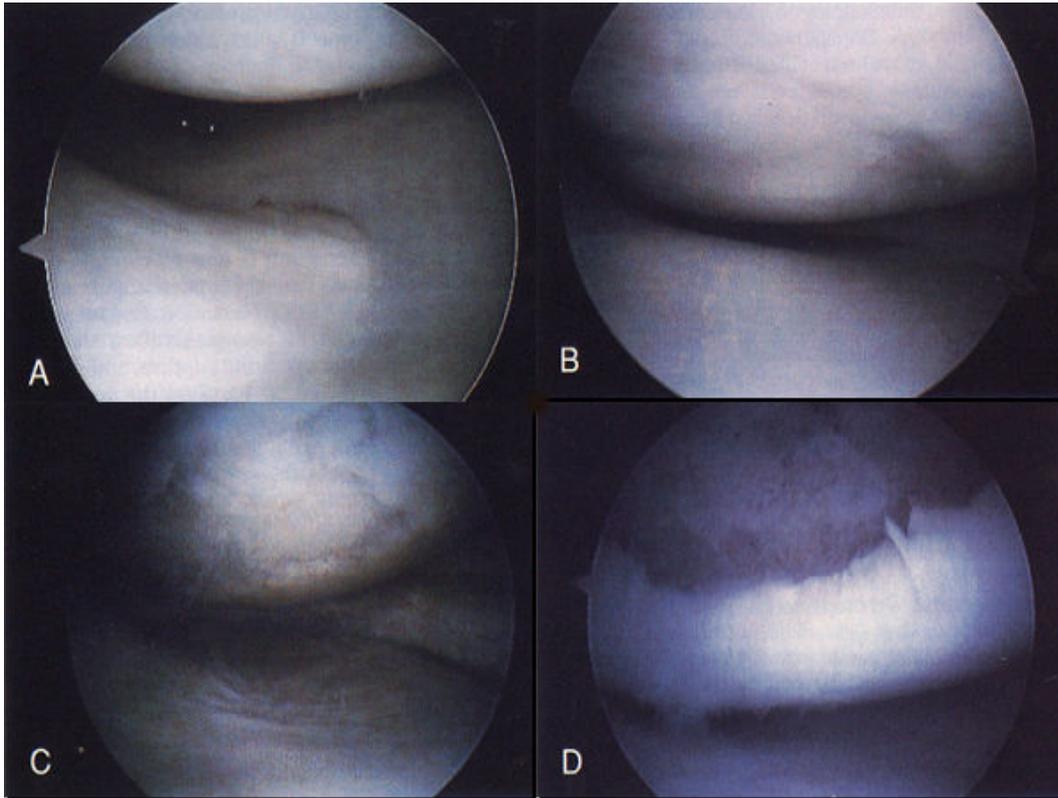


Figura 2: Classificazione artroscopica di Outerbridge delle lesioni cartilaginee: A: Grado 1; B: Grado 2; C: Grado 3; D: Grado 4

CLINICA DELLE LESIONI CARTILAGINEE

Le lesioni osteocondrali non presentano una sintomatologia caratteristica. Il dolore a livello dell'articolazione interessata è solitamente di tipo sordo.

L'origine del sintomo dolore sembra correlato con la perdita di cartilagine della superficie articolare che porta ad un'alterazione della funzione di assorbimento delle sollecitazioni meccaniche. In tale modo l'osso subcondrale viene sottoposto a pressioni elevate con stimolazione dei recettori delle terminazioni nervose a livello periarteriolare. Con il tempo, l'osso può andare incontro a dei fenomeni di tipo degenerativo che si ripercuotono sull'emodinamica del condilo; ciò può dar luogo ad una sensazione di dolore acuto e di fastidi all'articolazione. Parallelamente a ciò, la rottura della cartilagine rilascia enzimi e metaboliti che provocano una sinovite dolorosa ed eventualmente una distensione della capsula articolare.

Il dolore può essere percepito indistintamente sia durante che dopo l'attività fisica ed essere o localizzato o diffuso.

Delle lesioni abbastanza vaste e/o abbastanza numerose, possono limitare i pazienti sia nell'attività sportiva come anche nelle attività della vita quotidiana.

Hubbard [23] ha evidenziato una correlazione tra la sede della lesione condrale ed il tipo di sintomatologia. Lesioni a livello della femoro-rotulea scaturiscono un dolore anteriore e nessun sintomo di instabilità, mentre lesioni della regione posteriore del condilo del femore possono dare instabilità.

Oltre al dolore possono rendersi manifesti dei segni quali il gonfiore dell'articolazione interessata, scrosci, blocchi, instabilità e versamento intrarticolare. Questi segni obiettivi sono tipici delle lesioni meniscali ma si possono presentare anche nelle lesioni della cartilagine articolare; ciò deve essere tenuto in adeguata considerazione.

Terry et. al [49] hanno riscontrato che il versamento intrarticolare era presente nell'81% dei pazienti con lesioni osteocondrali.

All'esame obiettivo il paziente può lamentare un dolore in corrispondenza dell'interlinea articolare. Segni poco specifici possono essere il dolore al condilo femorale interessato oppure un'atrofia della componente muscolare della coscia.

DIAGNOSI DELLE LESIONI CARTILAGINEE

Un paziente con una storia di sintomi quali, dolore all'articolazione del ginocchio, scrosci, blocchi e versamenti, fanno sospettare la presenza di un danno a livello della cartilagine articolare.

La radiologia convenzionale è il primo esame da eseguire nelle lesioni acute e croniche della cartilagine articolare; anche se è incapace di visualizzare direttamente la cartilagine, è sempre attuale e non deve essere trascurata per le preziose informazioni indirette che ci può fornire; inoltre, è una indagine a basso costo, di semplice esecuzione e con bassa esposizione a sorgenti ionizzanti.

Non è assolutamente un'indagine obsoleta, ma il primo approccio nell'iter diagnostico di una lesione cartilaginea.

La tomografia computerizzata (TAC) non consente una diretta visualizzazione della cartilagine se non dopo iniezione di mezzo di contrasto. L'avvento di tecniche non invasive, di più rapida esecuzione e di miglior visualizzazione topografica dell'area indagata ha, da tempo, fatto abbandonare tale metodica diagnostica.

L'avvento della risonanza magnetica nucleare (RMN) , con il suo superiore contrasto nello studio delle parti molli e le capacità di studio multiplanare, è stato risolutivo di molti problemi nell'imaging della cartilagine articolare. Infatti la RMN può fornire, in modo non invasivo, informazioni sia morfologiche che biochimiche sullo stato della cartilagine. Le informazioni morfologiche fornite dalla RMN includono sia le lesioni focali o diffuse della cartilagine che possono anche essere evidenziate da altre tecniche, ma invasive, quali l'artroscopia, che le informazioni riguardanti lo spessore, il volume e la morfologia tridimensionale della cartilagine.

Sia le sequenze pesate in T1 che in T2 sono utili per lo studio di lesioni che interessino la morfologia della superficie cartilaginea, perché la cartilagine ha un'alta intensità di segnale relativamente al liquido articolare nelle immagini in T1-pesate e bassa intensità di segnale, relativamente al liquido sinoviale nelle sequenze in T2-pesate. (Fig 3,4)

Nonostante la RMN abbia sensibilmente migliorato la diagnosi delle lesioni, potrebbe ancora sotto/sopravalutarle a causa della loro sensibilità e specificità. La letteratura riporta dei valori che oscillano tra il 75% e il 93%.

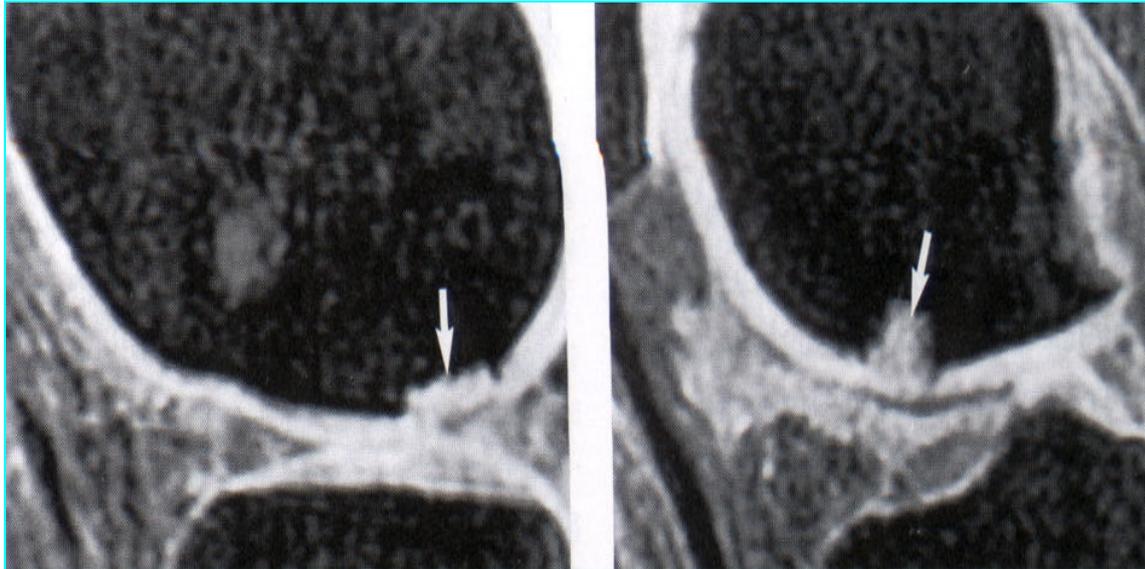


Figura 3: RMN sagittale di lesione cartilaginea del condilo femorale esterno

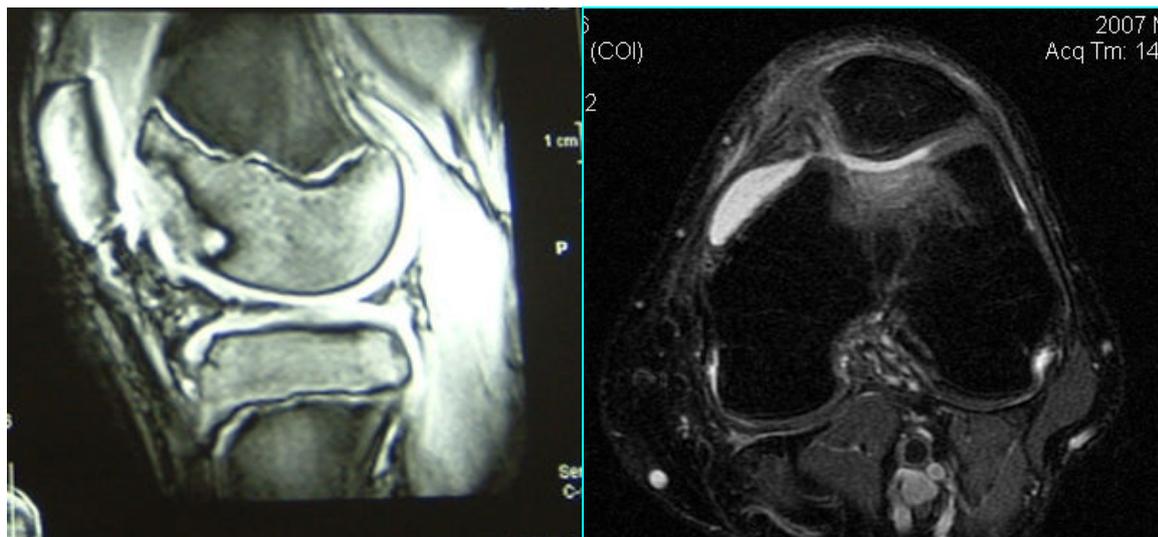


Figura 4: RMN sagittale e assiale di condropatia troclea femorale

MATERIALE E METODO

Durante questi tre anni di dottorato, si sono studiati gli effetti del gel piastrinico nelle lesioni tendinee e nelle condropatie.

Per gel piastrinico si intende un emocomponente risultante dall'attivazione, mediante agenti proaggreganti biologici o farmacologici, di un iperconcentrato piastrinico(P.R.P.) ottenuto dal sangue intero per frazionamento o da piastrinoaferesi.

La sua azione si esplica, attraverso i fattori di crescita, sugli osteoblasti(proliferazione, differenziazione, sintesi della matrice), sulle cellule epiteliali(proliferazione, tessuto di granulazione); i GF esercitano inoltre azione chemiotattica sulle cellule monolito macrofagiche, le quali, una volta giunte nella sede della lesione, liberano i medesimi fattori prolungando così l'attività del gel (feed back positivo) e inducendo il fenomeno dell'angiogenesi.(schema 1)

Le piastrine sono note per il loro importante ruolo nell'emostasi, perché aiutano a prevenire perdite ematiche nei siti di lesioni vasali. Per questo esse aderiscono, si aggregano e formano una superficie coagulante portando alla formazione di trombina e di fibrina; le piastrine, inoltre, rilasciano sostanze che promuovono la riparazione tissutale e che influenzano la reattività di altre cellule ematiche nell'angiogenesi e nell'infiammazione .[2]

La riparazione delle ferite è un processo diretto da una miriade di meccanismi cellulari e molecolari. Molte cellule sono coinvolte nella cicatrizzazione e producono, o sono sensibili, a moltissime molecole (citochine, fattori di crescita, eicosanoidi) che consentono, in condizioni fisiologiche, la cicatrizzazione o addirittura la rigenerazione dei tessuti danneggiati.[25]

Le piastrine sono fondamentali nel processo di cicatrizzazione, dato che questi frammenti citoplasmatici possiedono non solo proprietà emostatiche, ma anche proprietà pro-infiammatorie, regolatorie e rigenerative mediate da interazione con cellule (neutrofili, cellule endoteliali) e da liberazione di fattori di crescita, chemochine e altre molecole regolatorie.[12,47]

ACRONIMO	NOME	CONTENUTI IN	FUNZIONE
PDGF	Platelet derived growth factor	Piastrine, macrofagi, matrice ossea, cellule epiteliali, cellule endoteliali, cellule muscolari lisce	Mitogenesi, angiogenesi, regolazione della funzione di altre cellule e fattori di crescita (stimolazione dei fibroblasti ed osteoblasti, induzione della differenziazione cellulare, catalizzazione degli effetti di altri fattori di crescita su altre cellule- macrofagi).
TGF- β	Transforming growth factor- β	Piastrine, macrofagi, osteoblasti, matrice ossea attivata, condrociti immunitari, linfociti T	stimolazione dei fibroblasti e dei preosteoblasti, chemiotassi, inibizione di cellule epiteliali ed endoepiteliali, inibizione degli osteoclasti e quindi del riassorbimento osseo.
IFG- I II	Insulin- like growth factor	Plasma, cellule epiteliali ed endoteliali, fibroblasti, cellule muscolari lisce, osteoblasti, matrice ossea.	Incremento del numero degli osteoblasti, stimolazione della deposizione di osso, azione sui precursori degli osteoblasti.
VEGF	Vascular endothelial growth factor	basofili	Angiogenesi, osteogenesi, chemiotassi dei monociti.
HGF	Epatocyte growth factor	Epatociti, cellule endoteliali	Induzione proliferazione cellulare, angiogenesi
EGF	Epidermal growth factor	Piastrine, macrofagi, cellule epiteliali, eosinofili	Stimolazione di cellule epiteliali e mesenchimali.
b FGF	Fibroblast growth factor	Macrofagi, cellule endoteliali, osteoblasti, condrociti maturi ed immaturi, matrice ossea	Angiogenesi, stimolazione e proliferazione delle cellule.

Schema 1: funzione e cellule bersaglio dei Growth Factors

Come per tutti gli emocomponenti prodotti, sono stati eseguiti gli esami di legge obbligatori per la validazione. Sono stati inoltre esclusi pazienti con severa piastrinopenia o pazienti che avessero subito, nei tre giorni precedenti, trattamenti con agenti antiaggreganti, il cui uso potrebbe protrarre i tempi di attivazione del concentrato piastrinico.

Il trattamento consisteva nel prelievo di circa 150-400 cc sangue venoso, prelevato dal paziente stesso in prima giornata presso il centro di ematologia del Rizzoli di Bologna, preparato, centrifugato e concentrato con la possibilità di avere dopo circa 4 ore di trattamento dalle 3 alle 4 provette di P.R.P.(circa 40 gr).

La preparazione del sangue prevedeva una prima centrifugazione in centrifuga refrigerata a 20 gradi C, ad una velocità di 1800 rpm per 15 minuti: la bassa velocità evitava l'impaccamento del *buffy coat* sopra le emazie e le piastrine rimanevano sospese nella quota plasmatica. Il plasma, separato così dai globuli rossi e raccolto nella sacca satellite, veniva sottoposto ad una seconda centrifugazione a 3500 rpm per 10 minuti, al termine della quale si otteneva un ulteriore frazionamento: sul fondo della sacca vi erano depositate le piastrine (Platelet rich plasma) mentre il sopranatante era costituito da plasma povero di piastrine(P.P.P.).

La prima infiltrazione avveniva nella stessa giornata, nella maggior parte dei casi sotto controllo ecografico e dopo aver attivato il preparato piastrinico con circa 5 ml di calcio gluconato al 10%.

I Pazienti venivano valutati al time "0 " attraverso schede di valutazione soggettiva e oggettiva (SF36, IKDC soggettivo ed oggettivo, EQ VAS, soddisfazione generale) e immagini ecografiche o immagini di risonanza magnetica nucleare; il trattamento prevedeva 3 infiltrazioni di P.R.P. distanziate (dopo 2 e 3 settimane) dalla prima e il paziente veniva rivalutato con le medesime schede e con rivalutazione ecografica alla fine del trattamento e dopo 6 mesi dal termine della terapia.(Foto 1-2)



Foto 1: valutazione ecografica della lesione

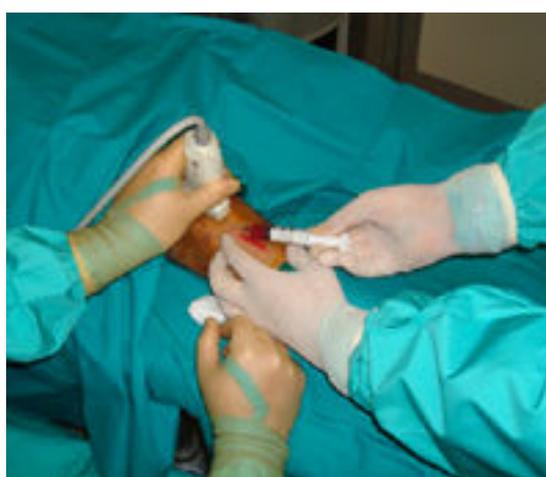


Foto2: Infiltrazione di P.R.P. ecoguidata

Per quanto concerneva le condropatie, sono stati valutati 40 pazienti con condropatie di II-III° del ginocchio, con età media di 47 anni (min 18-max 52 anni); 28 pazienti di sesso maschile e restanti 12 di sesso femminile; in sei casi le lesioni erano bilaterali.

Per quanto riguardava le lesioni tendinee sono stati valutati due gruppi; nel primo gruppo 12 pazienti affetti da tendinopatia dell'achille (8 di sesso maschile e 4 pazienti di sesso femminile), con età media 44,5 anni (min 32-max 58 anni), in un caso la lesione era bilaterale; tutti i pazienti in considerazione erano sportivi a livello agonistico.

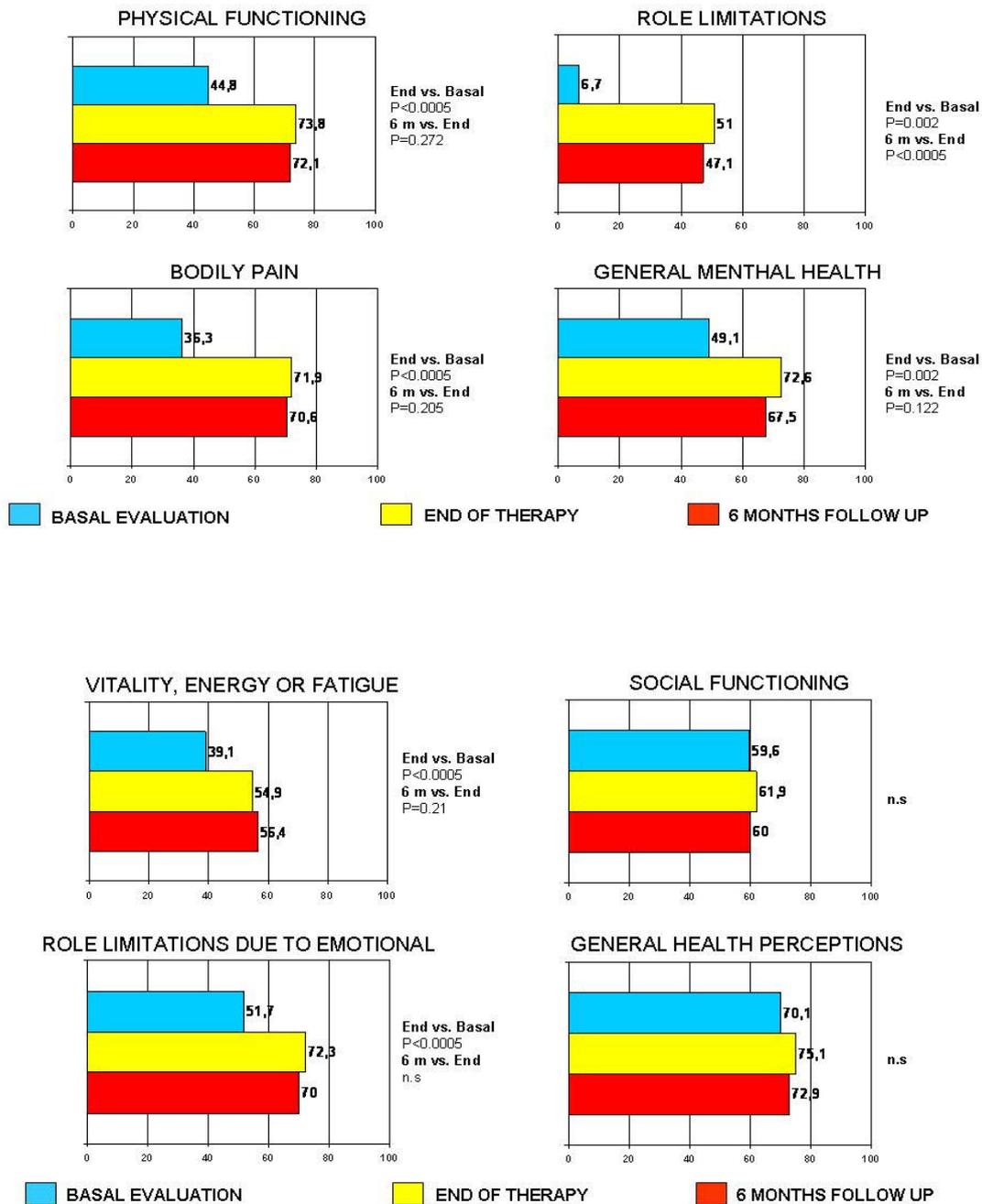
Il secondo gruppo invece comprendeva 10 pazienti affetti da tendinopatia del rotuleo (8 pazienti di sesso maschile e 2 pazienti di sesso femminile), con età media 23,2 anni (min 18-max 37 anni) e in 5 casi le lesioni erano bilaterali; anche in questo gruppo i pazienti erano tutti sportivi a livello agonistico.

RISULTATI

Nel gruppo di pazienti trattati per condropatia i risultati sono stati statisticamente significativi nella scheda SF36 con valore di partenza 44,4, migliorato a fine trattamento fino 74,5 e mantenutosi a 6 mesi dal trattamento fino 72,1.

CARTILAGE STUDY: CLINICAL RESULTS

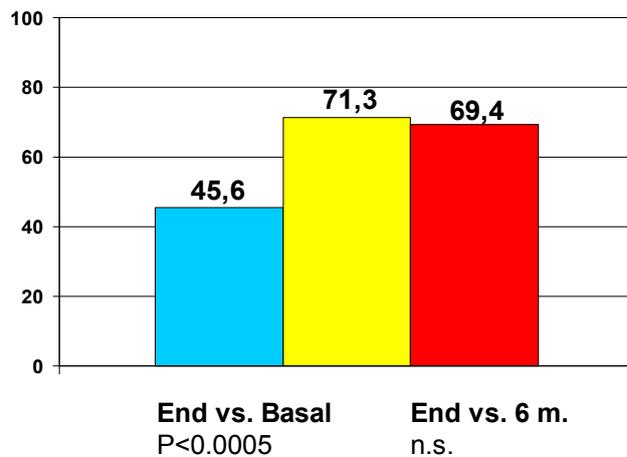
SF 36



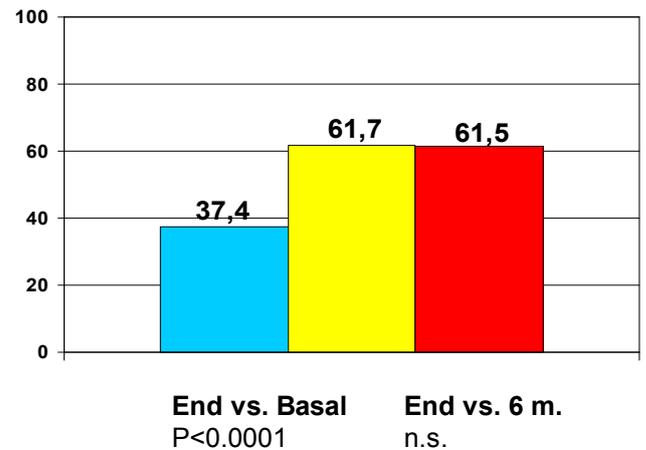
Anche il valore soggettivo di miglioramento generale (Visual Analogue Scale) ha mostrato valori statisticamente significativi ($p < 0,0005$) tra inizio trattamento (45,6) e fine trattamento (71,3), con valore lievemente minore a 6 mesi dalla fine del trattamento (69,4) anche se non statisticamente significativo tra fine trattamento e rivalutazione a 6 mesi ; risultati simili si sono ottenuti per IKDC soggettivo con valore di partenza 37,4, migliorato in maniera significativa a fine trattamento 61,7 ($p < 0,0001$), mantenutosi a 6 mesi a 61,5 (n.s.);

CARTILAGE STUDY: CLINICAL RESULTS

EQ VAS



IKDC SUBJECTIVE EVALUATION



■ BASAL EVALUATION

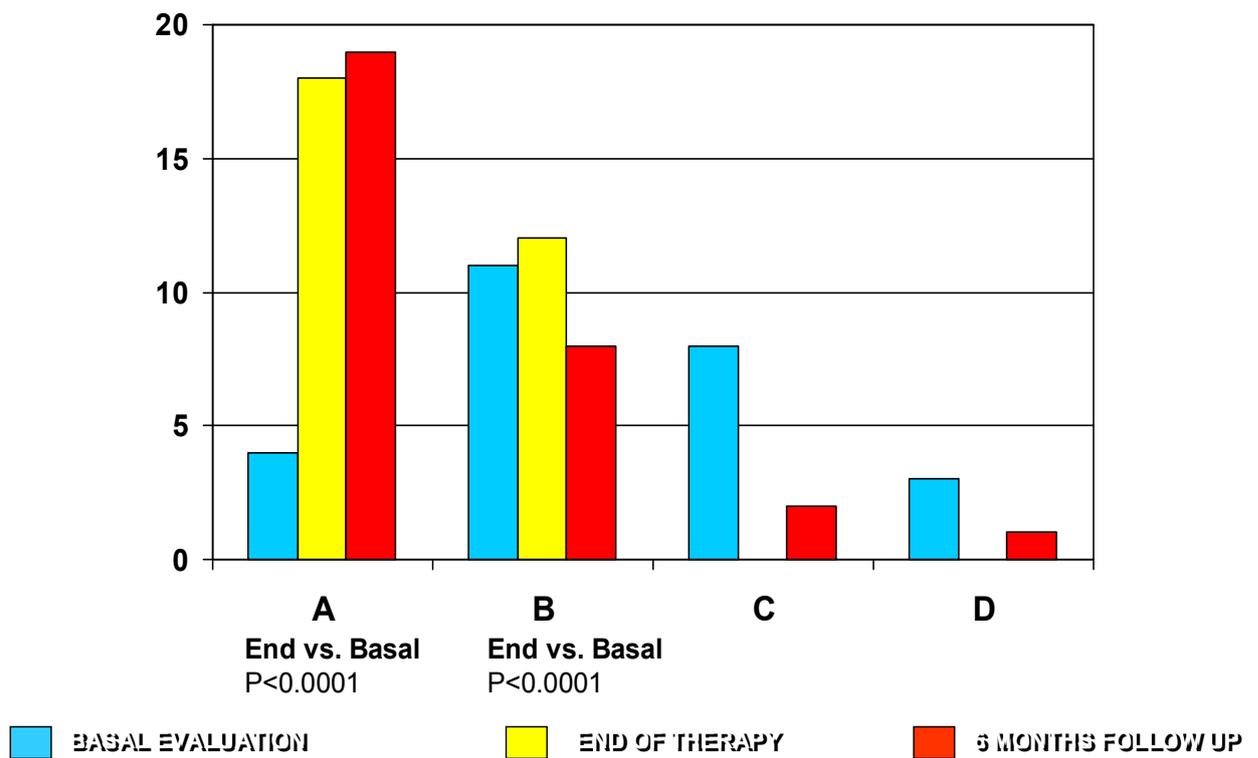
■ END OF THERAPY

■ 6 MONTHS FOLLOW UP

IKDC oggettivo ha mostrato risultati eccellenti e buoni (classe A-B) in maniera statisticamente significativa dopo fine trattamento e a 6 mesi dal trattamento rispetto valori basali.

CARTILAGE STUDY: CLINICAL RESULTS

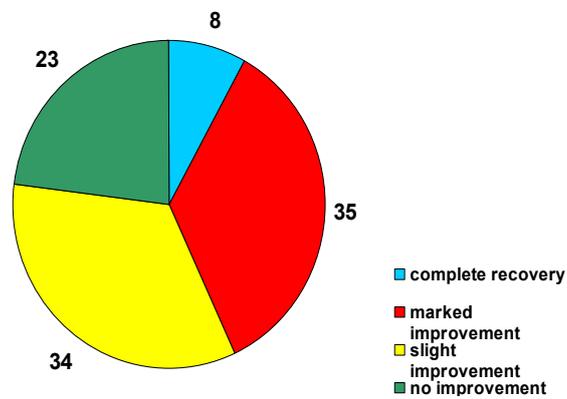
IKDC OBJECTIVE EVALUATION



Anche la valutazione soggettiva del miglioramento globale ha confermato alla fine del trattamento un valore statisticamente significativo attestatosi al 77% rispetto a prima del trattamento.

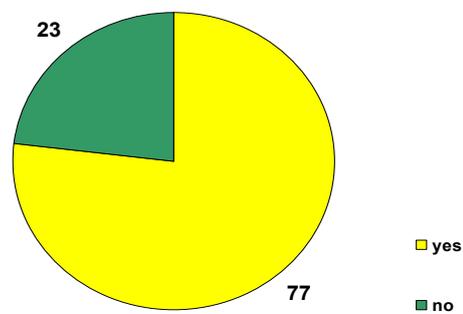
CARTILAGE STUDY: CLINICAL RESULTS

FUNCTIONAL RECOVERY



CARTILAGE STUDY: CLINICAL RESULTS

PATIENT SATISFACTION

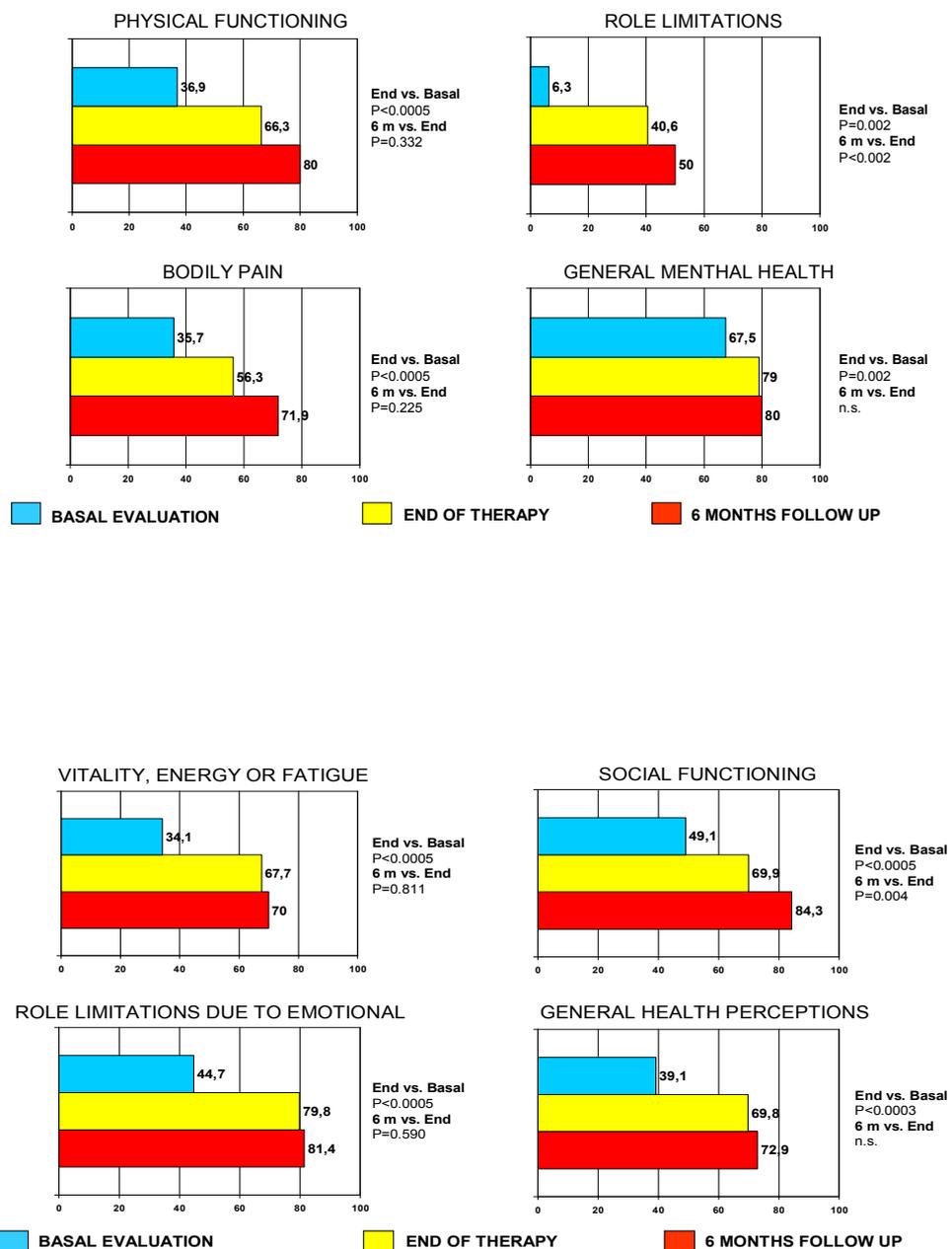


77% OF IMPROVEMENT P<0,0005

Nel gruppo delle tendinopatie i risultati sono molto buoni sia per le lesioni del tendine d'achille e quelle del t. rotuleo; infatti nel gruppo del t. achille il valore medio SF 36 è stato 37,5 prima del trattamento, con valore finale 56,3 (fine trattamento), migliorato a 6 mesi di distanza fino a 71,9 (statisticamente significativo).

ACHILLES TENDON: CLINICAL RESULTS

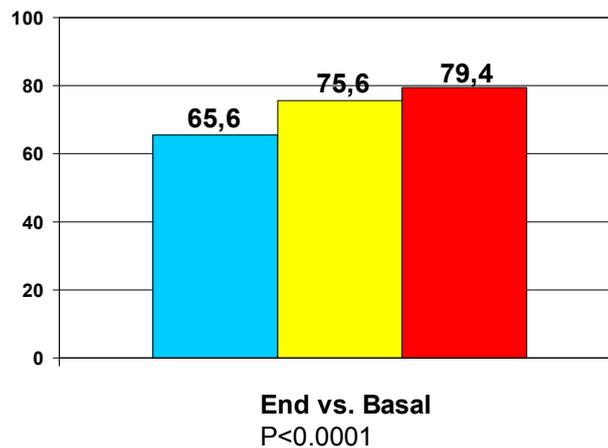
SF 36



Anche il valore soggettivo del VAS ha mostrato valori statisticamente significativi ($p < 0,0001$) tra inizio trattamento (65,6) e fine trattamento (75,6), con valore maggiore a 6 mesi dalla fine del trattamento (79,4)

ACHILLES TENDON: CLINICAL RESULTS

EQ VAS



■ BASAL EVALUATION

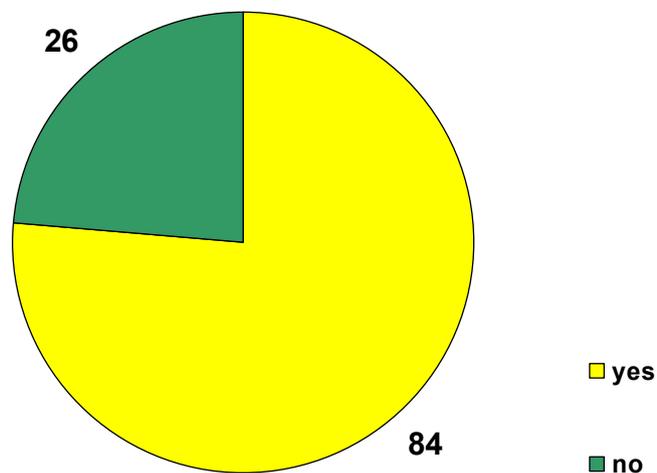
■ END OF THERAPY

■ 6 MONTHS FOLLOW UP

Nel complesso 84% dei pazienti ha avuto un miglioramento, rispetto ad un 26% dei pazienti che riferisce di non essere migliorato significativamente.

ACHILLES TENDON: CLINICAL RESULTS

PATIENT SATISFACTION

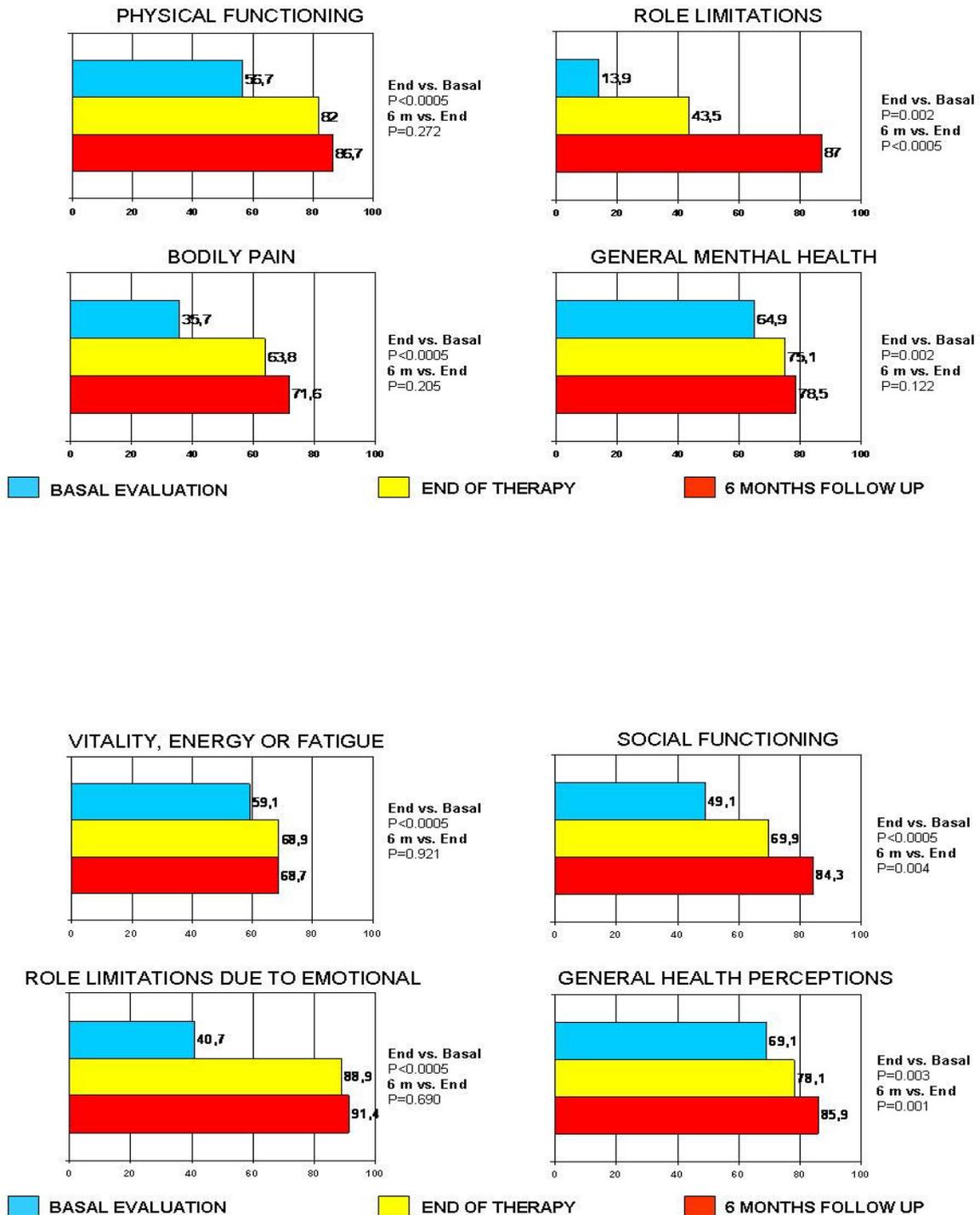


84% OF IMPROVEMENT $P < 0,0005$

In ultimo i pazienti affetti da lesioni del tendine rotuleo hanno mostrato miglioramento nettamente significativo tra pre e fine trattamento con valore medio SF 36 prima del trattamento 48,65, migliorato statisticamente ($p < 0,0005$) alla fine del trattamento (71,27) ed ulteriormente migliorato a 6 mesi di distanza fino ad un valore di 81,76 (statisticamente significativo)

PATELLAR TENDON STUDY: CLINICAL RESULTS

SF 36

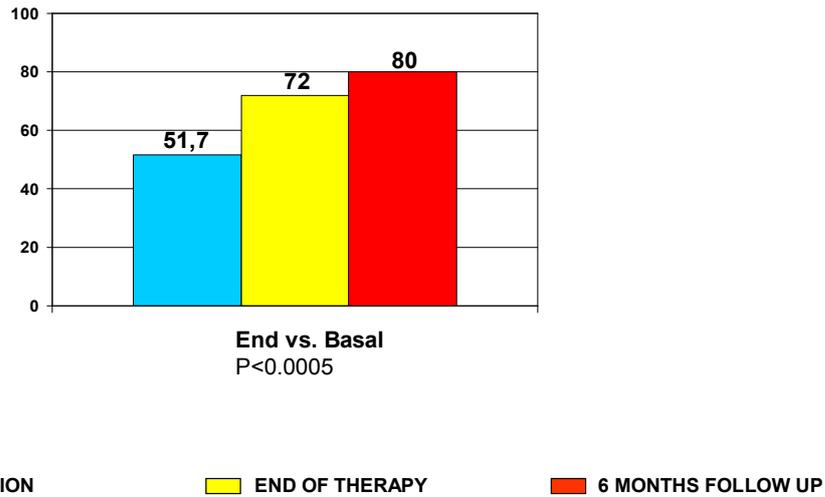


Anche il valore EQ VAS ha mostrato valori statisticamente significativi ($p < 0,0005$) tra inizio trattamento (51,7) e fine trattamento (72), con trend in miglioramento a 6 mesi dalla fine del

trattamento (80) ; nel complesso 89% dei pazienti ha avuto un miglioramento, rispetto ad un 11% dei pazienti che riferisce di non essere migliorato significativamente.

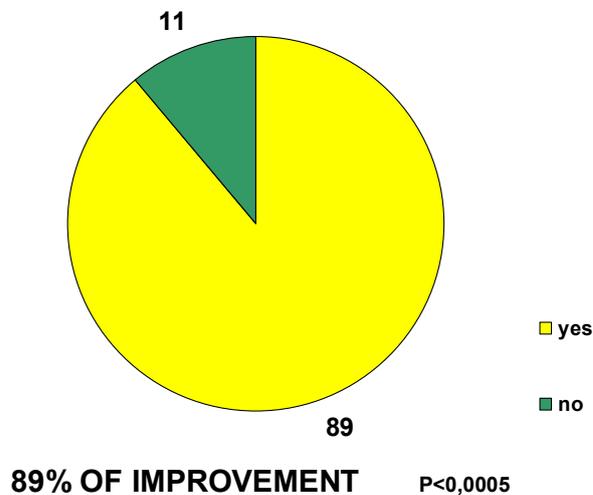
PATELLAR TENDON: CLINICAL RESULTS

EQ VAS



PATELLAR TENDON: CLINICAL RESULTS

PATIENT SATISFACTION



DISCUSSIONE

I condrociti, così come i tenociti sono soggetti a numerose influenze extracellulari che regolano la biosintesi e l'attività catabolica.

Un bilanciamento di questi fattori e' richiesto per la normale funzione di questi tessuti.

Al contrario una alterazione e modifica di questi fattori, può portare ad un deleterio cambiamento dell'espressione genica, alterando la matrice extracellulare, favorendo così la degenerazione del tessuti e accelerando i processi di condropatia e alterazione tendinea. I Growth factors, contenuti nelle piastrine in diversa concentrazione, sono un diverso gruppo di polipeptidi che hanno un ruolo fondamentale nello sviluppo e nella guarigione dei tessuti, stimolando tutte le cellule, condrociti e tenociti compresi.[27]

E' stato infatti scoperto che le piastrine hanno un ruolo di fondamentale importanza nella riparazione tissutale in quanto hanno dimostrato di avere proprietà rigenerative. In seguito ad una lesione tissutale, le piastrine vengono esposte a diretto contatto con il collagene, con le membrane basali dei capillari e con le microfibrille subendoteliali. L'interazione causa aggregazione tra le piastrine e cambiamento della loro forma: questo processo è chiamato attivazione.[5]

Durante l'attivazione, gli α granuli piastrinici si fondono con la membrana piastrinica rilasciando all'esterno le proteine in essi contenute, tra cui i fattori di crescita più importanti, di cui abbiamo ampiamente discusso(PDGF, TGF β e IGF, EGF, VEGF e HGF, FGF)

Il P.R.P. (Platelet Rich Plasma) è un concentrato autologo di piastrine in un piccolo volume di plasma e, come tale, è un concentrato dei fattori di crescita piastrinici, attivamente secreti dalle piastrine stesse durante il processo di riparazione tissutale.

Frisbee [17] ha pubblicato un lavoro nel quale dimostrava come il concentrato piastrinico iniettato nelle articolazioni di animali(cavalli) affetti da osteoartrite, riuscisse a migliorare notevolmente la funzione articolare, riducendo l'iperplasia sinoviale e riducendo il quadro di artrosi, confermando

sperimentalmente che il liquido sinoviale dei cavalli trattati con P.R.P. era ricco di recettori antagonisti interleuchina 1 e vi era una differente concentrazione di citochine.

Diversi studi su animale hanno inoltre messo in evidenza come il trattamento con P.R.P. nelle tendinopatie permettesse un aumento della produzione di collagene, un aumento dell'attività mitogenica dei tenociti, promuovendo inoltre la sintesi di fattori angiogenetici durante il processo di guarigione.[38,54]

Fu nei primi anni '90 che si diffuse la colla di fibrina come biomateriale con proprietà emostatiche e anticoagulanti, ma solo anni dopo furono aggiunte le piastrine [2]; queste preparazioni furono chiamate "gel piastrinico" e vennero considerate validi sostituti della colla di fibrina, miscela di due componenti nella quale fibrinogeno concentrato, fattore XIII(fattore stabilizzante la fibrina) e fibronectina sono aggiunte a trombina, a calcio clorido e a un inibente della fibrinolisi per formare un coagulo piastrinico. L'uso del concentrato piastrinico nella chirurgia orale e maxillo-facciale fu introdotto da Whitman che nel 1997 [53] propose di preparare il plasma ricco di piastrine autologo da 450 ml di sangue intero addizionato con citrato-fosfato-destrosio come anticoagulante, utilizzando un sistema di piastrinoferesi e autotrasfusione.

Dal 2000 in avanti gli studi sul P.R.P e le applicazioni dello stesso nelle diverse patologie e branche della medicina e della chirurgia. si sono ampiamente diffusa in Europa e in America.[33,44,46,47,51]

I risultati ottenuti dal nostro studio, clinici ed ecografici, hanno effettivamente dimostrato efficacia del trattamento sia per le lesioni cartilaginee che per tendinopatie, e ci spingono ad andare avanti in questo campo, aumentando il numero complessivo dei pazienti da trattare, randomizzando in doppio cieco i prossimi studi ed aumentando il follow up.

Sicuramente, oltre le classiche metodiche fisioterapiche, mediche e chirurgiche(fisiochinesiterapia, trattamenti rieducativi, trattamenti farmacologici, trattamenti chirurgici) finora attuate nel affrontare le suddette patologie, l'impiego del concentrato piastrinico è un'arma aggiuntiva a nostra disposizione, che può essere usata da sola o in associazione alle classiche terapie tradizionali.

BIBLIOGRAFIA

1. Almekinders L, Temple J: Etiology, diagnosis and treatment of tendonitis: an analysis of the literature. *Med Sci Sport Exerc.* 1998;30(8):1183-90.
2. Anitua E, Andia I, Ardanza B, et al: Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004 Jan;91(1):4-15.
3. Anitua E, Andía I, Sanchez M, et al. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res.* 2005 Mar;23(2):281-6.
4. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, et al. Autologous fibrin matrices: a potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities. *J Biomed Mater Res A.* 2006 May;77(2):285-93.
5. Aspenberg P, Virchenko O. Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Orthop Scand.* 2004 Feb;75(1):93-9.
6. Bahr R, Fossan B, Loken S, et al: Surgical Treatment Compared with Eccentric Training for Patellar Tendinopathy (Jumper's Knee). A randomized, controlled Trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Aug;88(8):1689-98.
7. Basset A.: Current concepts of bone formation. *J Bone Joint Surg.* 44 A: 1217, 1962.
8. Bosnakovski D, Mizuno M, Kim G, Takagi S, Okumura M, Fujinaga T. Chondrogenic differentiation of bovine bone marrow mesenchymal stem cells (MSCs) in different hydrogels: influence of collagen type II extracellular matrix on MSC chondrogenesis. *Biotechnol Bioeng.* 2006 Apr 20;93(6):1152-63.
9. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy.* 1997 Aug;13(4):456-60

10. Cook JL, Khan KM, Harcourt PR, et al: A cross sectional study of 100 athletes with jumper's knee managed conservatively and surgically. *Br J Sports Med.* 1997;31:332-36.
11. Cook, JL, Kiss ZS, Khan KM, et al: anthropometry, physical performance, and ultrasound patellar tendon abnormality in elite junior basketball players: a cross sectional study. *Br J Sports Med.* 2004;38:206-9.
12. Costa MA, Wu C, Pham BV, et al. Tissue engineering of flexor tendons: optimization of tenocyte proliferation using growth factor supplementation. *Tissue Eng.* 2006 Jul;12(7):1937-43.
13. De Mos M, Van der Windt AE, Jahr H, et al: Can platelet-rich plasma enhance tendon repair. A cell culture study. *Am J Sports Med.* 2008 Jun;36(6):1171-8.
14. Dolgo-Saburoff B.: Ueber Ursprung und Insertion der Skelettmuskeln, *Anat. Anz.*, 68, 80, 1929.
15. Ferretti A., Ippolito E., Mariani P., Puddu G.: Jumper's knee. *Am J Sport's Med.* 11(2): 58-62,1983.
16. Fredberg U, Bolvig L: Jumper's knee. Review of the literature. *Scand J Med Sci Sports.* 1999;9:66-73.
17. Frisbie DD, Kawcak CE, Werpy NM, Park RD, McIlwraith CW. Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res.* 2007 Mar;68(3):290-6.
18. Gisslen K, Alfredson H: Neurovascularization and pain in jumper's knee: a prospective clinical and sonographic study in elite junior volleyball players. *Br J Sports Med.* 2005;39:423-428.
19. Grimaud E, Heymann D, Rédini F. Recent advances in TGF-beta effects on chondrocyte metabolism. Potential therapeutic roles of TGF-beta in cartilage disorders. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002 Jun;13(3):241-57.

20. Hering TM. Regulation of chondrocyte gene expression. *Front Biosci.* 1999 Oct 15;4:D743-61.
21. Hickey DG, Frenkel SR, Di Cesare PE. Clinical applications of growth factors for articular cartilage repair. *Am J Orthop.* 2003 Feb;32(2):70-6
22. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee: American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum.* 1995;38(11):1541-
23. Hubbard MJ. Arthroscopic surgery for chondral flaps in the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 1987 Nov;69(5):794-6
24. Hume PA, Reid D, Edwards T. Epicondylar injury in sport: epidemiology, type, mechanisms, assessment, management and prevention : *Sports Med.* 2006;36(2):151-70
25. James SL, Ali K, Pocock C et al. Ultrasound guided dry needling and autologous blood injection for patellar tendinosis. *Brit J Sport Med* 2007;41:518-521.
26. Josza LG, Kannus P: Human tendons. *Anatomy, Physiology, and Pathology.* Human Kinetics Books. 1997;178-184.
27. Karlsson J, Lundin O, Lossing IW, et al: Partial rupture of the patellar ligament. Results after operative treatment. *Am J Sport Med.* 1991;19:403-408.
28. Kashiwagi K, Mochizuki Y, Yasunaga Y, et al. Effects of transforming growth factor-beta 1 on the early stages of healing of the Achilles tendon in a rat model. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2004;38(4):193-7.
29. Katsura T, Tohyama H, Kondo E, et al. Effects of administration of transforming growth factor (TGF)-beta1 and anti-TGF-beta1 antibody on the mechanical properties of the stress-shielded patellar tendon. *J Biomech.* 2006;39(14):2566-72.

30. Kettunen JA, Kvist M, Alanen E, et al: Long Term Prognosis for Jumper's Knee in Male Athletes. A Prospective Follow-up Study. *Am J Sport Med.* 2002;30(5):689-92.
31. Lian OB, Engebretsen L, Bahr R. Prevalence of jumper's knee among elite athletes from different sports: a cross-sectional study. *Am J Sport Med.* 2005;33:561-7.
32. Lian O, Refsnes PE, Engebretsen L, et al: Performance characteristics of volleyball players with patellar tendinopathy. *Am J Sport Med.* 2003;31(3):408-413.
33. Mishra A, Pavelko T: Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sport Med.* 2006;34(11):1774-78.
34. Molloy T, Wang Y, Murrell G. The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med.* 2003;33(5):381-94.
35. Morales TI. Transforming growth factor-beta and insulin-like growth factor-1 restore proteoglycan metabolism of bovine articular cartilage after depletion by retinoic acid. *Arch Biochem Biophys.* 1994 Nov 15;315(1):190-8.
36. Murrell GA, Doland MM, Jang D, Szabo C, Warren RF, Hannafin JA. Nitric oxide: an important articular free radical. *J Bone Joint Surg Am.* 1996 Feb;78(2):265-74.
37. Noyes FR, Stabler CL. A system for grading articular cartilage lesions at arthroscopy. *Am J Sports Med.* 1989 Jul-Aug;17(4):505-13. Review
38. Papacrhistou G, Anagnostou S, Katsorhis T, et al. The effect of intra-articular hydrocortisone injections on the articular cartilage of rabbits *Acta Orthop Scand Suppl* 1997; 275:132-4
39. Perugia L., Postacchini F. , Ippolito E. : I tendini, Masson Italia, Milano, 1981
40. Pujol JP, Chadjichristos C, Legendre F, Bauge C, Beauchef G, Andriamanalijaona R, Galera P, Boumediene K. Interleukin-1 and transforming growth factor-beta 1 as crucial factors in osteoarthritic cartilage metabolism. [Connect Tissue Res.](#) 2008;49(3):293-7.

41. Purdam CR, Jonsson P, Alfredson H, et al: A pilot study of the eccentric decline squat in the management of painful chronic patellar tendinopathy. *Br J Sports Med.* 2004;38:395-7.
42. Raatikainen T, Karpakka J, Puranen J, et al: Operative treatment of partial rupture of the patellar ligament. A study of 138 cases. *Int J Sports Med.* 1994;15:46-9.
43. Richards PJ, Braid JC, Carmont MR, Maffulli N. Achilles tendon ossification: pathology, imaging and aetiology. *Disabil Rehabil.* 2008;30(20-22):1651-65. Review.
44. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, et al: Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med.* 2007 Feb;35(2):245-51.
45. Sanchez A, Sheridan P, Kupp L: Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003 Jan-Feb;18(1):93-103.
46. Schnabel LV, Mohammed HO, Miller BJ, et al: Platelet rich plasma (PRP) enhances anabolic gene expression patterns in flexor digitorum superficialis tendons. *J Orthop Res.* 2007 Feb;25(2):230-40.
47. Schmidt MB, Chen EH, Lynch SE. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006 May;14(5):403-12
48. Stanish WD, Curwin S, Rubinovich M: Tendinitis: The analysis and treatment for running. *Clin Sports Med.* 1985;4:593-609.
49. Terry GC, Flandry F, Van Manen JW, Norwood LA. Isolated chondral fractures of the knee. *Clin Orthop Relat Res.* 1988 Sep;(234):170-7
50. Tipton CM, Matthes RD, Maynard JA, Carey RA The influence of physical activity on ligaments and tendons. *Med Sci Sports.* 1975 Fall;7(3):165-75. Review.

51. Virchenko O, Aspenberg P. How can one platelet injection after tendon injury lead to a stronger tendon after 4 weeks? Interplay between early regeneration and mechanical stimulation. *Acta Orthop*. 2006 Oct;77(5):806-12.
52. Young MA, Cook JL, Purdam CR, et al: Eccentric decline squat protocol offers superior results at 12 months compared with traditional eccentric protocol for patellar tendinopathy in volleyball players. *Br J Sports Med*. 2005 Feb;39(2):102-5.
53. Whitman DH, Berry RL, Green DM Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997 Nov;55(11):1294-9.
54. Wu W, Chen F, Liu Y, Ma Q, Mao T. Autologous injectable tissue-engineered cartilage by using platelet-rich plasma: experimental study in a rabbit model. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Oct;65(10):1951-7
55. Zamber RW, Teitz CC, McGuire DA, Frost JD, Hermanson BK. Articular cartilage lesions of the knee. *Arthroscopy*. 1989;5(4):258-68.