



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

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

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A 2014/2015

Campus Universitario di Savona

Trattamento del Low Back Pain (LBP) cronico in presenza di modic change

Candidato:

Sara Cardillo

Relatore:

Mauro Monesi

INDICE.....	2
ABSTRACT.....	3
1 INTRODUZIONE.....	5
2 MATERIALI E METODI.....	6
2.1 STRATEGIE DI RICERCA PER L'IDENTIFICAZIONE DEGLI STUDI.....	6
3 RISULTATI.....	7
3.1 RISULTATI DELLA RICERCA.....	7
3.2 FLOW CHART SELEZIONE ARTICOLI.....	7
3.3 RISULTATI-ANALISI DEGLI ARTICOLI INCLUSI.....	8
4 DISCUSSIONE E CONCLUSIONE.....	20
5 BIBLIOGRAFIA.....	28

ABSTRACT

• INTRODUZIONE

La lombalgia (LBP) rappresenta un importante problema del mondo occidentale di cui non si conosce ancora una chiara eziopatogenesi. Infatti, nell'85% dei casi, viene classificata come LBP aspecifico. Recenti studi su vari tipi di trattamento hanno dimostrato solo piccoli o inesistenti miglioramenti in pazienti con lombalgia aspecifica. Recentemente, l'attenzione si è spostata su un sottogruppo particolare di lombalgia, quelli con Modic Change (MC), descritti come il primo *step* del processo di degenerazione discale. Ad oggi, esistono diverse teorie sulla loro natura eziopatogenica e sul possibile impatto sugli *outcome* clinici utilizzati nei trattamenti di LBP con MC.

• OBIETTIVO

L'obiettivo di questo studio è quello di revisionare la letteratura al fine di individuare quali trattamenti (fisioterapici e non) siano efficaci in presenza di modic change in quadri di LBP.

• MATERIALI E METODI

La ricerca degli articoli è stata effettuata sul database Pubmed con la seguente stringa: "Modic change" or "vertebral endplate" or "vesc" or "vertebral endplate signal change" or "high intensity zone") and (lumbar spine [MeSH Terms] or low back pain [MeSH Terms]) and (therapy or treatment or surgery or injection or antibiotics or exercise or manual)". Inoltre è stata consultata Cochrane Library utilizzando le seguenti parole chiave: "Modic Change", "vertebral endplate signal change", "end plate lesion".

Sono stati inclusi RCT e review che studiassero in modo specifico il trattamento dei MC e ne valutassero l'efficacia secondo outcome clinici.

• RISULTATI E DISCUSSIONE

Lo studio ha analizzato 16 articoli a partire da 211 *papers* trovati inizialmente. Gli studi analizzano diverse tipologie di trattamento: stabilizzazione/fusione chirurgica (7 articoli), discectomia (2 articoli), esercizio terapeutico (1 articolo), riposo (1 articolo), somministrazione di antibiotici (1 articolo), somministrazione di bifosfonati (3 articoli).

Dall'analisi svolta, la stabilizzazione dinamica posteriore potrebbe prevenire l'instabilità segmentale e favorire la fusione vertebrale. Il fallimento della fusione chirurgica risulta associato a MC tipo 1 con associato LBP⁸. Infatti, poiché la semplice discectomia libera l'algia radicolare, l'iPLIF dovrebbe essere indicato in pazienti con maggior LBP.

Dopo discectomia lombare, la maggior parte dei pazienti sviluppa MC in particolare di tipo 2 a livello del sito operato per un accelerato processo di genesi di tessuto adiposo subcondrale nel disco operato.

Nel trattamento con bifosfonati, si potrebbero ridurre gli effetti del *turnover* osseo sopprimendo l'attività osteoclastica e inducendo diretti effetti antinfiammatori.

Non sono stati trovati risultati clinici significativi rispetto al trattamento intravenoso con glucosammine (GS) che, dalle ipotesi degli autori, avrebbero potuto facilitare la conversione del MC tipo I al tipo II o III, prevenire il cambiamento di MC di tipo II o III verso uno stato infiammatorio di tipo I e ridurre la sezione del MC.

Tuttavia, i risultati dello studio pilota di Cecchetti et al.¹¹ (ancora in fase di pubblicazione) sono incoraggianti³⁰ riguardo l'uso del pamidronato nel trattamento dei MC tipo I.

Nello studio pilota di Albert et al.², a supporto della teoria batterica-infettiva dei MC, il trattamento antibiotico appare efficace in pazienti con LBP e MC tipo 1.

Il trattamento con iniezione intradiscale di corticosteroidi nello studio di Fayal et al.¹⁴ è più efficace nei casi in cui è presente uno stato infiammatorio e quindi, in pazienti con MC di grado I e I-2 piuttosto che Modic II.

Ad oggi, non è ancora chiaro quale importanza clinica abbiano i MC per guidare o prescrivere il "giusto" trattamento in soggetti con LBP poiché gli studi disponibili in letteratura sono limitati ed eterogenei.

1 INTRODUZIONE

La lombalgia è un importante problema nel mondo occidentale. I costi sanitari legati al LBP sia a livello individuale che per la società sono molto alti. Al giorno d'oggi non è stata definita una chiara eziopatogenesi di questo disturbo che, nel 85% dei casi, viene classificato come LBP aspecifico [1]. Studi precedenti di vari tipi di trattamento hanno dimostrato solo piccoli o inesistenti miglioramenti in pazienti con lombalgia aspecifica.

Recentemente, l'attenzione si è spostata su un sottogruppo particolare di lombalgia, quelli con Modic Change (MC). I MC possono essere visualizzati utilizzando la RM e sono stati descritti come il primo *step* del processo di degenerazione discale. Modic et al. ha diviso i MC in tre tipi: tipo I, II, III [7,8].

Gli studi istologici hanno fatto vedere che il tipo I è caratterizzato dalla presenza di un piatto vertebrale fissurato e con tessuto di granulazione, mentre il tipo II è caratterizzato da interruzioni e degenerazione adiposa della matrice ossea vertebrale. Il tipo III sembra essere simile a una condizione di sclerosi della matrice ossea visibile tramite imaging RX [8].

Il primo autore a descrivere i MC è stato Roos et al. nel 1987. Tuttavia, la classificazione di queste alterazioni fu attribuita a Modic con uno studio pubblicato nel 1988 nel quale venivano analizzati 474 soggetti affetti da LBP.

Gli autori hanno osservato zone di alterazione di segnale ipointense in T1 e iperintense in T2. Questi cambiamenti, che hanno preso il nome di Modic Change (MC) tipo I, sono compatibili con edema del corpo vertebrale e dell'osso subcondrale e causerebbero un ipervascolarizzazione e la rottura vertebrale. Questo processo è accompagnato da un aumento del numero di terminazioni nervose e da un aumento dei livelli di mediatori biochimici pro-infiammatori che sono di importanza patologica per lo sviluppo del dolore. [6].

I MC tipo 2 sono stati evidenziati con zone di alterazione di segnale iperintense nelle sequenze T1 e T2 e rappresentano una sostituzione del midollo osseo rosso con tessuto adiposo.

Infine, Modic et al. ha individuato un terzo tipo di alterazione che vedeva delle zone del corpo vertebrale presentarsi ipointense sia in T1 che in T2; questi cambiamenti, più rari dei precedenti, evidenziavano un'alterazione sclerotica dell'osso e sono stati classificati come MC tipo 3. Generalmente, i MC tipo 2 e 3 sono rappresentativi del termine di un processo degenerativo e non sono la causa della sintomatologia [7].

Nel 1990 la classificazione dei MC fu rivista da Miller che ha aggiunto il grado 0, corrispondente all'assenza di lesione. Successivamente Weishaupt ha creato una gradazione della severità dei MC basandosi sulla percentuale di corpo vertebrale interessata dalle alterazioni di segnale che potevano essere riscontrate sul piano sagittale "mediano" con RM:

- Normale: nessuna alterazione
- End plate: solo il piatto vertebrale
- Lieve: alterazione del segnale <25% dell'altezza del corpo vertebrale.
- Moderato: alterazione del segnale compresa tra il 25% e il 50% dell'altezza del corpo vertebrae
- Severo: alterazione del segnale > 50% dell'altezza del corpo vertebrale.

La scala ideata da Modic e in seguito modificata da Miller, fornisce informazioni sulla tipologia di alterazione, mentre la scala di Weishaupt valuta solo la dimensione dell'alterazione e risulta quindi fondamentale per valutare gli eventuali cambiamenti dell'area interessata dal processo patologico. Ci sono due teorie alla base dello sviluppo dei MC: una teoria basata sugli stress meccanici e una teoria sulle infezioni.

La degenerazione discale è legata a cambiamenti delle condizioni meccaniche e di quelle intorno al disco [4,12]. Un carico inappropriato e forze di taglio ingenti causerebbe microfratture del piatto vertebrale traducendosi nell'infiammazione del piatto vertebrale e della matrice ossea adiacente. [13,14]. La seconda teoria è che l'infiammazione e l'edema del piatto vertebrale sia causato da un'infezione batterica nel disco associato [11]. La conseguente erniazione discale, la nuova capillarizzazione e infiammazione rappresentano la "porta di entrata" per i batteri anaerobi nel disco. Sterling et al. [17] ha trovato la presenza di una bassa carica virulenta batterica nel 53% dei materiali discali studiati con chirurgia.

Se i MC costituiscono un sottogruppo di LBP, ci si potrebbero aspettare differenti outcome per diversi sottogruppi di LBP per queste condizioni. Tuttavia, questo potrebbe dipendere dall'eziologia di questa patologia, che rimane un contenzioso. Se la teoria meccanica fosse corretta, ci si potrebbe aspettare una diminuzione della sintomatologia con il riposo, perché l'immobilità sarebbe necessaria per curare le microfratture. Simi

Analogamente, la fusione chirurgica potrebbe portare a miglioramenti poiché la fusione potrebbe neutralizzare le disfunzioni biomeccaniche nei segmenti vertebrali [21]. Forse per queste ragioni, diversi chirurghi ritengono che la presenza di MC sia una buona indicazione alla fusione chirurgica [22].

Al contrario, se fosse corretta la teoria batterica, si troverebbero outcome migliori con un trattamento antibiotico[23]. In altre parole, la presenza dei MC hanno un impatto sugli outcome, sia in modo negativo sia positivo, per vari tipi di trattamento.

Non è ancora chiaro quale importanza clinica abbiano i MCs per guidare o prescrivere il "giusto" trattamento in soggetti con LBP. L'obiettivo di questa revisione sistematica è quello di analizzare l'efficacia di diversi tipi di trattamento utilizzati in soggetti con LBP e MC.

2 MATERIALI E METODI

2.1 STRATEGIE DI RICERCA PER L'IDENTIFICAZIONE DEGLI STUDI

Sono stati considerati i database elettronici Pubmed e Cochrane library per la stesura dell'elaborato.

Le parole chiave utilizzate nelle suddette banche dati sono state le seguenti: "Modic Change", "vertebral endplate signal change", "end plate lesion", "low back pain".

La stringa di ricerca utilizzata per il database Pubmed è stata la seguente: ("MODIC CHANGES" OR "VERTEBRAL ENDPLATE" OR "VESC" OR "VERTEBRAL ENDPLATE SIGNAL CHANGE" OR "HIGH INTENSITY ZONE") AND (LUMBAR SPINE [MeSH Terms] OR LOW BACK PAIN [MeSH Terms]) AND (THERAPY OR TREATMENT OR SURGERY OR INJECTION OR ANTIBIOTICS OR EXERCISE OR MANUAL).

La ricerca nel database Cochran library è stata effettuata con parole chiave poiché la stringa di ricerca utilizzata in precedenza con Pubmed, non ha fornito nessun risultato soddisfacente gli obiettivi dell'elaborato.

Sono stati presi in considerazione articoli in inglese ed italiano senza limiti di pubblicazione di anno.

La tipologia di studi analizzata ha incluso la revisione di trial clinici randomizzati controllati [RCT], trial clinici controllati [CT], revisioni sistematiche.

La tipologia dei partecipanti analizzati nei papers ha riguardato soggetti adulti che fossero sottoposti a qualsiasi tipo di trattamento del low back pain cronico aspecifico con modic change.

La tipologia di outcome inclusa nell'elaborato ha valutato outcome primari sulla funzionalità e disabilità (ODI, RMQ) e la variazione di intensità della sintomatologia dolorosa misurata con scala VAS, NRS o affini.

3 RISULTATI

La ricerca effettuata ha portato all'individuazione preliminare di 174 papers su Pubmed e 37 su Cochrane Library. A partire da un totale di 211 articoli, sono stati scartati 24 articoli perché presenti in duplice copia nelle due banche dati utilizzate. Dalla lettura del titolo e dell'abstract, sono stati riconsiderati 39 papers. 23 articoli sono stati successivamente scartati per assenza di full text. In seguito alla lettura completa di questi elaborati, sono stati selezionati 16 papers. La qualità metodologica degli studi non è stata valutata.

3.1 RISULTATI DELLA RICERCA

- Pubmed: Stringa di ricerca: MODIC CHANGES" OR "VERTEBRAL ENDPLATE" OR "VESC" OR "VERTEBRAL ENDPLATE SIGNAL CHANGE" OR "HIGH INTENSITY ZONE") AND (LUMBAR SPINE [MeSH Terms] OR LOW BACK PAIN [MeSH Terms]) AND (THERAPY OR TREATMENT OR SURGERY OR INJECTION OR ANTIBIOTICS OR EXERCISE OR MANUAL). Risultati: 174
- Cochrane Library: Strategie di ricerca: “Modic Change”, “vertebral endplate signal change”, “end plate lesion” “low back pain” . Risultati: 37

3.2 FLOW CHART SELEZIONE ARTICOLI

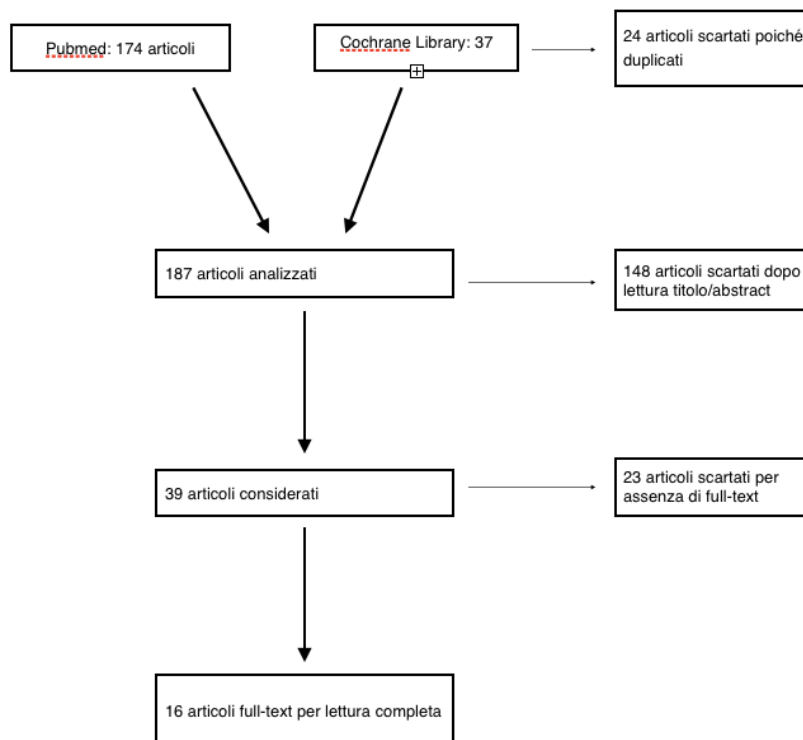


Tabella 1: nella seguente flow chart viene schematizzato il processo decisionale che ha portato alla selezione degli articoli da includere nella revisione.

3.3 RISULTATI-ANALISI DEGLI ARTICOLI INCLUSI

Tutti gli studi inclusi nell'elaborato sono tutti relazionati ad outcome clinici e imaging (RX, RM, TC) riguardanti lo stato di dolore, funzionalità, disabilità del paziente.

I papers considerati sono pubblicati in inglese, esplicitamente designati ad investigare le associazioni o i fattori predittivi dell'effetto del trattamento sia conservativo, sia chirurgico, sia farmacologico.

Tutti gli studi includono uomini e donne; gli studi esaminati hanno indagato i ruoli, i possibili link e l'efficacia che trattamenti come la discectomia, stabilizzazione chirurgica, iniezione con steroidi, trattamento con antibiotici, trattamento con biofosfonati, esercizio terapeutico, educazione del paziente, riposo terapeutico possono avere rispetto la cura di pazienti con Modic Change (MC).

STABILIZZAZIONE CHIRURGICA

➤ Nello studio condotto da Cao et al.¹⁰ l'obiettivo è stato quello comparare gli outcome chirurgici di una semplice discectomia e la fusione lombare intervertebrale posteriore (iPLIF) in pazienti con ernia lombare e MC.

Sono stati valutati 91 pazienti con lombalgia cronica e dolore radicolare all'arto inferiore e con dolore lombare più severo rispetto a quello dell'arto inferiore. I criteri di inclusione hanno riguardato:

- età tra i 20-60 anni;
- evidenza con RM di MC nel livello considerato;
- persistente dolore lombare e alla gamba che non è migliorato dopo trattamento conservativo di almeno 6 mesi.

47 pazienti sono stati trattati con semplice micro-discectomia, 44 pazienti sono stati operati con iPLIF.

Gli outcome utilizzati sono stati i seguenti: Short-Form 36 (SF-36) per lo stato di salute generale, VAS per il dolore al rachide lombare e all'arto inferiore, il Japanese Orthopedic Association (JOA) score è stato utilizzato sempre per la valutazione del dolore lombare irradiato.

I pazienti hanno seguito il follow-up a 6 settimane, 3, 6, 18 mesi dopo l'operazione chirurgica.

In entrambi i gruppi, il JOA è migliorato dopo la chirurgia in modo significativo dopo 18 mesi dall'operazione chirurgica ($P < 0.05$); il miglioramento è stato maggiore nei pazienti con iPLIF ($(65.4 \pm 11.1)\%$) rispetto a quelli con discectomia semplice ($(42.1 \pm 9.6)\%$, $P < 0.05$).

I valori della VAS sono diminuiti significativamente in entrambi i gruppi dopo 18 mesi la chirurgia ($P < 0.05$). nei pazienti con iPLIF la VAS ha avuto una diminuzione maggiormente significativa, ma non ci sono state differenze significative nel dolore percepito all'arto inferiore rispetto alla zona lombare.

➤ Lo studio condotto da Meisel et al.²⁵ ha analizzato gli outcome radiologici e clinici in una popolazione di pazienti trattati con fusione lombare chirurgica posteriore e rhBMP-2, collagene riassorbibile. Secondo gli autori, l'uso di proteine ossee (BMPs), potrebbe aumentare ed aiutare il processo di ossificazione.

I 17 pazienti sono stati sottoposti a chirurgia con iPLIF seguendo un protocollo chirurgico.

La proteina umana ricombinata BMP-2 è stata sintetizzata secondo gli accordi biologici: è stata usata acqua distillata con dose singola di 12 mg/mL.

I pazienti sono stati seguiti nel pre e post-operatorio a 3, 6, 12, 24, e 36 mesi dopo l'intervento chirurgico. Gli outcome clinici usati sono stati i seguenti: "Dallas Pain

Questionnaire” per valutare il dolore lombare, gli studi con RX e TC sono stati usati per valutare la morfologia e l’osteo-induzione nel periodo seguente la chirurgia.

Dai risultati emersi, l’ossificazione delle aree decalcificate vertebrali è stata evidente dopo 6 mesi.

I pazienti dopo 24 mesi erano asintomatici, hanno avuto remissione del dolore, miglioramento delle condizioni di salute e un miglioramento della qualità di vita.

➤ La valutazione dell’efficacia della stabilizzazione dinamica in pazienti con patologia degenerativa discale con Modic change tipo 1 e 2, è stata analizzata anche nello studio di Eser et al.¹³ in cui sono stati considerati 88 pazienti con MC tipo 1 e 2 che sono stati stabilizzati in modo dinamico posteriormente. Tra questi, 70 soggetti presentavano MC tipo 1 (80%) e 18 pazienti avevano MC tipo 2 (20%).

Lo studio è formato da 30 uomini e 58 donne, di età media di 45 anni.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a chirurgia: 59 pazienti al livello L4-5 (67%), 22 pazienti al livello L5-S1 (25%), e 7 pazienti al livello L3-4. Inoltre, 23 pazienti mostravano degenerazione discale di 3° grado e 65 pazienti di 4° grado.

I pazienti sono stati sottoposti a indagini di RM e/o TC e RX prima dell’intervento e a 3, 12, 24 mesi dopo la chirurgia. Il dolore, quantificato con la VAS score, e la disabilità, valutata con ODI, sono stati valutati a 3, 12 e 24 mesi dopo la chirurgia.

I risultati tra il gruppo 1 e 2 non mostrano significative differenze di lordosi lombare ($P > 0,05$).

Tutti i casi di MC tipo 1 sono cambiati in MC tipo 2 o 3 in 24 mesi senza dolore. I valori del dolore (VAS) e della disabilità (ODI) a 3, 12, e 24 mesi sono diminuiti in modo significativo dopo la chirurgia ($P = 0.000$). I valori di ODI e VAS a 3 e 12 mesi, sono diminuiti in modo significativo se comparati a quelli valutati nel pre-operatorio ($P = 0.000$).

➤ Liu et al.²⁴ hanno studiato i risultati clinici a breve e medio termine di una tipologia di chirurgia vertebrale che potrebbe prevenire la degenerazione dei segmenti adiacenti a quelli operati chirurgicamente con fusione vertebrale.

Infatti, la chirurgia “Topping-off” è una nuova tecnica chirurgica che combina la fusione rigida con supporto dei processi interspinosi per prevenire la degenerazione dei segmenti adiacenti.

Sono stati inclusi nello studio 79 pazienti con ernia del disco lombare (degenerazione discale è stata quantificata con il “grado Pfirrmann” da 4 a 6), stenosi o dolore radicolare.

I soggetti sono stati suddivisi in due gruppi: il primo (intervento Topping-off), composto da 31 pazienti sottoposto a fusione lombare L5-S1 e chirurgia L4-L5 ISP; il secondo, formato da 48 pazienti sottoposti a fusione lombare posteriore L5-S1 (controllo).

Gli outcome utilizzati per tutti i pazienti hanno incluso la flessione/estensione lombare, la visione antero-posteriore ai raggi X, la quantificazione del dolore con scala “visual analogue scale” (VAS) e “Japanese orthopaedic association” (JOA) prima e dopo la chirurgia. Il follow-up è stato fatto a 1, 3, 6, 12 mesi dopo la chirurgia e conseguentemente verificato annualmente.

Nel gruppo Topping-off, i risultati della VAS sono scesi da 7.3 ± 1.3 to 1.8 ± 1.9 dopo la chirurgia con differenza significativa ($t=12.1$, $P < 0.01$).

Per il gruppo PLIF, i valori della VAS sono diminuiti da 6.9 ± 1.6 to 2.3 ± 1.5 dopo la chirurgia con differenza significativa ($t=13.5$, $P < 0.01$).

I valori di JOA preoperatori 12.3 ± 3.5 e 13.5 ± 5.0 nel gruppo Topping-off e PLIF, sono rispettivamente migliorati a 22.9 ± 3.6 e 24.0 ± 4 .

Entrambi i gruppi hanno avuto differenze statisticamente significative ($P < 0.01$) nella visione con imaging di iperestensione e iperflessione; il ROM del gruppo Topping-off nel livello L4-L5 non ha cambiato significativamente la flessione, ma ha diminuito l’estensione

($t=5.83$ and 4.92 , $P < 0.01$). Nel gruppo PLIF, il ROM ($t=-7.82$ and -4.90 , $P < 0.01$) il ROM è aumentato significativamente sia in flessione sia in estensione. La valutazione finale della lordosi nei livelli L4-L5 e L1-S1 è aumentato in modo significativo in entrambi i gruppi (Topping-off group: $t=-2.30$ and -2.24 , $P < 0.05$; PLIF group: $t=-2.76$ and -1.83 , $P < 0.01$).

➤ Canbay et al.⁹ hanno incluso nello studio 53 pazienti: 27 appartenenti al gruppo 1 sottoposto a stabilizzazione dinamica posteriore e 26 nel gruppo 2 (controllo) che hanno seguito terapia conservativa farmacologica con antinfiammatori non steroidei (NSAID) e un programma di esercizi di educazione alla corretta postura in stazione eretta, seduti, a riposo.

Tutti i pazienti avevano uno o due livelli di dischi degenerati con HIZ (zone ad alta intensità di segnale) rilevati con RMI.

I pazienti del gruppo 1 sono stati educati a un programma di esercizi per rinforzare la muscolatura del core (iniziata 12 settimane dopo la chirurgia), muovendosi in un range di movimento di assenza di dolore.

Gli outcome utilizzati all'inizio della valutazione, a 3 mesi, 1 anno dopo la chirurgia e all'ultima visita chirurgica hanno riguardato: il dolore, quantificato con VAS, la disabilità (ODI).

Nello studio si sono rivelati statisticamente significativi i miglioramenti di VAS e ODI sia nel gruppo controllo sia nel gruppo trattamento, anche se quelli più rappresentativi sono stati rilevati nel gruppo trattamento chirurgico.

La VAS iniziale non è cambiata in modo significativo tra i due gruppi ($p = 0.323$): i pazienti del gruppo 1 hanno avuto solo un leggero cambiamento della VAS (da 7.78 a 7.74) dopo 6 mesi di trattamento conservativo-esercizi rispetto al gruppo 2. La VAS, dopo 6 mesi di trattamento, non ha mostrato cambiamenti significativi tra i due gruppi ($P = 0.063$), ma è cambiata significativamente nel gruppo 1 dopo un anno dalla chirurgia ($p = 0.0001$), dopo 3 mesi ($p = 0.0001$), tra le valutazioni preparatorie e un anno dalla chirurgia ($p = 0.0001$).

I punteggi rilevati da ODI non hanno mostrato cambiamenti significativi tra i due gruppi ($p = 0.257$), ma hanno mostrato miglioramento nel tempo: a 3 mesi dopo la chirurgia, l'ODI ha mostrato miglioramenti a 12.52 nel gruppo 1 ($p = 0.0001$). Inoltre, l'ODI registrata, ha mostrato cambiamenti significativi nel gruppo 1 durante il trattamento ($p = 0.0001$) ed è migliorata significativamente tra la valutazione preparatoria e 3 mesi dopo la chirurgia ($p = 0.0001$), tra la valutazione preparatoria e a un anno dalla chirurgia ($p = 0.0001$).

I valori di ODI non sono cambiati in modo significativo nel gruppo 2 ($p = 0.098$) dall'inizio e 6 mesi di trattamento conservativo, ma vi sono state differenze significative dall'inizio a un anno di trattamento nel follow-up ($p = 0.0001$).

Il numero di HIZ nel gruppo 1 è diminuita significativamente dall'inizio a 1 anno dalla chirurgia ($p = 0.0001$): la presenza di HIZ era predominante nella valutazione iniziale del gruppo 1, osservata in 35 di 39 livelli (89.7%). a un anno dalla chirurgia, HIZ era presente in 11 di 39 livelli (28.2%).

Le HIZ erano presente in 27 di 31 livelli (87.09%) nel gruppo 2, e non sono sparite nel periodo di follow-up. La reidratazione dei dischi e i miglioramenti nei gradi Pfirrmann potrebbero essere un beneficio della stabilizzazione.

➤ Lo studio condotto da Kang et al.²⁰ ha studiato la relazione tra la retrolistesi (sola oppure in combinazione con altre condizioni degenerative) e il dolore lombare post-operatorio, la funzionalità fisica e la qualità di vita dopo intervento di discectomia.

Tutti i 125 soggetti sono stati sottoposti a RM per confermare il livello di erniazione L5-S1 e, conseguentemente, la discectomia in quel livello.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con anterolistesi.

Per l'analisi dei risultati sono stati utilizzati gli outcome seguenti: "Short Form-36 bodily pain and physical function scales", "Oswestry Disability Index" (ODI) , "Sciatica Bothersomeness Index" (SBI). Le informazioni ottenute sono state valutate a 6 settimane, 3, 6, mesi, 1, 2, 4anni dopo l'intervento.

Dai risultati emersi nello studio, i pazienti con retrolistesi hanno avuto outcome peggiori dopo 4 anni dall'intervento rispetto al dolore lombare e le funzionalità fisiche.

Non ci sono state differenze significative rispetto ODI o SBI. La degenerazione discale, i Modic Changes, o cambiamenti degenerativi posteriori, non hanno modificato gli outcome in nessuna categoria né pre-operatoria né post-operatoria.

➤ Inoltre, dallo studio condotto da Hellum et al.¹⁵, è stata indagata un eventuale relazione tra i fattori demografici, sociali, psicologici/dolorosi, le caratteristiche radiologiche e la variazione/miglioramento di "Oswestry Disability Index" (ODI) e/o ritorno al lavoro a 2 anni in soggetti trattati con protesi del disco o con riabilitazione multidisciplinare.

Nello studio sono stati considerati 154 pazienti, di cui 66 hanno seguito il programma di riabilitazione multidisciplinare e 88 hanno subito intervento di protesi del disco.

I criteri di inclusione sono stati i seguenti: età compresa tra 25–55 anni, dolore lombare come sintomo principale da almeno un anno, ODI score 30%, e cambiamenti discali lombari in uno o due livelli (L4/L5 e/o L5/S1).

Nel trattamento, la riabilitazione si è basata sul modello di Brox et al. [6], che consisteva in un approccio cognitivo ed esercizi supervisionati; l'intervento chirurgico ha previsto la sostituzione del disco lombare con uno artificiale.

L'outcome primario ha valutato le capacità funzionali dal baseline a 2 anni follow-up, misurati con ODI, mentre una seconda analisi è stata fatta valutando il ritorno al lavoro, (NAV).

- Le variabili fisiche studiate sono state: consumo di narcotici, livello operato presenza di comorbidità. ODI, durata del dolore lombare e l'indice di massa corporea;
- le variabili socio-demografiche sono state (IECED) variabili psicologiche e scala dolore: "Emotional distress (Hopkins symptom checklist, HSCL-25), "Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire" (FABQ), "the Mental Component Scale" (MCS) di SF-36, LBP (VAS);
- le variabili radiologiche sono state valutate con RM.

i pazienti trattati con protesi del disco che hanno avuto risultati peggiori, durata maggiore di dolore lombare, alti punteggi in FABQ-W sono stati quelli con bassi outcome al baseline; essi hanno avuto risultati peggiori rispetto a ODI.

I pazienti con MC di tipo I e II hanno avuto outcomes migliori. Inoltre, i 15 pazienti con MC tipo I hanno avuto risultati migliori dopo la chirurgia.

I pazienti con sintomatologia di elevata durata e con punteggi alti nella FABQ-W hanno avuto risultati peggiori.

Elevati punteggi di ODI al baseline, bassi punteggi nel HSCL-25 e il non-uso di narcotici predice migliori outcome dopo l'operazione. Secondo i risultati dello studio, alta disabilità ed elevato dolore predicono un maggior miglioramento nelle attività funzionali dopo la riabilitazione multidisciplinare.

MENISCECTOMIA

➤ Lo studio prospettico condotto da Sørli et al.³⁵ ha investigato, in pazienti sottoposti a microdiscectomia, se la presenza di MC tipo I possa essere un fattore di rischio per il dolore cronico lombare 12 mesi dopo la chirurgia.

Sono stati considerati 178 pazienti, operati con microdiscectomia unilaterale di un livello erniato lombare; i soggetti sono stati divisi in due gruppi: gruppo con MC e gruppo senza MC.

Gli outcome considerati sono stati i seguenti: VAS per dolore all'arto inferiore, Oswestry Disability Index (ODI), the EuroQol-5D (EQ-5D), benessere autoriportato rispetto l'operazione e stato di attività. Il follow up è stato fatto a un anno dall'intervento.

Dai risultati emersi dallo studio, tutti i pazienti con e senza MC sono migliorati in tutti gli outcome misurati a un anno di distanza dall'operazione.

I pazienti con MC hanno avuto meno miglioramenti nel dolore alla schiena, nella scala Eq-5D e ODI, ma per ODI non ci sono differenze significative (Tab. 3).

Table 3 Outcome measures at baseline and 12 months after surgery amongst patients with and without Modic type I changes (MC I, $n = 36$ and no MC I, $n = 142$)

Outcome measures	Baseline			12 months of follow up			Improvement at 12 months		
	MC I	No MC I	P value	MC I	No MC I	P value	MC I	No MC I	P value
Low back pain ^a	50.0 (18.6)	49.0 (28.2)	0.76	34.0 (50.0)	11.5 (32.0)	0.002	14.4 (28.8)	27.2 (33.3)	0.036
Median (IQR) ^b									
Mean (SD) ^c									
ODI ^d	43.0 (17.2)	45.5 (20.5)	0.49	18.0 (23.5)	10.0 (20.5)	0.06	22.3 (21.5)	30.4 (23.4)	0.06
Median (IQR)									
Mean (SD)									
Eq-5D ^e	0.370 (0.34)	0.212 (0.37)	0.05	0.71 (0.16)	0.76 (0.34)	0.04	0.26 (0.40)	0.51 (0.44)	0.003
Median (IQR)									
Mean (SD)									
Leg pain ^a	56.1 (28.2)	62.0 (25.6)	0.22	8.0 (30.0)	6.0 (36.0)	0.63	39.5 (31.3)	40.6 (38.0)	0.86
Median (IQR)									
Mean (SD)									

^a Visual analogue scale

^b Interquartile range, skewed distribution

^c Standard deviation, normally distributed

^d Oswestry Disability Index

^e EuroQol 5D

Studio di: "Sorlie A, Moholdt V, Kvistad KA, et al. Modic type I changes and recovery of back pain after lumbar microdiscectomy. *Eur Spine J.* 2012;21:2252-2258"

Il miglioramento del dolore all'arto inferiore è stato uguale in entrambi i gruppi. 5 pazienti (2.8 %) hanno avuto complicazioni dalla chirurgia (Tab. 1).

Table 1 Characteristics of the cohort, and of patients with and without Modic type I changes (MC I, $n = 36$ and no MC I, $n = 142$) at baseline

	All	I MC I	II No MC I	P value of difference I vs. II
Age, mean (SD)	41.2 (12.1)	42.5 (10.7)	40.9 (12.5)	0.44
Females, n (%)	66 (37.1)	17 (47.2)	49 (34.5)	0.16
Overweight, BMI > 25, n (%) ^a	100 (56.8)	12 (34.3)	88 (64.2)	0.003
BMI, mean (SD) ^a	26.4 (4.3)	25.1 (4.5)	26.7 (4.2)	0.05
Smokers, n (%) ($n = 177$)	78 (44.1)	24 (66.7)	54 (38.3)	0.002
Were anxious and/or depressed, n (%) ^b	36 (20.3)	9 (25.7)	27 (19.0)	0.38
High educational level, n (%) ^c	65 (36.4)	14 (38.9)	51 (35.9)	0.74
Received sickness benefit, n (%) ^d	134 (75.3)	30 (83.3)	104 (73.2)	0.22
ASA grade I, n (%) ^e	64 (46.0)	13 (46.4)	51 (45.9)	0.96
Complication to the surgery, n (%) ^e	5 (2.8)	2 (5.6)	3 (2.1)	0.26

^a Body mass index

^b Last item on Euroqol 5D: mild to severe problems

^c University or collage education

^d On full or partly sick leave, on rehabilitation or disability pensioner

^e ASA grade = The American Society of Anaesthetists grading system (I–V)

Studio di: "Sorlie A, Moholdt V, Kvistad KA, et al. Modic type I changes and recovery of back pain after lumbar microdiscectomy. *Eur Spine J.* 2012;21:2252-2258"

115 (81.0 %) pazienti senza MC hanno affermato che hanno avuto sostanziale benessere (molto o moltissimo) dall'operazione, comparati ai 24 (66.7 %) pazienti con MC tipo I ($P = 0.06$).

Dei soggetti non fumatori, 83 (83.8 %) ha riportato un sostanziale miglioramento, comparati ai 55 (70.5 %) dei fumatori ($p = 0.034$); inoltre, 126 (74.1 %) pazienti su 170 sono ritornati al lavoro.

➤ L'impatto della chirurgia sul naturale decorso delle lesioni e sullo stato di salute del paziente è stato studiato anche da Rahme et al.³¹.

Gli autori hanno studiato 97 pazienti operati con intervento di micro-discectomia per sintomatologia di ernie lombari; i pazienti sono stati contattati e invitati a ritornare per valutazione clinica e per ripetere RM tra il 2007-2008.

Di 54 pazienti consenzienti, hanno partecipato allo studio 41 soggetti (27 uomini e 14 donne con età media compresa tra 24–78 anni).

La valutazione clinica ha considerato differenti outcome e l'indagine di imaging con RM dopo intervento di meniscectomia. Sono stati indagati:

- presenza di sintomi (sciatica, dolore lombare, instabilità segmentale);
- livello di disabilità (ODI);
- soddisfazione (Patient Satisfaction Index) stato di lavoro;

I risultati preoperatori sono stati confrontati con quelli del follow-up a 41 mesi di distanza dall'operazione. La RM è stata utilizzata per valutare la presenza, il grado di MC e il loro decorso dopo discectomia.

Dai risultati, dopo il follow up, è emerso che 11 pazienti (26.8%) hanno riportato moderata sciatica persistente (VAS Scores 4–6), 12(29.3%) soffrivano di moderato dolore lombare, e 13 pazienti (31.7%) hanno avuto evidenze cliniche di instabilità segmentale. Solo 1 paziente (2.4%) ha riportato sciatica severa (VAS Score > 6) e nessuno severo dolore lombare. Nessuno di questi pazienti ha avuto segni di ricorrenti erniazione lombare evidenziabili con RM.

Contrariamente ai sintomi dei soggetti, la maggior parte (38 pazienti, 92.7%) aveva solo una minima disabilità con ODI ($ODI < 20\%$), solo 3 (7.3%) moderata disabilità ($ODI 20\%–40\%$), e nessuno severa disabilità.

Inoltre, tutti i pazienti sono rimasti soddisfatti dell'operazione e dei risultati chirurgici, la maggior parte (33 pazienti, 80.5%) è tornata a tempo pieno al lavoro, con un cambio delle condizioni lavorative solo per 8 pazienti (19.5%).

Tutti i dischi operati hanno mostrato un grado di perdita di altezza del disco e lo spazio del disco mediano ha mostrato un collasso del 20% (range 5%–66%); un severo collasso del disco (> 30%) è stato presente in 11 pazienti (26.8%).

Al momento del follow-up, la prevalenza dei MCs, nel livello operato, è incrementato dal 46.3% (19 pazienti) al 78% (32 pazienti): di 22 pazienti senza MC preparatorio (Tipo 0), 13 (59.1%) hanno mostrato una nuova lesione vicino al livello del disco operato: Tipo 2 in 9 pazienti (40.9%) and tipo in 4 pazienti (18.2%).

Nessuno dei MC presenti si è convertito in tipo 0; dei 5 di tipo 1, 3 (60%) si sono convertiti al tipo 2, e 2 (40%) sono rimasti al tipo 1. Al momento del follow-up, molti pazienti (26 pazienti 63.4%) avevano MC tipo 2 nel livello operato, mentre solo 6 (14.6%) avevano il tipo 1, mentre 9 avevano un piatto vertebrale normale (Fig. 5). Comunque, non ci sono risultati significativi ($p = 0.073$), tra la conversione di MC tipo 2 e l'intensità di dolore lombare al follow-up.

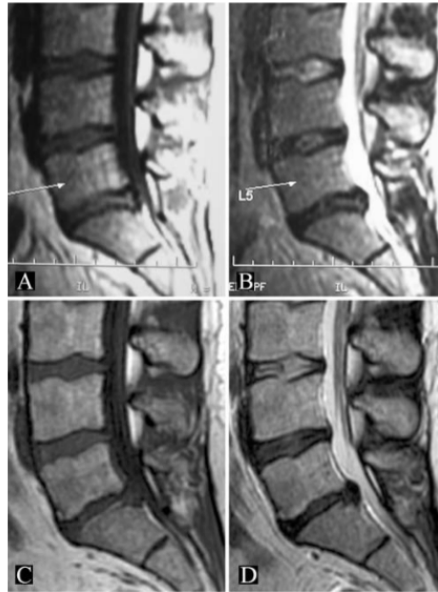


FIG. 5. Example of a Modic Type 0 to Type 2 conversion in a 24-year-old female patient with an L5-S1 lumbar disc herniation. Preoperative T1- (A) and T2-weighted (B) MR imaging shows absence of MCs at L5-S1. Postoperative T1- (C) and T2-weighted (D) MR imaging at 42 months demonstrates Type 2 changes predominating on the superior (L-5) endplate.

Studio di: "Rahme R, Moussa R, Bou-Nassif R, et al. What happens to Modic changes following lumbar discectomy? Analysis of a cohort of 41 patients with a 3- to 5-year follow-up period. *J Neurosurg Spine*. 2010;13:562-567"

ESERCIZIO TERAPEUTICO VS RIPOSO

- Lo studio clinico prospettico condotto da Keller et al.²¹ ha avuto l'obiettivo di:
 - verificare la prevalenza dei Modic Change (MC)
 - determinare l'influenza dei MC nel decorso clinico del LBP
 - identificare i fattori prognostici per il ricovero

nello studio sono stati reclutati 269 pazienti con lombalgia cronica tra il 2007 e il 2009; solo 107 pazienti sono stati presenti al follow-up a un anno.

Il trattamento ha previsto istruzioni allo stretching e breve terapia clinica. I pazienti hanno ricevuto consulto con un terapista specializzato dopo l'esame clinico; ogni paziente ha ricevuto istruzioni rispetto a tecniche di auto-trattamento.

I dati raccolti all'inizio dello studio hanno considerato anni, sesso, stato civile, livello di educazione, professione, sono stati registrati al baseline; gli outcome clinici utilizzati sono stati i seguenti: NRS, ODI, FABQ (Fear-Avoidance Belief Questionnaire), stato di salute (SHC). impressione globale dei miglioramenti del paziente (PGI-I). gli outcome sono state registrati al baseline, a 6 settimane, a 6 mesi e a un anno dal trattamento. L'esame di RM è stato fatto pre-trattamento e dopo un anno.

Dai risultati, non ci sono state evidenze significative tra i cambiamenti ritrovati con RM e il dolore, ODI, FABQ e SHC al baseline.

Nella valutazione dei dati emersi, 10 variabili cliniche hanno cambiato il coefficienti di regressione nel seguente ordine: educazione, FABQ-lavoro, dolore alle attività, ODI, FABQ-PA, dolore a riposo, SHC (Tab. 4).

Table 4 Multivariable Cox model of prognostic factors for recovery

	Modic type 1				Modic type 2			
	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>HRR</i>	95% <i>CI</i>	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>HRR</i>	95% <i>CI</i>
Female	0.23	0.34	1.26	0.65, 2.43	0.02	0.02	1.02	0.99, 1.05
Education								
University Education	0.79	0.38	2.21	1.04, 4.70*	0.73	0.37	2.07	1.00, 4.27
Other Education	0.38	0.81	1.46	0.30, 7.13	0.02	0.64	1.02	0.29, 3.56
Pain at activity	-0.02	0.09	0.98	0.83, 1.16	-0.07	0.07	0.93	0.82, 1.06
Pain at rest	-0.07	0.08	0.94	0.81, 1.08				
Fear avoidance beliefs questionnaire, physical activities (range 0-24)	0.01	0.04	1.01	0.94, 1.09	0.02	0.04	1.02	0.94, 1.09
Fear avoidance beliefs questionnaire, work (range 0-42)	-0.03	0.02	0.97	0.93, 1.00	-0.03	0.02	0.97	0.93, 1.00
Oswestry disability index (range 0-100)	0.00	0.02	1.00	0.98, 1.04				
Modic type 1	-0.17	0.43	0.84	0.36, 1.95	-0.37	0.31	0.69	0.38, 1.27

Educations were collapsed: (1) vocational training and 1-year education, (2) university education, (3) other education, vocational training was used as a reference

B regression coefficient, *SE* standard error, *HRR* hazard rate ratio, *CI* confidence interval

* Significant at $p \leq 0.05$

Studio di: "Keller A, Boyle E, Skog TA, Cassidy JD, Bautz-Holter E. Are Modic changes prognostic for recovery in a cohort of patients with non-specific low back pain? *Eur Spine J.* 2012;21:418-424"

I risultati non hanno evidenziato nessuna associazione tra MT1 e MT2 con il dolore fisico, funzionalità, FABQ nei soggetti con CLBP non specifico. Il livello di educazione è risultato un forte predittore per il ricovero: è ben documentato che un più alto livello di educazione aumenti l'apprendimento delle informazioni date.

➤ Lo studio condotto da Jensen et al.¹⁹ nel 2012, ha comparato l'odierno stato dell'arte basato sul trattamento con esercizio terapeutico (esercizio e incoraggiamento a rimanere attivi) con un nuovo approccio di riduzione del carico e riposo giornaliero. Se è vero che le microfratture vertebrali sono rappresentate dal MC, il riposo potrebbe facilitare il rimaneggiamento osseo ed influire positivamente sugli outcome del paziente. Nello studio sono stati inclusi soggetti con LBP persistente che avevano già ricevuto le cure primarie per la sintomatologia, presso lo Spine Center of Southern Denmark. I criteri di inclusione sono stati i seguenti:

- problemi alla schiena con o senza radicolopatia
- durata massima dei presenti sintomi dai 2 ai 12 mesi
- trattamento precedente appropriato ma insufficiente per la gestione dei sintomi primari
- età compresa tra i 18 e i 60 anni
- abilità a leggere e parlare danese
- presenza di MC che si estende dietro nel piatto vertebrale

I pazienti sono stati distribuiti in due gruppi: gruppo 1 con nuovo approccio di trattamento-riposo (N=51), gruppo 2 di controllo-esercizio (n=49) (Fig.2).

Il trattamento studiato ha avuto durata di 5 settimane: il gruppo 1 è stato istruito ad evitare le attività fisiche pesanti e a riposarsi un paio di volte al giorno per un'ora (posizione sdraiata). Per ricordare al paziente di riposarsi e per supportare la colonna, è stato data una cintura ortopedica lombare. I pazienti sono stati istruiti a portare la cintura per un massimo di 4 ore al giorno. Dopo 10 settimane, i pazienti sono stati istruiti ad aumentare la loro attività gradualmente.

Il gruppo 2 ha svolto esercizi di stabilizzazione della muscolatura profonda del core con training dinamici, esercizi per instabilità posturale e un allenamento leggero di fitness. dopo 10 settimane i pazienti hanno continuato gli esercizi in autonomia a casa.

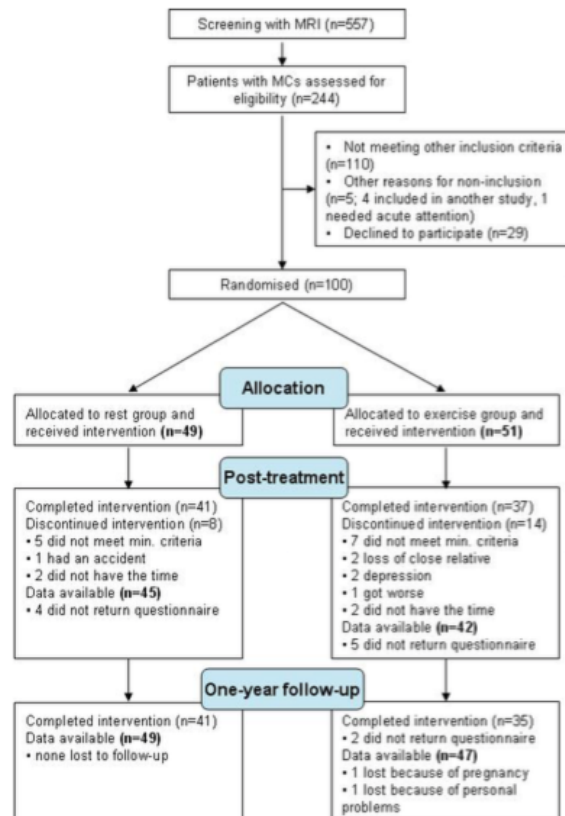


Figure 2 Flowchart. Flow of patients referred to the project and included in the interventions, together with an overview of dropouts and the reasons for this.

Studio di: "Jensen RK, Leboeuf-Yde C, Wedderkopp N, Sorensen JS, Manniche C. Rest versus exercise as treatment for patients with low back pain and Modic changes. A randomized controlled clinical trial. *BMC Med.* 2012;10:22"

Gli outcome considerati sono stati i seguenti: NRS, ODI, EQ-5D (stato di salute generale), BDI (depressione) SMS-Track (dolore, stato di malattia). Follow-up a un anno dal trattamento.

Non sono state evidenziate differenze tra i due gruppi per nessuno degli outcome clinici. L'analisi di regressione globale dei dati non ha mostrato differenze significative tra i gruppi di intervento rispetto i problemi legati al LBP o stato di malattia.

Il numero totale di giorni con dolore lombare è stato 70% per il gruppo 1 e il 68% per il gruppo 2, senza nessun differenza significativa tra i due gruppi.

Dopo il trattamento, 8 pazienti (18%) nel gruppo 1 e 10 (26%) nel gruppo 2 hanno richiesto consultazione aggiuntiva o trattamenti aggiuntivi per il dolore ricorrente lombare. A un anno dal follow-up, la proporzione di pazienti che ha richiesto cure aggiuntive è salito a 30 (64%) per il gruppo1 e a 23 (50%) per il gruppo2.

Non sono stati riportati problemi seri dopo il trattamento nel gruppo 1; 2 pazienti hanno riferito di aver trovato stressante trovare il tempo di rimanere a riposo qualche ora durante il giorno, 3 hanno riportato aumento di dolore e 2 hanno riportato di aver avuto dolore indossando la cintura elastica lombare.

Nonostante le aspettative positive dei pazienti del gruppo2, non sono stati influenzati lo stato di dolore, disabilità, stato di salute; post-trattamento, 12 pazienti (14%) hanno riferito di sentirsi "meglio" e 23 (24%) di sentirsi "molto meglio".

BIFOSFONATI

➤ Nello studio randomizzato controllato-doppio cieco di Koivisto et al.²² l'obiettivo è stato di valutare l'efficacia dell'acido zoledronico (ZA) nella lombalgia cronica (LBP) nei pazienti con Modic Change (MC) rilevati con indagine imaging con RM.

L'acido zoledronico (ZA) è un potente bifosfonato che può essere somministrato per via endovenosa una volta l'anno e sembra sopprimere il reclutamento degli osteoclasti, la loro differenziazione e funzione, promuovendone l'apoptosi [19]. Lo ZA ha dimostrato di ridurre il progresso dell'edema osseo verificato con RM e di migliorare le attività funzionali di pazienti con artrite psoriasica.

I soggetti inclusi nello studio avevano le seguenti caratteristiche:

- LBP da almeno ≥3 mesi
- intensità VAS ≥6
- Oswestry Disability Index (ODI) of ≥30%
- presenza di MC nella RM

I pazienti sono stati divisi con randomizzazione in due gruppi: ad un gruppo è stato somministrato per via endovenosa l'ZA 5mg (n = 20) in 100 ml di soluzione salina per 15 minuti, mentre al gruppo placebo (n = 20) è stata somministrata solo 100ml di soluzione salina.

L'outcome primario indagato è stato l'intensità del dolore lombare (VAS); secondariamente, sono stati valutati il dolore alla gamba, lo stato di disabilità (ODI), lo stato di salute in relazione alla vita quotidiana (RAND-36), la flessibilità lombare, lo stato di malattia e l'utilizzo di farmaci per controllare il dolore. Il follow-up è stato effettuato a 1 mese e ad un anno dopo il trattamento.

Dai risultati, la differenza più rilevante tra i due gruppi è stata l'intensità del dolore (VAS): il gruppo ZA ha avuto miglioramenti significativi a un mese dal trattamento.

L'inclinazione laterale destra e sinistra della colonna, indagata con RM, non ha riportato miglioramenti né a un mese né a un anno dal trattamento.

Non ci sono state differenze significative con il gruppo di trattamento in nessun momento rispetto al dolore alla gamba, RAND-36, o alle componenti fisiche e mentali del RAND-36.

➤ L'utilizzo delle glucosammine (GS) è stato indagato nello studio di Wilkenest et al.³⁹ nel 2012, in cui è stato esaminato il decorso del MC e HIZ (area focale con alta intensità di segnale nella parte posteriore dell'anulus del disco). Secondo gli autori, le GS faciliterebbero la conversione del MC tipo I al tipo II o III e preverrebbero il cambiamento di MC di tipo II o III verso uno stato infiammatorio di tipo I. Inoltre, ridurrebbero la sezione del MC o ne preverrebbero l'aumento di dimensione.

Nello studio è stato comparato il decorso tra due gruppi di pazienti con lombalgia cronica: un gruppo (n= 19) trattato per 6 mesi con assunzione orale di glucosammine (GS), un altro (24) trattato con placebo.

Lo studio ha incluso 45 pazienti con qualsiasi tipo di MC e/o HIZ lombare alla RM; i soggetti sono stati divisi tra il gruppo di trattamento (n = 19) e gruppo placebo (n = 26). Rispettivamente, 18 e 24 pazienti avevano MC e 8 e 13 pazienti avevano HIZ.

Il gruppo trattamento (n= 19) ha assunto oralmente 3 capsule (500mg ognuna) di glucosammine (GS) ogni giorno per sei mesi in cui non è stato permesso l'inizio di nessuna terapia aggiuntiva all'intervento.

Tutti i 45 pazienti (media età 45 anni, 20 donne 44.4%) hanno completati i dati con RM nello studio dei piatti vertebrali (n = 450) e dischi (n = 225). La RM è stata fatta 0-12 mesi

prima di iniziare la terapia; il follow-up con RM è stato fatto 0-12 mesi dopo la fine del trattamento (media 2mesi).

Gli outcome utilizzati per valutare l'effetto delle GS sono stati proporzioni di:

- MC con diminuzione o aumento di MC tipo I dopo il trattamento
- MC con aumento o diminuzione di dimensione
- dischi con HIZ dove inizialmente non era presente

dopo il trattamento, il gruppo GS e placebo non hanno subito variazione rispetto le proporzioni dei MC. I risultati hanno riportato diminuzione nella dominanza del tipo I (OR GS:placebo 1.6, 95% CI 0.4-6.1; $p = 0.46$), incremento della dominanza del MC tipo I (OR placebo:GS 2.4, 95% CI 0.6-9.7; $p = 0.22$), o aumento della dimensione del MC tipo I (OR 1.0, 95% CI 0.2-4.7; $p = 0.97$).

Al follow-up, le HIZ sono sparite da 1 degli 8 dischi dei pazienti nel gruppo GS vs 2 di 15 dischi in 2 dei 13 pazienti del gruppo placebo (OR 0.8; 95% CI 0.02-12.2, $p = 0.77$). Almeno l'80% dei MC e l'85% delle HIZ sono rimasti stabili nei 6-18 mesi del periodo di studio.

➤ Lo studio randomizzato controllato-doppio cieco di Cecchetti et al.¹¹ ha avuto l'obiettivo di verificare se il pamidronato intravenoso desse beneficio nei pazienti con anchilosi spondilitica che sono stati refrattari al trattamento con antinfiammatorio non steroidei. Gli autori ipotizzerebbero che il pamidronato potrebbe essere efficace nel trattamento dei MC tipo I.

Sono stati reclutati 48 pazienti, assegnati con randomizzazione a uno dei due gruppi, con 24 soggetti ognuno. Un gruppo ha assunto pamidronato, mentre l'altro placebo

Il prodotto utilizzato è stato 10 ml di disodio-pamidronato 9 mg/ml che è stata diluito in 500 ml 0.9% di soluzione di sodio cloridrico per infusione intravenosa; il gruppo placebo ha ricevuto infusione intravenosa di 500 ml di 0.9% odio cloridrico.

Gli outcome utilizzati nello studio sono stati i seguenti: adattamento francese di Roland-Morris Low Back Pain Questionnaire (EIFEL), Dallas and Fear Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) scores, McMaster Toronto Arthritis Patient Preference Disability Questionnaire (MacTar) e Minimum Clinically Important Improvement/Patient Acceptable Symptom State (MCII/PASS) questionnaire [37-40]; misura distanza dita-suolo, Schober test; segni clinici di infiammazione spinale, numero di notti insonne, rigidità mattutina con uso VAS. verifica di ipocalcemia o tossicità renale con valutazione esami sanguigni. Il follow-up è stato eseguito a 6 settimane e a 6 mesi dalla fine del trattamento. Purtroppo, ad oggi, non sono ancora stati valutati e pubblicati i risultati dello studio.

ANTIBIOTICO

➤ L'obiettivo dello studio pilota di Albert et al.² è testare il trattamento con antibiotico in pazienti con Modic change tipo 1 con precedente ernia del disco lombare.

Tutti i pazienti rispettavano i seguenti criteri di inclusione:

- modic change in una vertebra adiacente al precedente disco erniato
- pazienti con LBP durante il follow-up

Sono stati esclusi i pazienti allergici all'antibiotico.

I soggetti trattati con Amoxicillin-clavulanate (500 mg/125 mg) sono stati 32; il trattamento ha previsto l'assunzione di amoxicillina clavulanato (500 mg/125 mg) (Spektramox) 3 volte al giorno, con intervallo di 8 ore, per 90 giorni.

Gli outcome utilizzati sono stati i seguenti: Roland Morris Questionnaire (RMQ),¹³ the Self-Perceived Function Scale, giorni con dolore lombare, LBP Rating Scale e analisi siero sanguigno.

Il follow-up è stato eseguito a fine trattamento e 11 mesi dopo la fine del trattamento; l'analisi del siero sanguigno è stata valutata a inizio trattamento e a fine trattamento. Inoltre, tutti i soggetti sono stati sottoposti a controllo con RM dopo 14 mesi dalla fine del trattamento.

29 pazienti hanno completato il trattamento (10 donne, età media 45,7 anni e 19 uomini con età media di 49 anni).

Le iniziali lesioni discali erano le seguenti: 4 (14%) pazienti avevano bulging discale, 12 (41%) una protrusione discale, 5 (17%) un'iniziale protrusione, 7 (24%) un'estrusione, and 1 (3%) un disco sequestrato.

Usando la "misura di percezione globale dello stato di salute", alla fine del trattamento, 15 (52%) pazienti hanno riportato un miglioramento importante, 7 (24%) stavano moderatamente meglio, e 7 (24%) non hanno notato nessun cambiamento. Nessuno ha sperimentato sintomi negativi. Approssimativamente 23 pazienti hanno ridotto la loro RMDQ più del 30%, con miglioramento statisticamente significativo ($p < 0.001$).

La "Patient-specific function scale" ($n = 28$) ha misurato risultati statisticamente significativi ($p < 0.001$), così come l'analisi dei giorni senza mal di schiena durante gli ultimi 100 giorni ($n = 27$) ($p < 0.001$) e il mal di schiena ($n = 29$) ($p < 0.001$).

L'analisi del siero sanguigno ha delineato un eccesso dei valori di riferimento solo in pochi pazienti, indicando che non era presente nessuna infezione aggressiva. È stata evidenziata solo una modesta differenza dall'inizio del trattamento alla fine del trattamento rispetto i valori presi di riferimento, ma nulla di statisticamente significativo.

CORTICOSTEROIDI

➤ Nello studio di Fayad et al.¹⁴ sono state analizzate l'intensità dell'infiammazione del piatto vertebrale (MC) con l'uso della RM e la risposta clinica all'iniezione intradiscale di corticosteroidi in pazienti con LBP.

Nello studio sono stati reclutati 74 pazienti (30 uomini, 44 donne; range di età compresa tra 32–70 anni) con lombalgia non responsiva al trattamento conservativo di almeno 3 mesi.

I pazienti sono stati classificati, con l'uso di RM, secondo la morfologia dei piatti vertebrali con Modic Change tipo I ($n=37$); quelli con un mix di MC di tipo I e II con predominanza di edema hanno fatto parte del gruppo I-2 ($n=25$) e quelli con predominanza di grasso al gruppo II-1 ($n=12$).

I soggetti sono stati sottoposti a iniezione intradiscale di corticosteroidi, eseguita con accesso posterolaterale.

Gli outcome sono stati valutati a inizio trattamento, dopo 1, 3 e 6 mesi dall'iniezione intradiscale. Essi hanno riguardato: VAS, Quebec disability score, cammino, rigidità mattutina, modified Schober test and finger- tip-to-floor test, analisi con RM.

Il dolore (VAS) è diminuito da inizio trattamento fino a 1 mese di 30.2 ± 26.6 mm nel gruppo MC I 1, 29.4 ± 21.5 mm nel gruppo Modic I- 2, and 5.3 ± 25.5 mm nel gruppo MC II-1.

La riduzione della disabilità è stata migliore nei gruppi Modic I e Modic I-2 rispetto al gruppo Modic II-1, ma non in modo significativo.

A 3 e 5 mesi dall'iniezione, i gruppi Modic I and Modic I-2 hanno presentato risultati migliori rispetto al gruppo Modic II-1 group per tutti gli outcome, ma comunque senza differenze significative tra i gruppi.

4 DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

IL TRATTAMENTO CON STABILIZZAZIONE VERTEBRALE

La fusione chirurgica ha rappresentato il precedente trattamento di elezione per le patologie degenerative della colonna vertebrale lombare, comprendendo differenti tecniche di fusione vertebrale.

A causa delle limitazioni e svantaggi seguiti alla fusione spinale, sono stati sviluppati nuovi approcci per stabilizzare l'unità spinale funzionale. Tali problematiche comprendono la pseudoartrosi, non-unione, rottura degli impianti chirurgici, riduzione del ROM spinale, patologia a carico dei segmenti vertebrali adiacenti e algia a livello del sito "donatore", infezione^{5, 16, 26}.

I recenti sistemi di stabilizzazione dinamica spinale sono stati sviluppati per preservare il movimento del segmento operato⁴⁰.

Lo studio di Canbay et al.⁹ ha studiato il modello chirurgico di stabilizzazione dinamica posteriore in un campione di 53 pazienti: 27 appartenenti al gruppo 1 sottoposto a stabilizzazione dinamica posteriore e 26 nel gruppo 2 (controllo) che ha seguito terapia conservativa farmacologica con antinfiammatori non steroidei (NSAID) e un programma di esercizi di educazione alla corretta postura in stazione eretta, seduti, a riposo.

Nello studio si sono rivelati statisticamente significativi i miglioramenti di VAS e ODI sia nel gruppo controllo sia nel gruppo trattamento, anche se quelli più rappresentativi sono stati rilevati nel gruppo trattamento chirurgico.

La VAS iniziale non è cambiata in modo significativo tra i due gruppi ($p = 0.323$): i pazienti del gruppo 1 hanno avuto solo un leggero cambiamento della VAS (da 7.78 a 7.74) dopo 6 mesi di trattamento conservativo-esercizi rispetto al gruppo 2. La VAS, dopo 6 mesi di trattamento, non ha mostrato cambiamenti significativi tra i due gruppi ($P = 0.063$), ma è cambiata significativamente nel gruppo 1 dopo un anno dalla chirurgia ($p = 0.0001$), dopo 3 mesi ($p = 0.0001$), tra le valutazioni preparatorie e un anno dalla chirurgia. I punteggi rilevati da ODI non hanno mostrato cambiamenti significativi tra i due gruppi ($p = 0.257$). Inoltre, l'ODI registrata, ha mostrato cambiamenti significativi nel gruppo 1 durante il trattamento ($p = 0.0001$) ed è migliorata significativamente tra la valutazione preparatoria e 3 mesi dopo la chirurgia ($p = 0.0001$), tra la valutazione preparatoria e a un anno dalla chirurgia ($p = 0.0001$). I valori di ODI non sono cambiati in modo significativo nel gruppo 2 ($p = 0.098$) dall'inizio e 6 mesi di trattamento conservativo, ma vi sono state differenze significative dall'inizio a un anno di trattamento nel follow-up ($p = 0.0001$).

I risultati trovati nel trial clinico, per i valori di VAS e ODI, sono concordi con quelli riportati da Reyes- Sánchez et al.³².

In modo analogo, Zagra et al.⁴¹ riporta significativi miglioramenti per quanto concerne il dolore e i valori di disabilità al follow-up di un anno, utilizzando attraverso uno studio prospettico, un nuovo sistema di stabilizzazione lombare dinamica in pazienti con instabilità vertebrale lombare degenerativa⁴¹.

Il numero di HIZ, verificati con RM, nel gruppo 1 è diminuita significativamente dall'inizio a 1 anno dalla chirurgia ($p = 0.0001$): la presenza di HIZ era predominante nella valutazione iniziale del gruppo 1, osservata in 35 di 39 livelli (89.7%); a un anno dalla chirurgia, le HIZ erano presenti in 11 su 39 livelli (28.2%).

Le HIZ erano presenti in 27 di 31 livelli (87.09%) nel gruppo 2, e non sono sparite nel periodo di follow-up. La reidratazione dei dischi e i miglioramenti nei gradi Pfirrmann potrebbero essere un beneficio della stabilizzazione.

La reidratazione discale e i miglioramenti nei gradi Pfirrmann possono essere una peculiarità dei sistemi di stabilizzazione dinamica come riportato da Schnake et al. e Reyes-Sánchez et al.³².

I sistemi di stabilizzazione dinamica mostrano incoraggianti miglioramenti in pazienti con patologia degenerativa discale. Sebbene non ci sia evidenza che tali impianti conducano a una rigenerazione discale, i miglioramenti nei gradi Pfirrmann, la scomparsa degli HIZs con associati migliori valori VAS e ODI indicano che questi sistemi potrebbero creare un ambiente favorevole alla rigenerazione biologica.

Recentemente¹⁰, sono stati comparati gli outcome chirurgici di una semplice discectomia e la fusione lombare intervertebrale posteriore (iPLIF) in pazienti con ernia lombare e MC. Nello studio di Cao et al.¹⁰ 47 pazienti sono stati trattati con semplice micro-discectomia, 44 pazienti sono stati operati con iPLIF. I risultati hanno riportato una diminuzione significativa nel dolore (VAS) in entrambi i gruppi dopo 18 mesi la chirurgia ($P < 0.05$). Nei pazienti con iPLIF la VAS ha avuto una diminuzione maggiormente significativa, ma non ci sono state differenze significative nel dolore percepito all'arto inferiore rispetto la zona lombare.

Lo studio riporta che la fusione lombare intervertebrale posteriore (iPLIF) può produrre maggiori benefici rispetto alla semplice discectomia nel trattamento del LBP in pazienti con erniazione lombare discale e modic changes (LDH-MC).

La ragione ipotizzata è che la semplice discectomia rimuove la protrusione foraminale delle radici nervose rilasciando le emergenze sciatiche. Tuttavia, viene sottolineato che anche la percentuale rimanente di disco degenerato in aggiunta alla degenerazione delle limitanti somatiche può produrre LBP. I risultati degli autori mostrano che il 23.4% dei pazienti con LDH-MC non aveva apparenti miglioramenti nel dolore dopo semplice discectomia. Tale affermazione potrebbe effettivamente indicare una progressione della patologia discale e della degenerazione delle limitanti somatiche.

Scarse evidenze scientifiche supportano l'efficacia di iPLIF rispetto la semplice discectomia in pazienti con LDH-MC. I risultati di questo studio dimostrano che il iPLIF offre un aumentato grado di successo in pazienti con LBP: solo 4.5% dei pazienti iPLIF non ha mostrato miglioramenti postchirurgici. Tali miglioramenti sono attribuibili a diversi fattori: l'abbondante rimozione di materiale discale e limitanti degenerate elimina la maggior causa di algia lombare.

Inoltre, la stabilizzazione della colonna posteriore può prevenire l'instabilità segmentale e favorire la fusione vertebrale.

Il fallimento della fusione chirurgica risulta associato a MC tipo 1 con associato LBP⁸. Poiché la semplice discectomia libera l'algia radicolare così come iPLIF, l'iPLIF dovrebbe essere indicato in pazienti con maggior LBP rispetto a segno radicolare.

Liu Hai-ying et al.²⁴ hanno studiato i risultati clinici a breve e medio termine di una tipologia di chirurgia vertebrale che potrebbe prevenire la degenerazione dei segmenti adiacenti a quelli operati chirurgicamente con fusione vertebrale.

Infatti, la chirurgia "Topping-off" è una nuova tecnica chirurgica che combina la fusione rigida con supporto dei processi interspinosi per prevenire la degenerazione dei segmenti adiacenti.

Nello studio, i soggetti sono stati suddivisi in due gruppi: il primo (intervento Topping-off), composto da 31 pazienti sottoposto a fusione lombare L5-S1 e chirurgia L4-L5 ISP; il secondo, formato da 48 pazienti sottoposti a fusione lombare posteriore L5-S1 (controllo). Nel gruppo Topping-off, i risultati della VAS sono scesi da 7.3 ± 1.3 to 1.8 ± 1.9 dopo la chirurgia con differenza significativa ($t=12.1$, $P < 0.01$). Per il gruppo PLIF i valori della VAS sono diminuiti da 6.9 ± 1.6 a 2.3 ± 1.5 dopo la chirurgia con differenza significativa ($t=13.5$, $P < 0.01$).

I valori di JOA preoperatori 12.3 ± 3.5 e 13.5 ± 5.0 nel gruppo Topping-off e PLIP, sono rispettivamente migliorati a 22.9 ± 3.6 e 24.0 ± 4 .

Entrambi i gruppi hanno avuto differenze statisticamente significative ($P < 0.01$) nella visione con imaging di iperestensione e iperflessione.

Gli autori affermano che la chirurgia "Topping-off" e convenzionale PLIF mostrano un simile effetto terapeutico senza apparenti anomalie sintomatiche o radiografiche nel breve e medio follow up. Per tale motivo, gli autori affermano che tale tecnica chirurgica può prevenire l'aumento del ROM a carico dei segmenti vertebrali adiacenti prevenendone quindi il rischio di patologia post-chirurgica.

La chirurgia Topping-off ha i seguenti vantaggi: riduce i livelli di fusione totale evitando la fissazione di precedenti segmenti degenerati adiacenti a quelli responsabili di patologia discale, protegge i segmenti adiacenti offrendo una transizione tra il segmento fuso e non operato; riduce le problematiche in caso di revisione chirurgica.

Allo stato attuale, scarse convincenti pubblicazioni scientifiche riportano l'efficacia o sicurezza di questa tecnica chirurgica. Futuri studi sono necessari per valutare i benefici effettivi e gli svantaggi.

Lo studio condotto da Meisel et al.²⁵ ha analizzato gli outcome radiologici e clinici in una popolazione di pazienti trattati con fusione lombare chirurgica posteriore e rhBMP-2, collagene riassorbibile. Secondo gli autori, l'uso di proteine ossee (BMPs), potrebbe aumentare ed aiutare il processo di ossificazione.

I 17 pazienti sono stati sottoposti a chirurgia con iPLIF seguendo un protocollo chirurgico. Dai risultati emersi, l'ossificazione delle aree decalcificate vertebrali è stata evidente dopo 6 mesi.

I pazienti dopo 24 mesi erano asintomatici, hanno avuto remissione del dolore, miglioramento delle condizioni di salute e un miglioramento della qualità di vita.

Meisel et al.²⁵ riporta un metodo di valutazione della fusione vertebrale nel breve periodo del processo di guarigione. Mentre tutti i pazienti raggiungono fusione a 6 mesi, tutti mostrano temporanei fenomeni osteoclastici a 3 mesi cosa che non era mai stata riportata in studi di valutazione della fusione spinale.

L'utilizzo di rhBMP-2 può causare iniziale riassorbimento dell'osso trabecolare, ma non sono tuttavia disponibili studi che correlino la dose alla gravità di tale processo.

Data la mancanza di crescita di osso ectopico, nonostante gli alti livelli di dose, la risposta metabolica della perfusione osteoblastica sembra appropriatamente accoppiata al bilancio morfologica.

Precedenti studi riportano una serie di effetti successivi all'utilizzo di tale composto inclusi variazioni vascolari, cellulari ma anche un maggior accesso mesenchimale e alle cellule progenitrici ematopoietiche.

Gli effetti di rhBMP-2 nei *patterns* di guarigione sono stati investigati in uno studio prospettico multicentrico non-cieco⁶, dopo fusione lombare anteriore utilizzando solitari impianti costituiti da singoli fili/clip chirurgiche.

In accordo con quanto osservato da Meisel et al.²⁵, ma con differente sequenza temporale, tutte le aree risultavano guarite a 24 mesi. I risultati di questo studio preliminare suggeriscono futuri lavori volti a valutare se rhBMP-2 può essere usato come alternativa all'autotrapianto osseo in pazienti con PLIF.

IL TRATTAMENTO CON MENISCECTOMIA

Secondo Sorlie et al.³⁵ i pazienti MC 1 che sono stati operati di ernia discale lombare presentano minor miglioramento nel dolore lombare a 12 mesi dopo la chirurgia, rispetto ai pazienti con qualsiasi altro tipo di MC o in assenza di MC. Il dolore radicolare, secondo gli

autori, migliora in modo significativo i tutti i pazienti indipendentemente dalla presenza di condizione MC 1 pre-operatoria o abitudini da fumatore. Due studi riportano l'associazione tra prevalenza di MC e pazienti fumatori nonostante uno studio successivo non evidenzia relazioni tra la condizione fumo e la predisposizione a sviluppare MC ²³.

Due studi recenti hanno valutato l'influenza degli MC nei miglioramenti del LBP dopo microdiscectomia lombare; Chin et al. ¹² inoltre, trovano un *trend* di miglioramento maggiore in pazienti senza MC, mentre recentemente Ohtori et al. ²⁸ non trova differenza statisticamente significative comparando gli outcome dopo microdiscectomia tra pazienti con o senza MC tipo 1. E' probabile che il potere di questi studi fosse ridotto e in ogni caso le abitudini del fumo non siano state prese in considerazione. Valutando la necessità di ricorrere alla chirurgia in questi pazienti, secondo Sorlie et al. è importante valutare l'interazione fumo-MC 1. Diversi studi hanno dimostrato un effetto negativo del fumo sull'outcome dopo chirurgia lombare e inoltre hanno indicato che la cessazione della condizione fumo può ridurre il dolore cronico lombare e migliorare gli outcome ³³.

In conclusione, si può affermare che i pazienti con MC 1 pre-operatorio possono avere significative aspettative di miglioramento del dolore lombare un anno dopo la microdiscectomia, solo in caso di assenza della condizione fumo.

L'impatto della chirurgia sul naturale decorso delle lesioni e sullo stato di salute del paziente è stato studiato anche da Rahme et al. ³¹. Gli autori hanno studiato 97 pazienti operati con intervento di micro-discectomia per sintomatologia di ernie lombari.

Dai risultati, dopo il follow up, è emerso che il 26.8% ha riportato moderata sciatica persistente (VAS Scores 4–6), il 29.3% soffriva di moderato dolore lombare, e il 31.7% ha avuto evidenze cliniche di instabilità segmentale. Solo 1 paziente (2.4%) ha riportato sciatica severa (VAS Score > 6) e nessuno severo dolore lombare.

La maggior parte (92.7%) aveva solo una minima disabilità con ODI (ODI < 20%), solo il 7.3% moderata disabilità (ODI 20%–40%), e nessuno severa disabilità.

Inoltre, tutti i pazienti sono rimasti soddisfatti dell'operazione e dei risultati chirurgici, la maggior parte (80.5%) è tornata a tempo pieno al lavoro, con un cambio delle condizioni lavorative solo per il 19.5%.

Al momento del follow-up, la prevalenza dei MCs, nel livello operato, è incrementata dal 46.3% al 78% nei pazienti senza MC preoperatorio (Tipo 0). 13 pazienti (59.1%) hanno mostrato una nuova lesione vicino al livello del disco operato: Tipo 2 in 9 pazienti (40.9%) e tipo 1 in 4 pazienti (18.2%).

Nessuno dei MC presenti si è convertito in tipo 0; dei 5 di tipo 1, 3 (60%) si sono convertiti al tipo 2, e 2 (40%) sono rimasti al tipo 1. Al momento del follow-up, il 63.4% dei pazienti aveva MC tipo 2 nel livello operato, mentre solo il 14.6% aveva il tipo 1.

Rahme et al. ³¹ riporta che durante un follow-up di 3-5 anni dopo discectomia lombare, la prevalenza di queste lesioni aumentò da 46% a 78%, in accordo con Barth et al.³ e Albert and Manniche. Al contrario, in queste serie chirurgiche c'è un' aumentata prevalenza di MC tipo 2 a 3-5 anni dopo discectomia lombare, variando da di tipo 0 in tipo 2 oppure di tipo 1 in tipo 2.

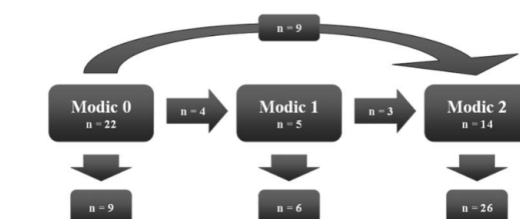


FIG. 2. Course of MCs 3–5 years following lumbar discectomy.

Studio di: "Rahme R, Moussa R, Bou-Nassif R, et al. What happens to Modic changes following lumbar discectomy? Analysis of a cohort of 41 patients with a 3- to 5-year follow-up period. *J Neurosurg Spine*. 2010;13:562-567"

Poichè viene generalmente affermato che i MC di tipo 1 sono forti markers dell'instabilità biomeccanica mentre i tipo 2 riflettono un ambiente più biomeccanicamente stabile, i risultati di Rhame et al.³¹ suggeriscono che la discectomia lombare può portare a un'accelerata transizione dallo stato di instabilità segmentale a quello di deformità fissa nel disco operato.

Tale affermazione è supportata da un ridotto livello di moderato LBP cronico nel sottogruppo di pazienti che presentano una conversione a tipo 2. Dopo discectomia lombare la maggior parte dei pazienti sviluppa MC in particolare di tipo 2 a livello del sito operato. Questo può risultare da un'accelerata processo di degenerazione nel disco operato che porta alla degenerazione del tessuto adiposo subcondrale.

La presenza di MC pre o post-operatoria non sembra modificare l'outcome clinico.

IL TRATTAMENTO CON ESERCIZIO VS RIPOSO

Jensen¹⁹, nel suo trial, ha cercato di verificare la possibile eziologia meccanica dei MC. In questa teoria lo stress meccanico esercitato sulla colonna e i microtraumi ripetuti sui corpi vertebrali si configurano come gli elementi principali dell'eziopatogenesi dei MC. Prendendo l'ipotesi meccanica come assunto, lo scarico della colonna vertebrale, con la riduzione degli stress meccanici, risulterebbe essere uno dei trattamenti teoricamente più corretti per i MC. Jensen, ha eseguito uno studio in cui ha paragonato il trattamento standard (esercizi attivi) contro il "riposo" su un campione di soggetti con LBP e MC.

Jensen et al.¹⁹ non trovano differenze statisticamente significative tra i due approcci terapeutici: approccio di trattamento-riposo e gruppo di controllo-esercizio. In questo studio il nuovo approccio investigato consiste in una combinazione di riposo e cintura lombare.

Sebbene una recente *Cochrane Review* riporti che è "ancora poco chiaro se i supporti lombari siano più efficaci rispetto a nessun altro intervento nel trattamento di LBP"³⁸, gli autori non sono in grado di trovare evidenze dell'effetto clinico di utilizzo di cinture lombari nel trattamento specifico per MCs.

Nel seguente studio, il gruppo-esercizio migliora del 16% per il dolore e 21% per disabilità e quindi il miglioramento segue tanto riportato da altri autori in studi su popolazioni simili di pazienti. Nonostante le linee guida raccomandino un periodo minimo di 12 settimane³⁴, nello studio di Jensen et al. tale periodo, che risulta di solo 10 settimane, figura quindi come una significativa limitazione dello studio. Una delle motivazioni della mancata efficacia del trattamento sperimentale potrebbe essere l'insufficiente quantità di tempo passata a riposo o indossando il corsetto. I pazienti hanno riposato in media 1 ora e 34' al giorno e portato il corsetto 1 ora e 33'; potrebbe quindi essere possibile che la quantità di riposo non fosse sufficiente a permettere la guarigione dei piatti vertebrali. Un altro possibile Bias risiede nel diverso comportamento delle varie classi di MC. In questo studio sono stati inseriti indifferentemente pazienti con MC 1-2-3. Avendo i vari tipi di alterazioni un substrato pato-anatomico differente, potrebbero anche avere comportamenti diversi in relazione alla riduzione dello stress meccanico. Il riposo potrebbe ad esempio essere più efficace nei MC di tipo 1 in cui, basandosi sulla teoria meccanica, le microlesioni e il processo infiammatorio sembrano essere maggiormente rappresentate e quindi potrebbero reagire positivamente alla riduzione dello stress meccanico; al contrario dei MC di tipo due in cui il tessuto osseo sembra essere rimpiazzato da tessuto adiposo. Gli autori assumono che gli MCs siano una causa di dolore nella coorte di individui, ma è possibile che fattori psico-sociali o anomalie patologiche/anatomia spinali possano aver influenzato la variabile dolore.

Keller et al.²¹ suggerisce di approcciare pazienti con LBP cronico con un modello di guarigione bio-psico-sociale. Infatti, il principale risultato è stato l'assenza di associazioni di MT1 e MT2 e lo sviluppo clinico del dolore, della funzione e della FABQ in una popolazione di pazienti con lombalgia cronica non specifica. MT1 e MT2 non rappresentano i fattori prognostici per la guarigione, mentre il livello educativo rappresenta un forte indice predittivo di ricovero clinico.

Infatti, i pazienti con educazione universitaria presentano un maggior successo di guarigione. Tale metodo è in accordo con quanto suggerito dalle linee europee volte a ridurre la paura e ad assicurare e incoraggiare il paziente per il ritorno alle condizioni di normalità¹.

Bisogna comunque sottolineare che il successo dipende dalla capacità individuale di sviluppare le informazioni derivanti da tale modello. Per questo motivo, persone con un background educativo maggiore aumentano la probabilità di comprendere meglio le informazioni e quindi di raggiungere la guarigione³⁷.

IL TRATTAMENTO CON BIFOSFONATI

I bifosfonati sono analoghi sintetici (BPs) regolatori della produzione ossea endogena e rappresentano potenti inibitori dell'attività osteoclastica¹⁷. I bifosfonati contenenti azoto, come gli ZA, fermano la secrezione pro-infiammatoria di citochine come l'interleuchina 1 (IL-1), TNF- α e IL-6²⁹.

Nello studio di Koivisto et al.²² i miglioramenti nella maggior parte dei parametri valutati erano maggiori nel gruppo ZA (acido zoledronico) attraverso tutto il periodo di follow-up.

Il trend positivo osservato in questo studio, può essere parzialmente alla capacità generica dei bifosfonati del *turnover* osseo sopprimendo l'attività osteoclastica e inducendo diretti effetti antinfiammatori. Studi precedenti¹⁸ hanno mostrato che pazienti trattati con ZA mostravano ridotta erosione ossea che raramente progrediva in edema osseo in RM.

Nello studio di Kovisto et al.²² sono stati selezionati due gruppi di 20 soggetti con MC 1-2 e misti, sottoposti all'iniezione di ZA e all'iniezione placebo. Gli outcome sono stati misurati a 1 e a 12 mesi. Dai risultati è emerso che il gruppo sottoposto all'iniezione di ZA ha avuto un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo con una riduzione di 2,2 punti alla scala VAS contro gli 0,9 del gruppo placebo. Tuttavia, a 12 mesi la differenza fra i due gruppi è minima, con una riduzione totale della VAS di 2,8 punti per il gruppo ZA e di 2,2 per il gruppo placebo. Non ci sono state differenze significative rispetto le capacità funzionali, la riduzione del dolore a 1 mese e a 12 mesi.

I limiti di questo trial riguardano la bassa numerosità campionaria e la mancanza di un'analisi separata delle diverse classi di MC. Per quanto mostrato da questo studio i bifosfonati sembrano poter rappresentare un'efficace terapia nel brevissimo termine (1 mese), soprattutto per quanto riguarda la riduzione del dolore.

Inoltre, non bisogna dimenticare che i bifosfonati possono provocare effetti collaterali collegati principalmente all'iniezione intravenosa e che l'utilizzo di una differente somministrazione e/o posologia potrebbe figurare come una nuova terapia da indagare.

Nello studio di Wilkens et al.³⁹ è stato esaminato il decorso del MC e HIZ (area focale con alta intensità di segnale nella parte posteriore dell'anulus del disco) e comparato il decorso tra due gruppi di pazienti con lombalgia cronica: un gruppo (n= 19) trattato per 6 mesi con assunzione orale di glucosammine (GS), un altro (24) trattato con placebo.

Secondo gli autori, le GS faciliterebbero la conversione del MC tipo I al tipo II o III e preverrebbero il cambiamento di MC di tipo II o III verso uno stato infiammatorio di tipo I. Inoltre, ridurrebbero la sezione del MC o ne preverrebbero l'aumento di dimensione.

Nello studio di Wilkens et al.³⁹ almeno l'80% degli MC e più del 85% degli HIZs (zone ad alta intensità) rimane stabile durante il periodo dello studio di 6- 18 mesi.

Nessuno degli MC guariva, ma nuovi MC, tutti tipo I o tipo I/II, si sviluppano in 10 dei 450 spazi intersomatici. Differenti ragioni possono spiegare la mancanza di risultato clinico tra i gruppi GS (glucosammine) e placebo. Tuttavia, GS può essere inefficace nell'attività antinfiammatoria e nella riduzione di secrezione di mediatori pro-infiammatori. Il periodo di 6 mesi potrebbe essere troppo breve per osservare un effetto in un'area con ridotta perfusione vascolare. E' infine possibile che GS non raggiunga l'area target a causa di bassa concentrazione ematica totale o ridotta perfusione alle vertebre e dischi lombari.

Nello studio di Cecchetti et al.¹¹ si è verificato se il pamidronato intravenoso desse beneficio nei pazienti con anchilosi spondilite che sono stati refrattari al trattamento con antinfiammatorio non steroidei, farmaci. Gli autori avrebbero ipotizzato che il pamidronato potrebbe essere efficace nel trattamento dei MC tipo I.

Nello studio sono stati reclutati 48 pazienti, assegnati con randomizzazione a uno dei due gruppi, con 24 soggetto ognuno. un gruppo ha assunto pamidronato, mentre l'altro placebo. il prodotto utilizzato è stato 10 ml di disodio pamidronato 9 mg/ml che è stata diluito in 500 ml of 0.9% di soluzione di sodio cloridrico per infusione intravenosa. il gruppo placebo ha ricevuto infusione intravenosa di 500 ml di 0.9% odio cloridrico.

I risultati dello studio pilota di Cecchetti et al.¹¹ risultano incoraggianti³⁰ suggeriscono l'esteso utilizzo di pamidronato nelle patologie ossee dolorose (EDDD), nonostante studi più approfonditi siano necessari ad approfondire l'efficacia di tale terapia. I risultati dello studio sono in via di pubblicazione.

IL TRATTAMENTO CON ANTIBIOTICI

Nello studio pilota di Albert et al.², riguardo all'ipotesi di infezione, il trattamento antibiotico appare efficace in pazienti con LBP e MC tipo 1. I risultati positivi dell'antibiotico-terapia supportano l'ipotesi che alcuni MC possano risultare da una bassa carica infettiva batterica.

Modic nel 1984²⁷ identificò 5 pazienti con sospetta infezione discale agli adiacenti piatti vertebrali. I pazienti sono stati trattati con antibiotici per 8 settimane e rivalutati; al follow-up il segnale discale mostrava guarigione e degenerazione. Stirling et al.³⁶ ha coltivato invece tessuto nucleare in condizioni sterili prelevato mediante chirurgia per erniazione di materiale discale lombare. 53% dei campioni erano infettati da un poco virulento organismo anaerobio (*Propionibacterium acnes* and *Corynebacterium propinquum*). Molti antibiotici specialmente i derivati delle tetracicline hanno un'azione antinfiammatoria, attraverso l'iniezione dei TNFa, risultando quindi una riduzione del dolore. L'effetto positivo osservato potrebbe essere attribuito all'effetto antinfiammatorio rispetto all'antibiotico. Albert et al. stabilisce quindi che i batteri non possano essere la sola causa degli MC e che gli Mc rapprendi il punto finale di un più complesso percorso patologico. I risultati di questi studi supportano in ogni caso il probabile effetto terapeuti degli antibiotici in pazienti che soffrono di LBP e MC.

IL TRATTAMENTO CON CORTICOSTEROIDI

L'utilizzo di iniezioni di corticosteroidi per il trattamento del LBP rappresenta una tecnica curativa esaminata da parecchio tempo. E' possibile che l'infiltrazione con corticosteroidi possa essere adatta in alcuni sottogruppi di pazienti con LBP. Infatti, l'uso di farmaci steroidei potrebbe essere utile nei MC I, caratterizzati da alterazioni vertebrali in cui è presente un processo infiammatorio.

Lo studio di Fayal et al. ¹⁴ mostra come l'iniezione intradiscale sia più efficace nei pazienti con MC di grado I e I-2 piuttosto che Modic II. Le variabili degli outcome appaiono migliori quando il processo infiammatorio è predominante a carico della matrice ossea delle limitanti somatiche vertebrali. I risultati degli autori sono d'accordo con Buttermann et al. ^{8 7} e Farad et al. che afferma che gli steroidi siano più efficaci in pazienti con diagnosi RM di patologia infiammatoria discogenica a carico delle limitanti somatiche vertebrali.

Tuttavia, come osservato nelle articolazioni periferiche, il beneficio dell'iniezione locale di corticosteroidi può ridursi nel tempo ⁴.

Lo studio svolto da Buttermann et al. ⁷ paragona due trattamenti, l'iniezione di corticosteroidi e l'iniezione di placebo. Lo studio è stato effettuato su due campioni con caratteristiche dolorose simili, uno con MC 1 e l'altro senza MC. L'autore risulta tuttavia poco chiaro nell'esplicitare il percorso di selezione e di trattamento dei pazienti che viene rappresentato esclusivamente da una tabella. Inoltre nello studio non vengono riportati dati numerici rispetto ai risultati, ma questi ultimi vengono raccolti in una tabella poco chiara. Inoltre, nello studio si denota un elevato numero di drop-out: nel gruppo con MC sottoposto a discografia (placebo) su 38 soggetti, 37 hanno abbandonato lo studio tra cui 29 per sottoporsi a un intervento chirurgico di fusione. Negli altri gruppi il drop out supera il 60%. La qualità dello studio risulta essere pertanto molto bassa rendendo così quasi impossibile ottenere dati utili a favore o contro l'utilizzo di corticosteroidi nel trattamento del LBP associato a MC.

Questa revisione ha voluto analizzare in modo specifico l'efficacia di diversi trattamenti conservativi e non in presenza di Modic Change (MC) in quadri di LBP.

L'analisi degli studi ha portato alla sintesi delle seguenti conclusioni:

- nessuna differenza significativa negli *outcome* clinici tra il trattamento conservativo-esercizio e trattamento-riposo in soggetti con LBP cronico e MC;
- la stabilizzazione dinamica posteriore potrebbe prevenire l'instabilità segmentale e favorire la fusione vertebrale in pazienti con maggiore LBP rispetto a segni radicolari;
- il trattamento con bifosfonati potrebbe ridurre gli effetti del *turnover* osseo sopprimendo l'attività osteoclastica e inducendo diretti effetti antinfiammatori;
- a supporto della teoria batterica-infettiva dei MC, il trattamento antibiotico appare efficace in pazienti con LBP e MC tipo 1;
- il trattamento con iniezione intra-discale di corticosteroidi ¹⁴ è più efficace nei casi in cui è presente uno stato infiammatorio (MC tipo I).

5 BIBLIOGRAFIA

1. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J*. 2006;15 Suppl 2:S192-300.
2. Albert HB, Manniche C, Sorensen JS, Deleuran BW. Antibiotic treatment in patients with low-back pain associated with Modic changes Type 1 (bone oedema): a pilot study. *Br J Sports Med*. 2008;42:969-973.
3. Barth M, Diepers M, Weiss C, Thome C. Two-year outcome after lumbar microdiscectomy versus microscopic sequestrectomy: part 2: radiographic evaluation and correlation with clinical outcome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33:273-279.
4. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD005328.
5. Bono CM, Lee CK. Critical analysis of trends in fusion for degenerative disc disease over the past 20 years: influence of technique on fusion rate and clinical outcome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29:455-463; discussion Z455.
6. Burkus JK, Sandhu HS, Gornet MF. Influence of rhBMP-2 on the healing patterns associated with allograft interbody constructs in comparison with autograft. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31:775-781.
7. Buttermann GR. The effect of spinal steroid injections for degenerative disc disease. *Spine J*. 2004;4:495-505.
8. Buttermann GR, Heithoff KB, Ogilvie JW, Transfeldt EE, Cohen M. Vertebral body MRI related to lumbar fusion results. *Eur Spine J*. 1997;6:115-120.
9. Canbay S, Ataker Y, Canbulat N, et al. Effect of Posterior Dynamic Instrumentation on High-Intensity Zone in Lumbar Degenerative Disc Disease. *Turk Neurosurg*. 2015;25:578-585.
10. Cao P, Chen Z, Zheng Y, et al. Comparison of simple discectomy and instrumented posterior lumbar interbody fusion for treatment of lumbar disc herniation combined with Modic endplate changes. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127:2789-2794.
11. Cecchetti S, Pereira B, Roche A, et al. Efficacy and safety of pamidronate in Modic type 1 changes: study protocol for a prospective randomized controlled clinical trial. *Trials*. 2014;15:117.
12. Chin KR, Tomlinson DT, Auerbach JD, Shatsky JB, Deirmengian CA. Success of lumbar microdiscectomy in patients with modic changes and low-back pain: a prospective pilot study. *J Spinal Disord Tech*. 2008;21:139-144.
13. Eser O, Gomleksiz C, Sasani M, et al. Dynamic stabilisation in the treatment of degenerative disc disease with modic changes. *Adv Orthop*. 2013;2013:806267.
14. Fayad F, Lefevre-Colau MM, Rannou F, et al. Relation of inflammatory modic changes to intradiscal steroid injection outcome in chronic low back pain. *Eur Spine J*. 2007;16:925-931.
15. Hellum C, Johnsen LG, Gjertsen O, et al. Predictors of outcome after surgery with disc prosthesis and rehabilitation in patients with chronic low back pain and degenerative disc: 2-year follow-up. *Eur Spine J*. 2012;21:681-690.
16. Hilibrand AS, Robbins M. Adjacent segment degeneration and adjacent segment disease: the consequences of spinal fusion? *Spine J*. 2004;4:190S-194S.
17. Hughes DE, MacDonald BR, Russell RG, Gowen M. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J Clin Invest*. 1989;83:1930-1935.

18. Jarrett SJ, Conaghan PG, Sloan VS, et al. Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1410-1414.
19. Jensen RK, Leboeuf-Yde C, Wedderkopp N, Sorensen JS, Manniche C. Rest versus exercise as treatment for patients with low back pain and Modic changes. A randomized controlled clinical trial. *BMC Med.* 2012;10:22.
20. Kang KK, Shen MS, Zhao W, Lurie JD, Razi AE. Retrolisthesis and lumbar disc herniation: a postoperative assessment of patient function. *Spine J.* 2013;13:367-372.
21. Keller A, Boyle E, Skog TA, Cassidy JD, Bautz-Holter E. Are Modic changes prognostic for recovery in a cohort of patients with non-specific low back pain? *Eur Spine J.* 2012;21:418-424.
22. Koivisto K, Kyllonen E, Haapea M, et al. Efficacy of zoledronic acid for chronic low back pain associated with Modic changes in magnetic resonance imaging. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:64.
23. Kuisma M, Karppinen J, Haapea M, et al. Are the determinants of vertebral endplate changes and severe disc degeneration in the lumbar spine the same? A magnetic resonance imaging study in middle-aged male workers. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:51.
24. Liu HY, Zhou J, Wang B, et al. Comparison of Topping-off and posterior lumbar interbody fusion surgery in lumbar degenerative disease: a retrospective study. *Chin Med J (Engl).* 2012;125:3942-3946.
25. Meisel HJ, Schnoring M, Hohaus C, et al. Posterior lumbar interbody fusion using rhBMP-2. *Eur Spine J.* 2008;17:1735-1744.
26. Miyakoshi N, Abe E, Shimada Y, Okuyama K, Suzuki T, Sato K. Outcome of one-level posterior lumbar interbody fusion for spondylolisthesis and postoperative intervertebral disc degeneration adjacent to the fusion. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25:1837-1842.
27. Modic MT, Pavlicek W, Weinstein MA, et al. Magnetic resonance imaging of intervertebral disk disease. Clinical and pulse sequence considerations. *Radiology.* 1984;152:103-111.
28. Ohtori S, Yamashita M, Yamauchi K, et al. Low back pain after lumbar discectomy in patients showing endplate modic type 1 change. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35:E596-600.
29. Pennanen N, Lapinjoki S, Urtti A, Monkkonen J. Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1 beta, IL-6 and TNF alpha secretion from RAW 264 cells in vitro. *Pharm Res.* 1995;12:916-922.
30. Poujol D, Ristori JM, Dubost JJ, Soubrier M. Efficacy of pamidronate in erosive degenerative disk disease: A pilot study. *Joint Bone Spine.* 2007;74:663-664.
31. Rahme R, Moussa R, Bou-Nassif R, et al. What happens to Modic changes following lumbar discectomy? Analysis of a cohort of 41 patients with a 3- to 5-year follow-up period. *J Neurosurg Spine.* 2010;13:562-567.
32. Reyes-Sanchez A, Zarate-Kalfopulos B, Ramirez-Mora I, Rosales-Olivarez LM, Alpizar-Aguirre A, Sanchez-Bringas G. Posterior dynamic stabilization of the lumbar spine with the Accuflex rod system as a stand-alone device: experience in 20 patients with 2-year follow-up. *Eur Spine J.* 2010;19:2164-2170.
33. Sanden B, Forsth P, Michaelsson K. Smokers show less improvement than nonsmokers two years after surgery for lumbar spinal stenosis: a study of 4555 patients from the Swedish spine register. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011;36:1059-1064.

34. Savigny P, Watson P, Underwood M, Guideline Development G. Early management of persistent non-specific low back pain: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2009;338:b1805.
35. Sorlie A, Moholdt V, Kvistad KA, et al. Modic type I changes and recovery of back pain after lumbar microdiscectomy. *Eur Spine J*. 2012;21:2252-2258.
36. Stirling A, Worthington T, Rafiq M, Lambert PA, Elliott TS. Association between sciatica and *Propionibacterium acnes*. *Lancet*. 2001;357:2024-2025.
37. United Nations E, Social C. Health literacy and the Millennium Development Goals: United Nations Economic and Social Council (ECOSOC) regional meeting background paper (abstracted). *J Health Commun*. 2010;15 Suppl 2:211-223.
38. van Duijvenbode IC, Jellema P, van Poppel MN, van Tulder MW. Lumbar supports for prevention and treatment of low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD001823.
39. Wilkens P, Storheim K, Scheel I, Berg L, Espeland A. No effect of 6-month intake of glucosamine sulfate on Modic changes or high intensity zones in the lumbar spine: subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Negat Results Biomed*. 2012;11:13.
40. Yu SW, Yen CY, Wu CH, Kao FC, Kao YH, Tu YK. Radiographic and clinical results of posterior dynamic stabilization for the treatment of multisegment degenerative disc disease with a minimum follow-up of 3 years. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012;132:583-589.
41. Zagra A, Minoia L, Archetti M, et al. Prospective study of a new dynamic stabilisation system in the treatment of degenerative discopathy and instability of the lumbar spine. *Eur Spine J*. 2012;21 Suppl 1:S83-89.