

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

MASTER DEI DISORDINI MUSCOLO-SCHELETRICI

Anno 2004-2005

**VALUTAZIONE DELLA CARTILAGINE: classificazione
delle lesioni e confronto fra le tecniche di riparazione
nell'articolazione del ginocchio.**

di

Elena Cristini - Raul Covolan

INTRODUZIONE

La cartilagine articolare è un esiguo strato di tessuto connettivo specializzato che permette di ammortizzare la pressione tra i due capi articolari ossei ed un corretto scivolamento di questi durante l'attività motoria.

Essa può tollerare una notevole quantità di stress fisici intensi e ripetitivi; tuttavia fattori di tipo meccanico, chimico e microbiologico possono favorire e/o accelerare il processo di degenerazione cui fisiologicamente la cartilagine va incontro con l'avanzare dell'età.

Nonostante le sue proprietà di resistenza, di stabilità e di elasticità, la cartilagine, una volta lesionata, ha scarsissima capacità di riparazione. Questo riflette la complessità della sua struttura e della sua biologia.

Date le premesse, la riparazione della cartilagine articolare è stata da lungo tempo presa in considerazione a livello di medicina scientifica e, negli ultimi anni, gli studi e gli interventi chirurgici ad essa relativi sono aumentati in modo esponenziale.

I risultati ovviamente variano a seconda del tipo di intervento e di pazienti che ne vengono sottoposti. Le aspettative di questi ultimi è altissima e non infrequentemente gli studi di fisioterapia e di terapia manuale ospitano pazienti che richiedono informazioni sui vari interventi riparativi della cartilagine o anche sulle cause e le modalità della sua degenerazione. Se per essi sommarie risposte possono essere sufficienti, per un terapeuta manuale l'argomento deve essere approfondito al fine di poter dare un parere ed un consiglio chiaro e scientifico agli utenti del proprio studio professionale.

Scopo di questo lavoro è quindi quello di indagare e descrivere i tipi di danni cartilaginei e delinearne inoltre le tecniche di riparazione chirurgica. Ne sarà valutata l'efficacia riparativa e lo studio verrà condotto tramite una revisione sistematica; verranno presi in considerazione articoli su casi di pazienti adulti con patologia degenerativa cartilaginea dell'articolazione del ginocchio. La scelta è stata data dall'alta frequenza di casi patologici e di studi scientifici e sperimentali che valutano questa articolazione in particolare.

METODOLOGIA

Lo studio è stato condotto tramite una ricerca bibliografica nell'archivio medico-scientifico presente su INTERNET (Medline, PeDRo, Cochrane Database) utilizzando parole chiave come “articular cartilage-knee”, “cartilage repair”, “cartilage transplantation-MRI”, “autologous chondrocyte impantation”.

I criteri di selezione includevano Clinical Trials, Randomized Clinical Trials e Systematic Reviews, relativi al periodo 1993-2004, per pazienti adulti con patologia degenerativa cartilaginea dell'articolazione del ginocchio.

La revisione si è basata sugli studi disponibili e sulle conoscenze già note per una ricerca osservazionale.

LA CARTILAGINE ARTICOLARE

CARATTERISTICHE BIOLOGICHE

La cartilagine è un materiale visco-elastico che favorisce all'articolazione diartroideale una superficie a basso attrito, consentendole un movimento uniforme di scivolamento e permettendo funzioni che trasmettono carichi attraverso l'articolazione stessa e distribuiscono la sollecitazione massima sul sottostante osso subcondrale.

Come tutti i tessuti connettivi, la cartilagine articolare è composta da tre componenti principali: fibre collagene, cellule e sostanza basale o matrice (1). Nel particolare, essa è costituita da condrociti avvolti da abbondante matrice extracellulare che, a sua volta, risulta essere un complesso arrangiamento di macromolecole comprendenti fibrille di collagene, proteoglicani e proteine non collagene. Insieme queste sostanze mantengono la giusta quantità di acqua all'interno della matrice, conferendole le sue particolari proprietà meccaniche.

Diversi sono i tipi di fibre collagene che si possono trovare nella cartilagine articolare ma circa il 90-95% del collagene presente è quello di tipo II (2);

esso favorisce la forza di tensione e l'integrità meccanica della cartilagine e agisce come una struttura di riferimento per trattenere i proteoglicani nella matrice extracellulare.

I proteoglicani costituiscono il 12% del peso totale della cartilagine articolare e sono le macromolecole più importanti che occupano gli interstizi all'interno delle fibrille di collagene. Essi esistono o come monomeri o come aggregati (polimeri) uniti a filamenti di acido ialuronico per mezzo di catene laterali di tipo proteico (FIG. 1).

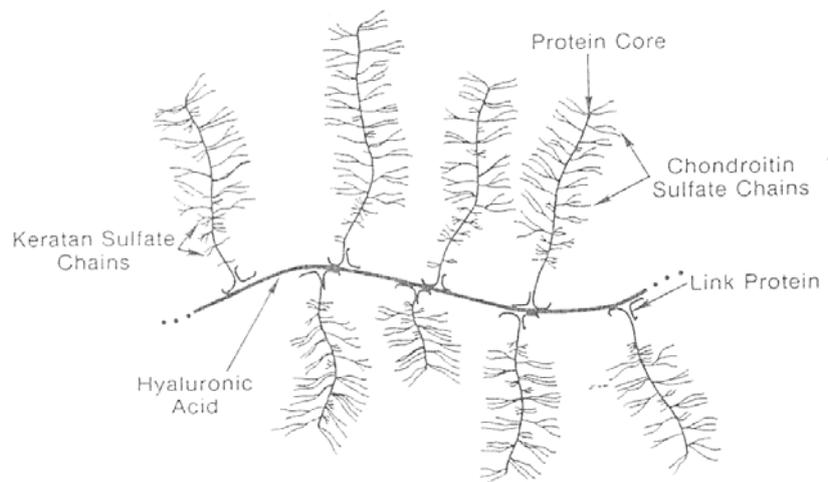


FIG. 1: Disegno di un proteoglicano aggregato. Esso è composto da una catena di acido ialuronico centrale, cui sono attaccati i proteoglicani monomeri per mezzo di legami proteici (3).

Il monomero proteoglicano è costituito da un nucleo centrale proteico con molteplici glicosamminoglicani solfati legati ad esso; quest'ultimi possiedono, dal punto di vista elettrico, una carica negativa che è in gran parte responsabile dell'elevata affinità per l'acqua e caratteristica che aiuta il tessuto cartilagineo a resistere al carico di compressione. Ramificazioni adiacenti di aggregati, con carica negativa, si respingono a vicenda e ciò consente loro di occupare lo spazio più ampio possibile; inoltre, esse intrappolano i proteoglicani all'interno della struttura retiforme del collagene e contribuiscono alla rigidità e alla forza della cartilagine stessa.

L'acqua costituisce dal 65% all'80% del peso totale della cartilagine articolare, a seconda dello stato di carico e della presenza o assenza di cambiamenti degenerativi (2). Grazie alla sua forte affinità coi proteoglicani, a carica negativa, essa favorisce la resistenza a carichi di compressione molto alti quando viene spostata; questa resistenza al carico, infatti, dipende dalla pressurizzazione dell'acqua e sono le dimensioni del poro della matrice, determinate dalla concentrazione dei proteoglicani, a stabilire la permeabilità del tessuto e la sua resistenza di attrito al flusso (2,3). L'acqua inoltre contribuisce alla lubrificazione dell'articolazione e al trasporto delle sostanze nutrienti.

L'interazione fra la parte fluida (acqua ed elettroliti) e la parte solida (collagene, proteoglicani e altre glicoproteine) è responsabile del trasporto delle sostanze nutrienti nella matrice e del trasporto lontano dei metabolici. Il nutrimento dei condrociti avviene per diffusione che dipende dalle proprietà viscoelastiche della cartilagine articolare. E' possibile che se il tessuto riparativo differisce "meccanicamente" dalla normale cartilagine articolare, ciò provocherà l'alterazione del metabolismo dei condrociti stessi, con la conseguente mancanza del supporto della matrice.

I condrociti occupano all'incirca il 2% del volume totale della cartilagine articolare normale nell'adulto e sono l'unico tipo di cellula al suo interno. Esiste una vera relazione simbiotica tra queste cellule e la matrice extracellulare. I condrociti, infatti, sintetizzano gli enzimi degradativi e tutte le macromolecole della sostanza basale (fibrille di collagene, proteine non collagene e proteoglicani): per questo motivo essi risultano essere molto importanti nel guidare il rimodellamento e la rigenerazione della cartilagine. Le condizioni della matrice, a sua volta, hanno un'influenza diretta sulla funzione dei condrociti (2). Cambiamenti chimici e meccanici possono segnalare un'alterazione nella funzione di sintesi delle cellule o danneggiare direttamente i condrociti attraverso un nutrimento deteriorato.

L'andamento dell'attività metabolica e la capacità dei condrociti di rispondere ai vari stimoli è in relazione all'età dell'organismo. Vi è infatti una senescenza cellulare programmata tale che la capacità di sintetizzare alcuni tipi di proteoglicani e di incrementare la divisione cellulare in risposta agli stimoli, decresce con l'età. Durante i primi 14-16 anni della

nostra vita, nella cartilagine articolare è il supporto sanguigno che permette ai condrociti di sintetizzare il contenuto di collagene. Con il completamento di una zona calcifica ben definita (detta *tidemark*), come segno di fine sviluppo e crescita del tessuto, questo apporto sanguigno si ritrae verso l'osso subcondrale. La conseguenza di ciò è che il contenuto di collagene rimarrà relativamente stabile (in circostanze normali) e con lesioni della cartilagine articolare, tale componente non potrà più essere ripristinata; i costituenti della matrice tuttavia possono essere sintetizzati anche senza supporto di ossigeno e quindi attraverso una glicolisi anaerobica (1). Nonostante l'apparenza omogenea, la cartilagine articolare presenta una struttura altamente ordinata. Essa infatti può essere suddivisa in quattro zone principali: superficiale, intermedia (o transizionale), profonda e la zona della cartilagine calcificata (FIG. 2).

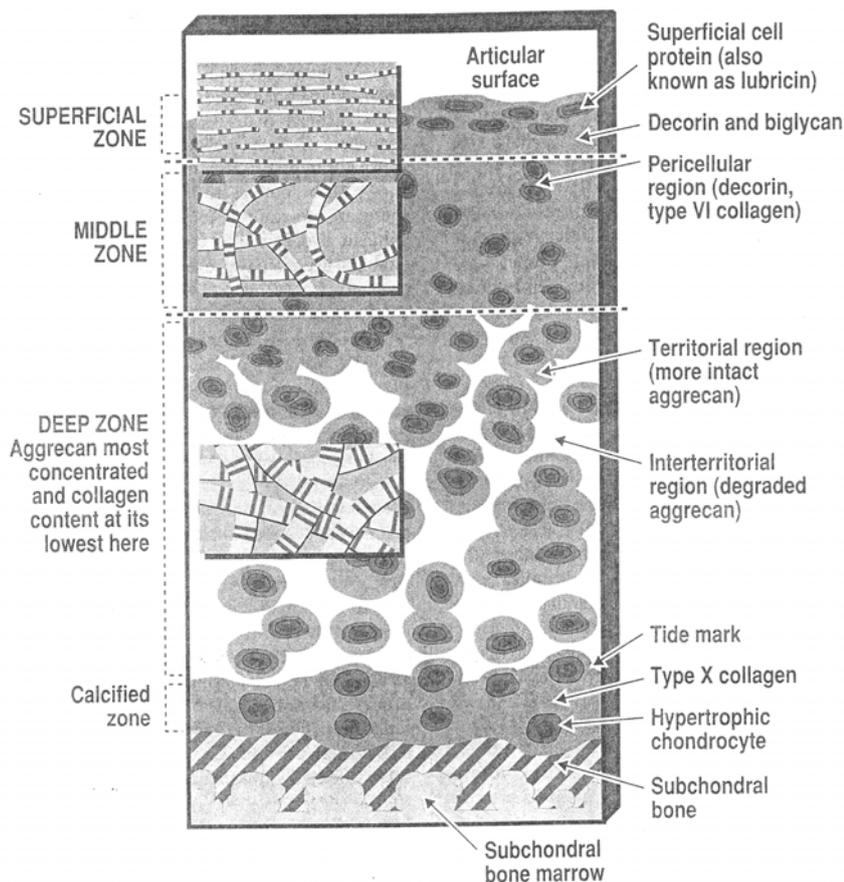


FIG. 2: Rappresentazione diagrammatica della struttura generale della cartilagine articolare adulta normale, che mostra le relative zone e regioni come pure la relazione con l'osso subcondrale. I riquadri mostrano il

diametro e l'organizzazione delle macrofibrille di collagene nelle differenti zone (4).

Esse si distinguono per l'organizzazione peculiare delle cellule della matrice extracellulare (4).

La **zona superficiale** è la più sottile e agisce come una barriera contro il passaggio di molecole fra il liquido sinoviale e la cartilagine. Questa zona consiste tipicamente di due strati: uno più superficiale, che ricopre la superficie articolare e consiste di fibrille sottili, con scarsi polisaccaridi e nessuna cellula; uno più profondo, in cui i condrociti sono allineati parallelamente alla superficie articolare e i proteoglicani, presenti in bassa concentrazione, sono associati a fibrille di collagene, in alta concentrazione. In questa zona, tale associazione tra la matrice extracellulare e le fibrille di collagene è più forte rispetto alle altre e ciò risulta essere di fondamentale importanza in quanto questo strato superficiale è più di tutti soggetto alle forze di taglio durante i movimenti nell'articolazione. Un'altra caratteristica importante di questa zona è la semi-permeabilità, necessaria non solo per la lubrificazione ma anche per il trasporto nutritivo.

Nella **zona intermedia** si ha una graduale transizione dalle fibre che corrono parallelamente alla superficie articolare, nella zona superficiale, alle fibre che corrono perpendicolarmente alla superficie articolare, nella zona profonda. Tali fibre, inoltre, sono più larghe in diametro rispetto a quelle della zona superficiale e la loro disposizione ad "arco" permette di trasformare le forze di taglio in forze di compressione e di distribuire il carico, durante la compressione stessa, ad un'area più ampia.

La **zona profonda** è quella più estesa della cartilagine articolare; in essa, le fibre collagene sono orientate perpendicolarmente alla superficie articolare e sono di nuovo più larghe rispetto alla zona sovrastante. La quantità di proteoglicani è la più alta della cartilagine articolare ma ciò comporta il più basso contenuto di acqua. Questa probabilmente è la miglior zona in grado di distribuire i carichi compressivi e di aumentare la resistenza cartilaginea a stress intermittenti come shocks.

La *zona della cartilagine calcificata* rappresenta un graduale passaggio dalla cartilagine ialina al sottostante osso subcondrale. Le fibre collagene della zona profonda si infiltrano direttamente in questa zona; tuttavia la transizione fra queste due zone è facilmente localizzabile in quanto segnata da una linea chiamata *tidemark*.

La zona di cartilagine calcificata è una caratteristica di grande importanza per garantire e mantenere l'interazione della cartilagine stessa con l'osso. Essa, infatti, è un sito di rimodellamento attivo dell'osso e, forse, della cartilagine in quanto in essa c'è una sostanziale attività di "collagenasi" che provoca la degradazione delle fibrille di collagene tipo II nella cartilagine e delle fibrille di collagene tipo I nell'osso (5).

Nella cartilagine articolare si possono inoltre distinguere tre diverse regioni della matrice che differiscono per il loro contenuto di collagene, per il diametro delle fibre di collagene, per la loro vicinanza ai condrociti, per il loro contenuto di proteoglicani e per l'organizzazione delle fibre collagene nonché dei proteoglicani (1,2). Queste tre regioni sono:

- 1) **Matrice pericellulare:** è un sottile strato di matrice che circonda completamente i condrociti. Sono presenti pochissime fibrille di collagene mentre i proteoglicani sono abbondanti.
- 2) **Matrice territoriale:** essa avvolge la matrice pericellulare oltre a circondare ogni cellula o gruppo di cellule. Questo accerchiare protegge probabilmente i condrociti dalle forti decompressioni e deformazioni che avvengono nella cartilagine. Il passaggio tra questa zona e quella successiva (matrice interterritoriale) è segnato da un brusco aumento in diametro delle fibrille di collagene e da un loro diverso orientamento.
- 3) **Matrice interterritoriale:** è la zona più ampia della matrice. Le fibrille di collagene sono, a seconda della zona cartilaginea cui appartengono, organizzate in maniera differente: il loro orientamento varia infatti da una disposizione parallela alla superficie articolare nello strato superficiale fino ad una disposizione perpendicolare alla superficie articolare nella zona profonda. Questa matrice interterritoriale è responsabile delle caratteristiche e del comportamento meccanico della cartilagine.

CARATTERISTICHE MECCANICHE

Il comportamento meccanico della cartilagine articolare viene definito *viscoelastico* (1) ossia quando la cartilagine è soggetta all'azione di un carico costante o di una deformazione costante, la risposta della cartilagine stessa è tempo-dipendente. Si possono osservare due tipi di risposte fondamentali:

- deformazione creep (deformazione del carico data dal tempo)
- allentamento della tensione

DEFORMAZIONE CREEP

Quando un materiale viscoelastico è soggetto ad un carico costante si verifica una deformazione dello stesso materiale. Inizialmente avviene una rapida deformazione seguita poi da un lento incremento (soggetto alla variabile tempo) della deformazione stessa. Questa reazione procederà fino a quando viene raggiunto un equilibrio.

Nella cartilagine articolare, la deformazione creep è causata principalmente dall'essudazione del liquido interstiziale. La risposta alla reazione di deformazione creep viene sviluppata dalla componente collagene della matrice.

Nel corpo umano, la cartilagine di alcune articolazioni, in particolare di quelle soggette ad alti carichi e stress come, per esempio, l'articolazione patello-femorale, è spessa circa 4mm. In questa cartilagine articolare, la reazione di deformazione creep impiega circa 16 ore per raggiungere il suo equilibrio. Questo significa che la risposta di deformazione creep è ampiamente soggetta al ridotto spessore della cartilagine (FIG. 3).

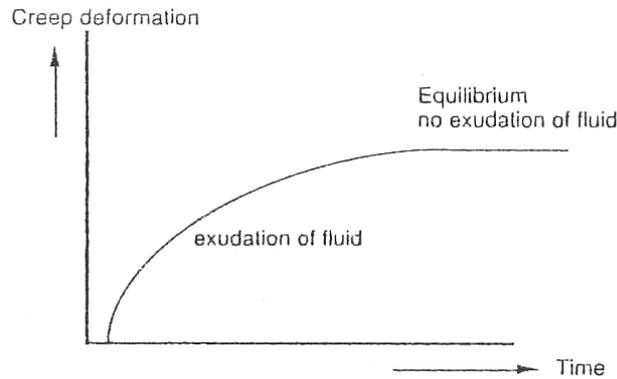


FIG. 3: Reazione di deformazione creep di una cartilagine articolare sottoposta a uno stress costante. Nella fase iniziale, si verifica un'essudazione di fluido seguita poi da un calo, nel tempo, dell'essudazione stessa fino al punto di equilibrio (1).

ALLENAMENTO DELLA TENSIONE

Esso avviene quando un solido viscoelastico è soggetto all'azione di una deformazione costante. La reazione iniziale è uno stress molto alto seguito da un lento (dipendente dal tempo) calo dello stress stesso per mantenere la deformazione.

L'aumento iniziale dello stress è associato all'essudazione del fluido, quindi l'allentamento dello stress è strettamente legato alla redistribuzione del fluido. Questa redistribuzione avviene all'interno della cartilagine, più precisamente all'interno della matrice.

Durante il carico fisiologico, alti livelli di stress sono difficili da mantenere, dal momento che l'allentamento dello stress abbasserà questi livelli in un tempo relativamente corto.

Come in altri tessuti connettivi, dove il contenuto di collagene, in associazione coi proteoglicani, funziona in maniera viscoelastica, la conoscenza del comportamento sotto tensione è molto importante. Per dimostrare tale comportamento può essere usata la curva stress/tensione (strain) (FIG. 4).

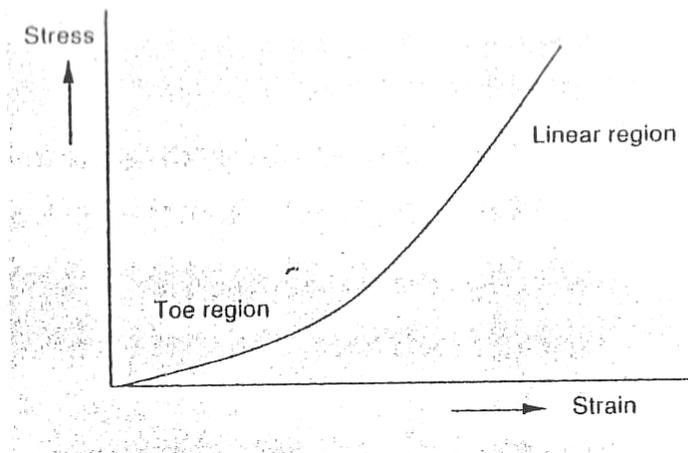


FIG. 4: Come in tutti i tessuti connettivi, la curva stress/strain mostra le tipiche regione di partenza (Toe region) e regione lineare (Linear region). Alla fine della regione lineare, le fibre collagene iniziano a rompersi (1).

Queste curve di deformazione al carico devono essere ottenute con tests a tensione relativamente bassa.

La tensione verso il punto di rottura aumenta con l'aumentare dell'intensità. Nel grafico, si può osservare una regione non lineare, dove le fibre collagene sono organizzate ed orientate nella direzione del carico, e una regione più lineare, dove le fibre collagene sono effettivamente allungate. Dopo questa regione lineare, o più propriamente alla fine di questa, avviene la rottura. Il risultato è la disgregazione dell'integrità del collagene che, nella cartilagine articolare, si presenta come le fibrillazioni visibili con l'artroscopia.

FATTORI DI DANNO

Le lesioni cartilaginee sono caratterizzate da una genesi multifattoriale. Esse avvengono frequentemente nella sindrome clinica conosciuta come osteoartrosi primaria o idiopatica ma possono anche essere il risultato di alterazioni metaboliche ed infiammatorie nonché di traumi e disordini dello sviluppo che distruggono la superficie articolare, causando un'osteartrosi secondaria (6).

I fattori di danno, segnalati in letteratura, possono essere espressi nei seguenti punti:

- alterazione genetica che spiega la familiarità della patologia artrosica;
- sovraccarico meccanico e malallineamento articolare, obesità;
- alterazioni della catena cinetica dell'arto inferiore;
- patologie reumatiche ed autoimmunitarie;
- alterazioni del liquido sinoviale, che comporta perdita di acido ialuronico;
- lesioni traumatiche di tutte le strutture del ginocchio;
- disturbi dell'innervazione articolare e muscolare;
- immobilità;
- senescenza cellulare.

La maggior parte dei difetti e delle modificazioni degenerative della cartilagine articolare non è causa di sintomi o di impaccio funzionale significativi. Tuttavia, alcuni pazienti con lesioni condrali e osteocondrali possono presentare dolore, gonfiore, sensazioni di instabilità con cedimenti e sintomi meccanici di blocco, intrappolamento o crepitazione, aspetti che sono tra le più comuni cause di impairment e disabilità nelle persone di mezza età e anziane.

Si ritiene che il dolore e il gonfiore siano correlati alla presenza di prodotti della distruzione della cartilagine e al rilascio di enzimi e citochine. Il liquido sinoviale è viscoso; considerato istologicamente, la sua tendenza è quella di depositare sulla cartilagine i prodotti della reazione metabolica dei condrociti.

E' noto che l'artrocentesi di una articolazione non patologica rileva una densità di globuli bianchi di 60-100/mm³. In corso di infiammazione, o artrite, hanno una densità di 600-700/mm³. Se vi è rottura capsulare, e conseguente emartro, la densità può arrivare a 5.000.000/mm³. Quest'alto numero di cellule prende nutrimento dal liquido sinoviale diminuendo la possibilità di nutrimento osmotico della cartilagine. In una situazione patologica come questa, i condrociti, non avendo più ossigeno dal liquido sinoviale, cambiano il proprio metabolismo da aerobico ad anaerobico producendo acido lattico libero (ione negativo); in tale modo, le fibre collagene (polo amminico positivo) non si legano più ai GAG (molecole complesse con una catena centrale di acido ialuronico) e perdono legame

con la matrice perdendo la forma ad arco. Il carico non è più distribuito uniformemente causando sovraccarico. Con il progredire del lavoro anaerobico, i condrociti producono residui catabolici liberi che aumentano la pressione osmotica e richiamano acqua dal liquido sinoviale per il ripristino di una normale pressione. L'acqua ha l'effetto di ammorbidire la cartilagine con formazione di vesciche. Da qui parte la degradazione cartilaginea che si evolverà nei gradi che vedremo nel prossimo capitolo.

Questo sovraccarico, infatti, può causare fratture delle trabecole ossee al di sotto dell'osso subcondrale e successive microstrutture di callo osseo. Questo è il tipico tessuto subcondrale osteoartritico che presenta vacuoli, osteofiti e geodi. Esso può produrre una sinovite dolorosa ed eventuali ulteriori problemi (ad esempio, riduzione del normale range of motion), associati alla distensione capsulare dovuta all'effusione sinoviale. Un'altra fonte di sintomi è la stimolazione delle fibre nervose periarteriose, localizzate nell'osso subcondrale. Via via che si verifica una sclerosi dell'osso subcondrale, vi possono essere alterazioni vascolari nell'osso stesso, che portano ad un aumento del flusso ematico venoso e a una congestione e a un'ulteriore stimolazione delle fibre nervose.

CLASSIFICAZIONE DEL DANNO CONDRALE

Le lesioni cartilaginee sono tra i riscontri più comuni durante l'artroscopia (7) e le immagini diagnostiche delle articolazioni (8).

L'aspetto morfologico del tessuto di riparazione è probabilmente quello più predittivo per quel che riguarda la sua funzionalità e curabilità.

La morfologia tessutale può essere valutata sia con gli studi istologici sia con tecniche di immagine quali la risonanza magnetica (MRI), la tomografia computerizzata (CT) e la tomografia ottica computerizzata (OCT). Tuttavia, quest'ultime informazioni hanno bisogno di essere verificate istologicamente e per rendere poi tali osservazioni più oggettive e quantificabili si rende necessario un sistema comune di punteggio.

Nel 1997 fu fondata l'*International Cartilage Repair Society* (ICRS) con l'intento di sviluppare un sistema standardizzato per la valutazione clinica

ed artroscopica del danno cartilagineo e della riparazione (10). In particolare, venne creato un gruppo di lavoro con lo scopo di valutare le tecniche di immagine esistenti, di raccomandare specifiche modalità di immagine di risonanza magnetica per la valutazione della cartilagine articolare e infine di sviluppare un sistema standardizzato con le immagini di risonanza magnetica per la valutazione sia della cartilagine “normale” sia di quella riparata. Tali raccomandazioni sono elencate nella tabella II.

■ *Stima transartroscopica delle dimensioni della lesione*

Durante la valutazione artroscopica delle lesioni cartilaginee, è necessario rimuovere ed asportare frammenti parzialmente distaccati fino a quando dei margini solidi e regolari rendono il difetto stabile.

La profondità della lesione viene stimata attraverso l'uso di un uncino graduato. Ogni fessura è seguita attentamente allo scopo di individuare crepe che apparentemente possono essere superficiali ma in realtà si estendono fino all'osso. La misurazione del difetto “di frammentazione” viene effettuata mediante una sonda che presenta un braccio allungato con le unità di misura contrassegnate.

In uno studio recente, Oakley et al. (11) riportarono una variazione nell'accuratezza e nella scarsa attendibilità inter-esaminatore della misurazione del difetto cartilagineo effettuata mediante l'uso di metodi convenzionali. Essi trovarono che la precisione della misura poteva essere aumentata attraverso l'uso di speciali sonde che si allungano con un angolo variabile.

■ *Valutazione delle dimensioni della lesione mediante immagini*

Di fatto, non è stato ancora accettato un sistema standardizzato di classificazione di immagine di risonanza magnetica sebbene la maggior parte di questi utilizzi una variante del sistema di classificazione artroscopica ideato da Outerbridge per registrare la profondità della lesione. Molti studi hanno dimostrato che il grado I di lesione (ammorbidimento), secondo Outerbridge, non viene individuato in modo attendibile con la risonanza magnetica (12,13); altri studi hanno inoltre rivelato delle

correlazioni variabili tra i gradi di Outerbridge stabiliti con la risonanza magnetica e quelli stabiliti invece mediante artroscopia.

La determinazione della grandezza e della profondità della lesione cartilaginea mediante risonanza magnetica può risultare difficile anche per la sua dipendenza dallo stato della lesione. Da un punto di vista teorico, infatti, se la lesione cartilaginea è un difetto “vuoto” con margini chiaramente definiti e senza frammenti parzialmente attaccati o margini instabili, la risonanza magnetica dovrebbe essere in grado di valutare la grandezza e la profondità della lesione con un errore massimo della dimensione di 1 voxel e un errore minimo del 40% di 1 voxel a seconda della tecnica di acquisizione dell’immagine utilizzata (14). Tuttavia, la risonanza magnetica viene molto spesso effettuata prima della frammentazione del difetto cartilagineo, che quindi contiene ancora frammenti parzialmente attaccati, portando così a una sottostima della lunghezza e dell’ampiezza della lesione.

Analogamente, con l’artroscopia la profondità di una lesione viene determinata mediante l’estremità più grande di una sonda perciò è facile che una fessura molto sottile ma profonda venga persa tra gli artefatti di volume parziale rispetto alle immagini di risonanza magnetica, portando a una sottostima della profondità della lesione.

Ciò nonostante la risonanza magnetica ha un vantaggio sull’artroscopia nel determinare l’estensione ossea della lesione in quanto essa rappresenta direttamente l’osso subcondrale e il midollo osseo. In particolare, in un recente articolo (4), si puntualizza il fatto che la RM associata all’uso di gladiolinum, come mezzo di contrasto, è più efficace rispetto la radiografia tradizionale perché i colloidi del gladiolinum penetrano la cartilagine riempiendo i proteoglicani con contenuto deficitario di aggreganti. Gli stessi autori riportano l’uso di biomarkers nei fluidi articolari per la stima del danno cartilagineo. A sua volta, essi possono dare informazioni sul processo di riparazione e sul turnover cartilagineo dell’intera articolazione.

ICRS: SISTEMA DI CLASSIFICAZIONE DELLA LESIONE DI CARTILAGINE IALINA

Per prima cosa, la lesione frammentaria stabilizzata deve essere definita come un difetto cartilagineo superficiale, a spessore parziale o a tutto spessore. L'ICRS si focalizza sulla profondità della lesione (grado da 0 a 4) e sull'area del danno, graduata da normale a gravemente anormale secondo l'uso del sistema IKDC (15) (FIG.5).

A livello macroscopico, la cartilagine sana senza difetti visibili è classificata come **ICRS 0** (normale). Se la cartilagine ha una superficie intatta ma presenta fibrillazione e/o minimo indebolimento è classificata come **ICRS 1a**; se si riscontrano anche fissurazioni e lacerazioni superficiali è classificata come **ICRS 1b** (quasi normale). Danni che si estendono più profondamente ma che coinvolgono uno spessore di cartilagine inferiore al 50% sono classificati come **ICRS 2** (anormale). Queste lesioni sono spesso instabili, con frammenti parzialmente staccati che devono essere frammentati completamente per rendere la lesione stabile. La prognosi per le lesioni ICRS 2 a spessore parziale sembra buona (16), con una diminuzione dei sintomi meccanici in seguito a una semplice frammentazione che comporta l'asportazione di frammenti di cartilagine instabili, per rifinire i margini lasciando la base intatta.

Lesioni che si estendono per più del 50% dello spessore cartilagineo sono classificate come **ICRS 3** (gravemente anormali). Esistono quattro sottogruppi di questo grado:

- 1) lesioni profonde che si estendono per più del 50% dello spessore cartilagineo ma non raggiungono lo strato calcificato sono classificate come **ICRS 3a**;
- 2) lesioni più profonde che raggiungono lo strato calcificato sono classificate come **ICRS 3b**;
- 3) lesioni ancora più profonde ma che non intaccano l'osso subcondrale sono classificate come **ICRS 3c**;
- 4) vere e proprie cavità condrali sono classificate come **ICRS 3d**.

Tutte le lesioni della categoria ICRS 3 sono semplicemente definite come difetti che si estendono oltre il 50% dello spessore cartilagineo, attraverso la cartilagine ma non attraverso l'osso subcondrale.

Sebbene la frammentazione dei margini instabili (come suggerito per le lesioni ICRS 2) sia una terapia adeguata per le lesioni ICRS 3, si consiglia un ulteriore trattamento vista la maggior estensione di queste lesioni. Ad esempio, un trattamento semplice consiste nel cercare di ricreare la fase infiammatoria del tessuto vascolare aprendo lo spazio subcondrale attraverso tecniche di perforazione, abrasione intracorticale, o microfrattura. E' possibile una combinazione di perforazione e innesti pericondrali o periostali. Altre opzioni di intervento possono essere gli alloinnesti o gli autoinnesti con impianti osteocondrali, come pure l'uso di innesti di condrociti autologhi coltivati in laboratorio (vedi Trattamenti Chirurgici).

Un trauma articolare può causare difetti cartilaginei che si estendono fino all'osso subcondrale. Questi danni osteocondrali a tutto spessore sono classificati come **ICRS 4** (gravemente anormale). Esclusi da questo grado sono i difetti classificati come osteocondriti dissecanti (OCD), i quali hanno un proprio sistema di classificazione. Le lesioni ICRS 4 possono essere trattate allo stesso modo descritto per le lesioni ICRS 3 sebbene una lesione che presenta delle cavità, che si estendono fino all'osso, possa richiedere un trapianto osseo.

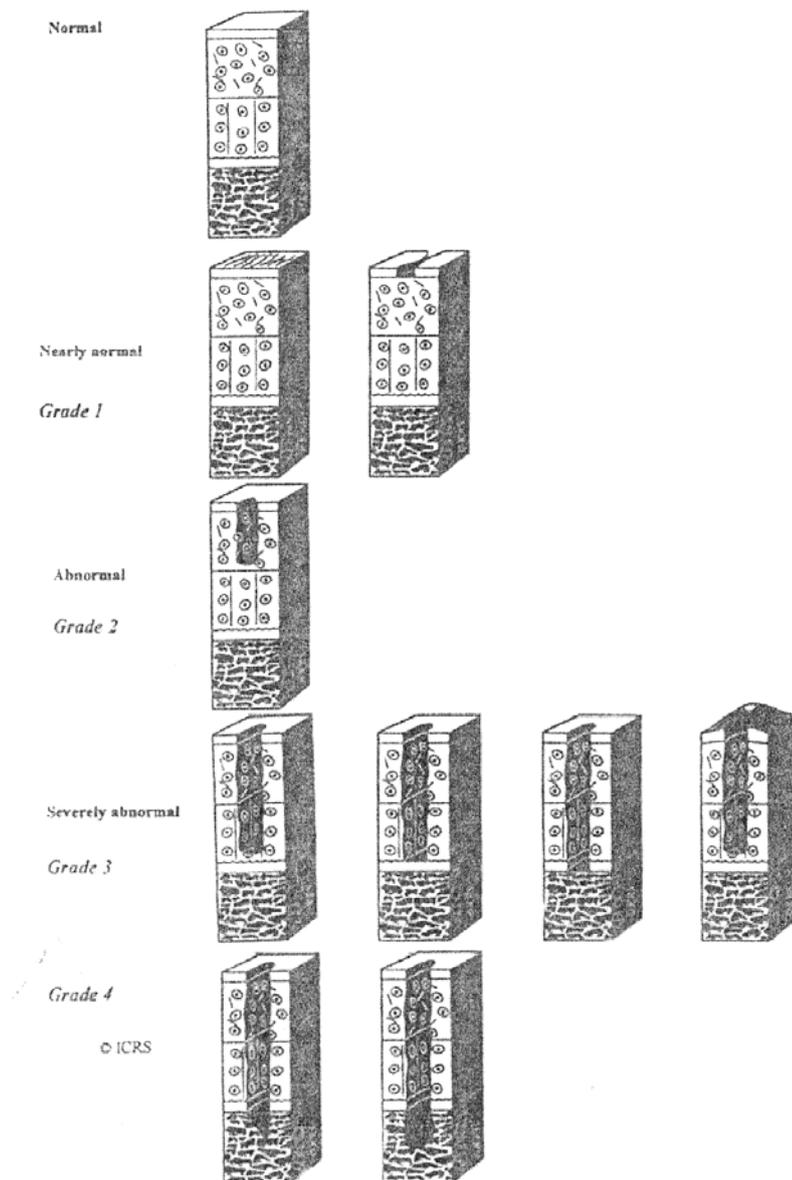


FIG. 5: Classificazione del danno cartilagineo secondo l'ICRS (9).

RISPOSTA RIPARATIVA IN SEGUITO A LESIONE

GUARIGIONE CLASSICA

In seguito ad una lesione, il corpo reagisce in modo uniforme. Sebbene ci siano delle caratteristiche specifiche per ogni singolo tessuto e organo, in generale il processo di guarigione richiede due elementi essenziali: il primo è la presenza di cellule specifiche, indispensabili non solo per ripulire dal materiale necrotico ma anche per sintetizzare del tessuto nuovo. Queste cellule derivano o dalla riproduzione di cellule in sito o da cellule che sono

migrate dal margine della ferita o che penetrano nell'area attraverso i vasi sanguigni. Il secondo requisito è il supporto vascolare, il quale rifornisce molte delle cellule suddette oltre ad essere una fonte per molte molecole bioattive (come fattori di crescita, fattori chemiotattici, mitogenici, citoattivi e attivi); queste, a loro volta, sono necessarie per creare un ambiente biochimico che favorisca la guarigione.

Con questi due requisiti di base, la risposta al danno si articola di solito in tre fasi (3):

- 1- **FASE DI NECROSI:** che inizia quando avviene il danno. C'è una quantità variabile di cellule morte, a seconda dell'entità del trauma, e questo fenomeno dà l'avvio al processo di de-vascularizzazione. La morte cellulare che avviene subito dopo l'evento originale accresce l'ammontare totale del danno tessutale. Nel particolare, contemporaneamente al danno, si verifica la fuoriuscita di sangue dai vasi sanguigni danneggiati; ciò provoca la formazione di un ematoma e di conseguenza quella di un coagulo. Le piastrine intrappolate all'interno del suddetto coagulo rilasciano molti fattori di crescita e citochine; in tal modo, inducono la migrazione di cellule staminali pluripotenziali verso l'area danneggiata, la loro successiva proliferazione e differenziazione, come avviene stimolando un'invasione vascolare.
- 2- **FASE INFIAMMATORIA:** varia da 5 a 10 gg. a seconda della lesione e della struttura interessata. Essa dipende quasi interamente dal sistema vascolare. La vasodilatazione e l'aumento della permeabilità della parete vascolare causano la trasudazione del fluido stesso e delle proteine, come pure l'essudazione cellulare all'interno dell'area danneggiata (**FASE PROLIFERATIVA**). Ciò porta alla formazione di una densa rete fibrinosa che contiene sia cellule infiammatorie sia cellule pluripotenziali che, alla fine, si differenziano in cellule in grado di sostituire il tessuto danneggiato. Si può dire che questa fase rappresenti la fase quantitativa del processo di guarigione.
- 3- **FASE DI RIMODELLAMENTO:** è la fase più lunga ed inizia all'incirca dopo tre settimane dalla lesione. Può durare 60 gg. sebbene i tempi di rimodellamento possono arrivare fino a 500 gg. Essa rappresenta la fase qualitativa del processo di guarigione: la rete fibrinosa si trasforma in un

vero e proprio tessuto di granulazione vascolare. In alcuni organi, questo tessuto matura e si restringe dando origine ad una cicatrice; in altri, invece, le cellule vanno incontro a metaplasia in cellule capaci di replicare la funzione e la struttura del tessuto originale.

LIMITAZIONI DELLA CARTILAGINE

La risposta della cartilagine nei confronti di una lesione differisce dalla risposta classica per due importanti caratteristiche della struttura cartilaginea stessa.

La prima è il suo stato non vascolarizzato: la cartilagine articolare, infatti, è isolata dalle cellule del midollo (osseo) per mezzo dell'osso subcondrale compatto e non ha quindi accesso alla sua vascolarità. Di conseguenza, tutti gli aspetti infiammatori e riparativi, cui il sistema vascolare provvede nella seconda e terza fase del processo di guarigione, non sono validi per la cartilagine; non è possibile nemmeno la migrazione di nuove cellule pluripotenziali e fagocitarie che avviene normalmente tramite il sistema vascolare sebbene la matrice della cartilagine articolare contenga già di suo inibitori che limitano l'invasione vascolare stessa e dei macrofagi, come pure inibitori della formazione di coaguli. La seconda differenza è che i condrociti sono letteralmente imprigionati in un reticolo formato da larghe fibrille di collagene e proteoglicani e sono pertanto incapaci di migrare dalla cartilagine sana, circostante la lesione, verso il sito del danno stesso. Diverso sarebbe se il danno cartilagineo penetrasse nel piatto subcondrale poiché così si formerebbe una via d'accesso verso l'osso altamente vascolarizzato: in questo caso, la risposta riparativa è molto più simile a quella classica.

L'entità della lesione, la sua profondità e localizzazione sono pertanto tre aspetti che influenzano l'esito finale della guarigione, pur tenendo presente il problema generale di fondo ossia l'incapacità del nostro organismo di rigenerare un tessuto con i costituenti macromolecolari appropriati e con l'architettura della normale cartilagine articolare.

Nel paragrafo precedente, si è visto come l'ICRS delinei un'ampia classificazione dei gradi di lesione della cartilagine articolare ma la risposta

riparativa, da quest'ultima generata, può tranquillamente fare riferimento a due tipi di fenomeno.

Nel caso di un difetto a spessore parziale (superficiale o poco profondo), quindi isolato dall'apporto sanguigno e dallo spazio midollare, si crea fin da subito una zona di necrosi attorno ai margini della ferita; i condrociti vicini al sito del danno vanno incontro a un breve periodo di attività mitotica e di sintesi della matrice ma questa attività cessa rapidamente, senza apportare alcuna guarigione significativa (17). La proliferazione cellulare si risolve in piccoli agglomerati, circostanti il difetto, di condrociti le cui dimensioni rimangono ridotte; inoltre, essi non proliferano in modo significativo nel vuoto creato dalla lesione, né producono un'adeguata matrice extracellulare. Sono questi tipi di difetti quindi che non suscitano o dimostrano una risposta riparativa appropriata.

Nel caso di lesioni a tutto spessore e osteocondrali, quando cioè la placca subcondrale viene penetrata o rimossa, si genera una risposta riparatrice che comporta la formazione di un coagulo di fibrina, la migrazione di cellule dal midollo osseo e un associato aumento dell'apporto sanguigno verso l'interno della ferita. Nel particolare, il difetto cartilagineo viene riempito da fibrocartilagine che intrappola cellule derivanti dal sangue e dal midollo. Shapiro et al (18) hanno dimostrato che la fonte di queste cellule riparative, per l'intero processo di guarigione, deriva da cellule mesenchimali indifferenziate del midollo. Successivamente, questo tessuto di riparazione va incontro a metaplasia che porta alla formazione di un tessuto condrale simil ialino; tuttavia esso differisce dalla cartilagine articolare normale in quanto è meno organizzato, più vascolarizzato e, dal punto di vista biochimico, c'è una significativa presenza di collagene di tipo I, nonché un diverso contenuto di acqua e proteoglicani. Ciò può spiegare perché, dal punto di vista meccanico, il tessuto di riparazione è meno durevole e non riesce a svolgere, in maniera adeguata, le normali funzioni della cartilagine articolare. Shapiro et al hanno inoltre riportato una importante osservazione relativa alla non completa integrazione fra le fibrille di collagene del tessuto riparativo e quelle della cartilagine residua: in alcuni campioni dello studio infatti esse erano separate da un interstizio. Questo potrebbe condurre a maggiori sollecitazioni verticali di taglio tra la cartilagine riparativa e quella

residua, accelerandone i cambiamenti degenerativi. In più, gli spazi vuoti di condrociti immediatamente adiacenti al sito del danno rimanevano vuoti.

TECNICHE RIPARATIVE E DI RIGENERAZIONE

Vari e numerosi approcci sono stati sviluppati da chirurghi e scienziati allo scopo di alleviare, in primo luogo, i segni e i sintomi provocati da un danno a livello cartilagineo, ma nessuna di queste procedure è stata ritenuta più valida ed efficace delle altre.

L'obiettivo finale del trattamento è il ripristino della normale funzione dell'articolazione attraverso la rigenerazione della cartilagine ialina nel difetto e la completa integrazione di quest'ultima con la cartilagine circostante e l'osso sottostante.

“Guarigione”, in relazione alla cartilagine articolare, è un termine piuttosto generico. Essa si può definire come il ripristino dell'integrità strutturale e della funzione di un tessuto danneggiato. Un processo biologico di *riparazione* comporta la sostituzione delle cellule o della matrice danneggiate o perse, con nuove cellule o nuova matrice senza necessariamente riportare il tessuto alla sua struttura originale. E' il termine “rigenerazione” invece che sottintende come il tessuto danneggiato sia stato sostituito da un altro tessuto indistinguibile da quello originale (16). Infine, “sostituzione” implica il ricambio della cartilagine danneggiata con polimeri biologici o sintetici con proprietà meccaniche simili a quelle della cartilagine articolare, ma non richiede necessariamente l'esatta duplicazione della cartilagine articolare normale.

TRATTAMENTO CONSERVATIVO

Nel contesto delle metodiche di riparazione e rigenerazione, vanno comprese tutte le tecniche di trattamento conservativo sia di tipo farmacologico che non, finalizzate a ridurre i sintomi secondari del dolore e del disturbo funzionale nei pazienti sintomatici. La maggior parte di tali sintomi infatti può essere controllata con modalità di gestione convenzionali o alternative. Quest'ultime comprendono l'educazione del paziente riguardo

al problema di base, come pure modifiche dello stile di vita e dell'attività. Possono essere utili anche un calo ponderale, se necessario, e programmi di allenamento specifici per rafforzare e tonificare i muscoli senza eccessive sollecitazioni a livello articolare.

Il paziente è di solito ben disposto nei confronti di questi trattamenti che hanno lo scopo di minimizzare i problemi relativi all'articolazione, se la necessità di un intervento chirurgico viene posticipata o eliminata.

Le terapie farmacologiche sono più specifiche nei loro effetti. Esse comprendono blandi analgesici; farmaci anti-infiammatori, come gli inibitori della ciclo-ossigenasi-2 (COX-2); iniezioni locali di corticosteroidi e agenti condroprotettivi, come la glucosamina e l'acido ialuronico iniettabile tramite la viscosupplementazione.

I farmaci anti-infiammatori sono gli agenti prescritti più comunemente per l'osteoartrosi, sebbene non vi sia alcuna evidenza scientifica che essi alterino la storia naturale della degenerazione cartilaginea. Inoltre, occorre tener presenti anche gli effetti collaterali a livello gastrointestinale che tali farmaci possono dare a lungo termine (19).

La terapia di viscosupplementazione, per mezzo di iniezioni di acido ialuronico, si basa sull'osservazione che nell'osteoartrosi vi è una riduzione della viscosità e della elasticità del liquido sinoviale e che l'acido ialuronico nativo, nel ginocchio osteocondrale ha un peso molecolare inferiore rispetto a quello di un ginocchio sano. Rifornire la componente di acido ialuronico normale può avere un ruolo nel potenziare le proprietà viscoelastiche del liquido sinoviale (20), intervento che di conseguenza può aiutare ad alleviare i segni e i sintomi correlati ad un difetto cartilagineo ed a migliorarne la funzione. L'efficacia e la sicurezza delle iniezioni intrarticolari di acido ialuronico sono state valutate in trial clinici abbastanza recenti (21,22,23).

In generale, comunque, la viscosupplementazione non sostituisce la necessità di apportare alcuni cambiamenti riguardo a quei fattori specifici che possono aggravare ed accelerare la degenerazione cartilaginea (vedi fattori di danno); tuttavia, essa costituisce un trattamento coadiuvante o alternativo delle terapie correnti per i difetti condrali e osteocondrali.

Vi è la necessità di ulteriori studi che chiariscano le indicazioni specifiche per le varie modalità di trattamento incruento e che ne valutino l'efficacia con trial clinici controllati e randomizzati.

Per i pazienti nei quali le modalità di trattamento farmacologiche o meno non hanno avuto un risultato favorevole, o non possono essere attuabili, si può considerare il ricorso ad interventi chirurgici.

TRATTAMENTI CHIRURGICI

Esistono varie opzioni chirurgiche per il trattamento dei difetti condrali e osteocondrali che hanno il potenziale di stimolare la formazione di una nuova superficie articolare. Ciascuna di queste opzioni riferisce variabili percentuali di successo, secondo l'età del paziente e il suo livello di attività, e secondo la sede, le dimensioni, la forma e la profondità del difetto. Non bisogna dimenticare, tuttavia, che il tessuto che si forma dopo questi trattamenti non duplica la composizione, la struttura o le proprietà meccaniche della cartilagine articolare normale. Ciò nonostante questo nuovo tessuto di riparazione può diminuire i sintomi e migliorare la funzione articolare (24).

Le tecniche attualmente più utilizzate in clinica per i difetti e la degenerazione della cartilagine sono il lavaggio artroscopico, il debridement articolare e la stimolazione della riparazione tramite tecniche di perforazione, artroplastica per abrasione o microfrattura. Il trapianto diretto di cellule o tessuto nel difetto e la sostituzione del difetto stesso con matrici biologiche o sintetiche rappresentano ancora una piccola percentuale degli interventi chirurgici.

◆ LAVAGGIO E DEBRIDEMENT

Il lavaggio e il debridement artroscopico sono tecniche che non inducono una riparazione, ma sono invece dirette al sollievo temporaneo dei sintomi e del disturbo funzionale.

Un trial controllato che prende in esame pazienti con osteoartrite del ginocchio dimostra come i risultati ottenuti dopo un trattamento di debridement non siano migliori di quelli ottenuti con un placebo (25).

L'effetto placebo, infatti, dei trattamenti sia incruenti sia chirurgici costituisce un aspetto da non sottovalutare nella valutazione dei trattamenti dell'osteoartrosi e delle lesioni della cartilagine articolare. Inoltre, i sintomi secondari a queste condizioni patologiche possono avere dei periodi di forte aggravamento alternati a periodi di remissione, indipendentemente dall'essere trattati o dal tipo di trattamento. Si ritiene comunque che il beneficio del lavaggio artroscopico sia dovuto alla rimozione dei detriti degenerati della cartilagine articolare, degli enzimi proteolitici e dei mediatori dell'infiammazione. Inoltre, anche il debridement artroscopico sembra essere efficace in virtù della rimozione dei lembi parzialmente staccati della cartilagine articolare degenerativa e della ridefinizione del contorno della superficie articolare.

Dato che, però, nessuna delle due tecniche penetra il tidemark o l'osso subcondrale, non vi è una produzione significativa di emorragia o formazione di coaguli. Di conseguenza non avvengono la migrazione e la proliferazione di cellule di riparazione verso il difetto, per cui il potenziale di ulteriore guarigione è scarso o nullo.

◆ STIMOLAZIONE DELLA RIPARAZIONE

L'obiettivo principale che i chirurghi si propongono di raggiungere attraverso l'utilizzo di tecniche di stimolazione della riparazione è quello di indurre la condrogenesi nei difetti condrali o osteocondrali, ossia favorire la migrazione di tutti quegli elementi veicolati dalla circolazione sanguigna necessari per ottenere la classica risposta di guarigione.

Diverse tecniche sono state sviluppate per promuovere il tessuto di riparazione nei difetti della cartilagine articolare.

Il metodo corrente, più comunemente utilizzato, consiste nella penetrazione dell'osso subcondrale mediante perforazione; varianti comprendono l'abrasione e la microfrattura (FIG. 6).

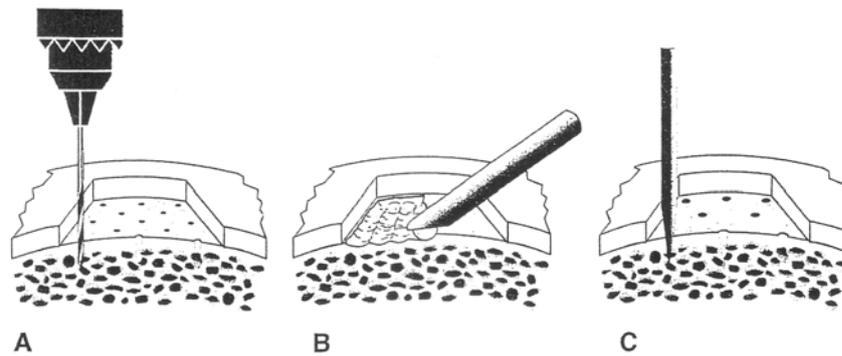


FIG. 6: Varie metodologie di stimolazione del tessuto di riparazione. (A) Penetrazione della sottostante placca ossea mediante penetrazione. Varianti comprendono l'abrasione (B) e la microfrattura (C).

Tutte queste tecniche penetrano l'osso subcondrale per aprire una comunicazione con una zona vascolarizzata in modo da ottenere la formazione di un coagulo di fibrina ed avere il potenziale beneficio di una crescita vascolare interna o di una migrazione di cellule mesenchimali più primitive dal midollo osseo. Queste comunicazioni aprono la sede di lesione alla migrazione di molti tipi di cellule, tra cui fibroblasti e cellule infiammatorie, le quali competono con un numero limitato di cellule mesenchimali primitive per occupare la matrice di fibrina, contribuendo in questo modo a diverse prospettive di riparazione.

Tali procedure, che mirano a stimolare la formazione di una nuova superficie articolare, penetrano la placca subcondrale e il tidemark attraverso multiple perforazioni o microfratture; esse di solito vengono effettuate nella maniera più fitta possibile cercando però di mantenere uno spazio di circa 3/4 mm. l'una dall'altra (26) al fine di evitare la formazione di larghe fissurazioni che porterebbero a cambiamenti nocivi di tipo meccanico, strutturale e biologico.

Il risultato abituale di queste tecniche è il parziale riempimento del difetto articolare con fibrocartilagine che contiene principalmente collagene di tipo I e quindi si differenzia dalla normale cartilagine ialina per una ridotta elasticità e viscosità oltre ad avere caratteristiche di scarsa resistenza all'usura e una predisposizione al deterioramento nel corso del tempo.

Tutto ciò ha stimolato la ricerca di altre modalità di trattamento che portino ad un tessuto che simuli più precisamente la cartilagine originale.

◆ TRAPIANTO CELLULARE E TISSUTALE

Per generare un tessuto biologico sostitutivo che assomigli alla cartilagine articolare nativa è necessario l'utilizzo di cellule vive, capaci di sintetizzare e mantenere la loro matrice cartilaginea circostante.

Queste cellule vive, o il tessuto che le contiene, possono essere trapiantate direttamente nel difetto della cartilagine articolare. Una volta che le cellule sono state impiantate, esse devono restare vitali, replicarsi e sintetizzare una matrice durevole per essere efficaci.

Studi sperimentali e clinici preliminari sulle tecniche di rigenerazione tissutale hanno mostrato che sia i condrociti autologhi, sia le cellule mesenchimali indifferenziate, posti nei difetti della cartilagine articolare, sopravvivono e sono in grado di produrre una nuova matrice simil-cartilaginea (24).

Un metodo per cercare di rigenerare la cartilagine è l'impianto autologo di condrociti (ACI) in cui i condrociti maturi vengono raccolti generalmente in una zona periferica dell'osso non sottoposta a grandi carichi moltiplicati in coltura ed impiantati nel difetto.

A causa dello scarso numero di siti donatori da cui si possono ottenere innesti autologhi osteocondrali, l'uso di questi impianti è stato limitato a selezionate e ben localizzate regioni di cartilagine articolare danneggiata. Nel 1996 Brittberg et al (27) dimostrarono in modelli di coniglio che aggiungendo i condrociti coltivati sotto un innesto periosteale trapiantato (con lo strato cambiale contro il difetto), era possibile ottenere una migliore riparazione rispetto alla generazione del solo tessuto periostale. Con queste tecniche i condrociti erano rilasciati per via enzimatica e moltiplicati in una coltura cellulare. Una volta raggiunto un numero sufficiente di cellule esse venivano trapiantate nei difetti cartilaginei e quindi coperte con un lembo periostale. Quest'ultimo veniva suturato con lo strato di cellule cambiali contrapposto al difetto, in modo da agire come barriera meccanica.

In uno studio retrospettivo, Peterson et al (28) hanno valutato i risultati clinici, artroscopici e istologici in 101 pazienti sottoposti a trapianto

autologo di colture di condrociti e l'esito finale fu alquanto incoraggiante. Gli esami artroscopici di follow-up su 53 pazienti mostravano un buon riempimento con tessuto di riparazione, una buona aderenza all'osso sottostante, un'integrazione completa con la cartilagine adiacente e una consistenza simile a quella del tessuto adiacente normale. L'analisi istologica di 37 campioni biotici mostrava una correlazione tra il tessuto di tipo ialino e i migliori risultati clinici e, viceversa, tra il tessuto di riparazione fibroso e gli esiti insoddisfacenti.

L'indicazione corrente per l'innesto di condrociti autologhi coltivati è quella di una riparazione di difetti cartilaginei sintomatici del condilo femorale (mediale, laterale o trocleare), in pazienti con una risposta inadeguata a una precedente riparazione artroscopica o chirurgica di altro tipo. Non è indicato, invece, per il trattamento di un danno cartilagineo associato a osteoartrosi e comunque, qualsiasi instabilità concomitante o distribuzione anomala del carico all'interno dell'articolazione dovrebbe essere corretta prima dell'impianto.

In generale, quindi, l'impianto di condrociti autologhi è un metodo di riparazione biologica che spesso ha dimostrato risultati incoraggianti; tuttavia, non bisogna dimenticare che il tessuto di riempimento del difetto condrale non è cartilagine articolare normale ma cartilagine simil-ialina, con tutte le conseguenze che ne derivano.

Altri approcci alla rigenerazione della cartilagine comportano l'uso di differenti tipi di cellule autologhe, che sono cellule precursori meno differenziate con potenziale condrogenico. Queste cellule multipotenziali staminali possono essere derivate dalla pelle, dal muscolo, dal pericondrio, dal periostio, dalla sinovia del midollo osseo, dalla cartilagine epifisaria e dalle fonti periferiche di sangue. Successivamente, sotto l'influenza dei fattori ambientali e dei fattori di crescita, queste cellule possono essere indotte a differenziarsi in cellule mature simili ai condrociti che possono produrre cartilagine analoga a quella ialina e contribuire così alla rigenerazione cartilaginea.

◆ FATTORI DI CRESCITA

I fattori di crescita hanno probabilmente un ruolo molto importante nella formazione di nuove superfici articolari dopo i trattamenti chirurgici usati attualmente, quali artroplastica di resezione, penetrazione dell'osso subcondrale, impianti di tessuti molli e, in alcuni casi, osteotomia.

I fattori di crescita influenzano un'ampia varietà di attività cellulare, che include la proliferazione, la migrazione, la sintesi della matrice e la differenziazione. Molti di questi fattori, come i fattori di crescita fibroblastici, i fattori di crescita analoghi dell'insulina, i fattori di crescita di trasformazione (TGF) e le proteine morfogenetiche dell'osso (BMP), hanno dimostrato di avere un'influenza sul metabolismo dei condrociti e sulla condrogenesi stessa (24,29), a seconda della loro concentrazione, della presenza di fattori concomitanti, del tipo di cellule bersaglio presenti e del numero di recettori cellulari disponibili. La matrice dell'osso contiene un'ampia gamma di queste molecole; inoltre, le cellule mesenchimali, quelle endoteliali e le piastrine producono molti di questi fattori così sia danni osteocondrali, che l'esposizione all'osso dovuta alla perdita della cartilagine articolare possono favorire il rilascio di questi agenti che influenzano la formazione di tessuto cartilagineo di riparazione.

Un trattamento locale di difetti condrali o osteocondrali, con fattori di crescita, mostra un potenziale di stimolazione della riparazione, di una superficie articolare, maggiore di quello che si può avere dopo un intervento di penetrazione dell'osso subcondrale, specialmente nelle articolazioni con normale allineamento e range of motion (ROM), e con limitate regioni di danno cartilagineo (30).

Nonostante le buone premesse di questo tipo di approccio, la grande varietà di fattori di crescita, i loro multipli effetti, le loro interazioni, la possibilità che la ricettività delle cellule verso i fattori di crescita possa diminuire con l'avanzare dell'età (31) e la limitata conoscenza dei loro effetti nelle articolazioni osteoartrotiche, rendono difficoltoso lo sviluppo di una strategia semplice per l'uso di questi agenti nel trattamento di pazienti che hanno osteoartrosi. Tuttavia, nel caso di pazienti più giovani che hanno un difetto condrale o osteocondrale isolato o presentano iniziali cambiamenti

degenerativi della cartilagine, lo sviluppo di trattamenti che utilizzano i fattori di crescita, appare promettente.

◆ INNESTI OSTEOCONDRALE A MOSAICO

Per i difetti della cartilagine articolare a tutto spessore e per i difetti osteocondrali, un altro intervento di riparazione consiste nel trapiantare condrociti viventi autologhi con la loro matrice normale immediata, intatta. Ciò significa attuare una sostituzione che comporta il trapianto di innesti osteocondrali singoli o multipli, procedura comunemente indicata come *mosaicoplastica* o sistema di trapianto autologo osteocondrale.

Tale tecnica può essere eseguita per via artroscopica o a cielo aperto parziale; essa prevede l'asportazione di tutto il tessuto lesionato o instabile, dal difetto osteocondrale e la creazione di fori, dalla forma cilindrica, alla base del difetto e nell'osso sottostante. Questi fori vengono poi riempiti con dei cilindri di cartilagine e osso sani, a mo' di mosaico (FIG. 7).

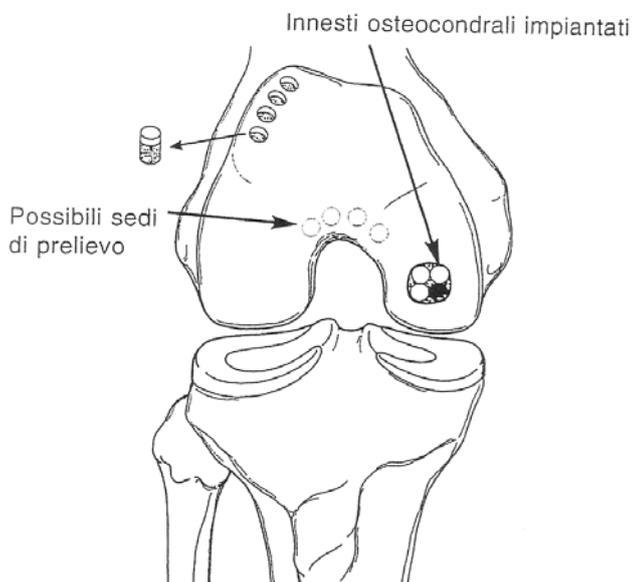


FIG. 7: Tecnica di trapianto con innesti osteocondrali. La sede della lesione viene preparata tramite debridement di ogni frammento di cartilagine articolare e si decidono il numero e le dimensioni degli innesti da usare per la riparazione. Successivamente, i fori per gli innesti vengono aperti nel pavimento della lesione e, quindi, riempiti con frammenti osteocondrali prelevati da sedi appropriate.

Alcuni studi clinici (28,32) dimostrano come la mosaicoplastica sia una tecnica efficace per sostituire aree limitate di cartilagine articolare danneggiata sebbene, anche in questo caso, i risultati peggiorano nel corso del tempo. Inoltre, fattori che possono compromettere i risultati comprendono la morbilità del sito donatore, gli effetti dell'incongruenza dell'articolazione sulla superficie opposta al sito donatore, il danno dei condrociti dei margini articolari dei siti donatore e recipiente, durante la preparazione e l'impianto, il collasso o il cedimento dell'innesto nel corso del tempo. Ancora, un accurato recupero del normale profilo della superficie articolare può dipendere dalle dimensioni sia del difetto, sia del contorno dell'innesto autologo donatore, come pure dalla sistemazione dell'innesto alla profondità appropriata.

◆ INNESTI OSTEOCONDRALE ETEROLOGHI

Gli innesti osteocondrali eterologhi o *allograft* rappresentano un'ulteriore opzione di trattamento dei difetti della cartilagine articolare.

L'esperienza clinica con innesti eterologhi osteocondrali sia freschi che conservati dopo congelamento, ha mostrato i vantaggi che quest'ultimi offrono ossia la possibilità di ripristinare il profilo anatomico dell'articolazione, l'assenza di morbilità correlata alla preparazione dell'innesto e la capacità di ricostruire ampi difetti.

I risultati clinici migliori sono stati ottenuti con gli *allograft* freschi e sono correlati alla maggior percentuale di condrociti che restano vitali per mantenere la matrice extracellulare, la guarigione del sito di giunzione con l'osso ospite e la rivascolarizzazione dell'innesto, senza un collasso eccessivo (32).

Il congelamento degli innesti osteocondrali eterologhi è stato attuato per ridurre o eliminare il problema dell'immunogenicità della porzione ossea degli stessi impianti. Tuttavia, si è visto che il congelamento riduce la vitalità dei condrociti trapiantati, requisito fondamentale per mantenere l'integrità della matrice a lungo termine, e quindi gli stessi impianti sono destinati ad andare incontro a sostanziali cambiamenti degenerativi (33).

In generale, la tecnica degli allotrapianti dà risultati migliori nei difetti osteocondrali isolati, di dimensioni limitate (2-5 cm di diametro), ben demarcati e a tutto spessore (32); tuttavia, le preoccupazioni relative al metodo di conservazione dei condrociti, alla trasmissione di malattie, alla vitalità del tessuto e alle risposte immunitarie nei confronti delle cellule e della matrice (interazioni innesto-ospite), limitano l'uso di questa procedura chirurgica.

◆ MATRICI BIOLOGICHE E SINTETICHE

La rigenerazione della composizione e della struttura esatte della matrice e il ripristino delle complesse interazioni tra i condrociti e la loro matrice sono le caratteristiche essenziali, indispensabili per realizzare, tramite la bioingegneria, dei sostituti della cartilagine.

Recentemente, infatti, l'ingegneria tissutale è emersa come una terapia potenzialmente nuova in cui materiali sintetici vengono coltivati in vitro assieme ad appropriate popolazioni cellulari e successivamente, impiantati nei pazienti.

Aspetti di biologia, ingegneria, scienza dei materiali e chirurgia sono amalgamati fra loro con l'obiettivo di fabbricare nuovi tessuti funzionali che sostituiscano quelli danneggiati. Tali tessuti vengono fabbricati in laboratorio attraverso l'uso di polimeri che non solo creano legami differenziali con cellule specifiche ma anche "guidano" l'architettura della matrice che essi stessi creano (3).

Gli impianti possono essere costituiti da una serie di materiali biologici e non, tra cui cartilagine trattata e matrici ossee, collageni con o senza ialuronato, fibrina, fibra di carbonio, idrossiapatite, acido polilattico poroso, poliestere e altri polimeri sintetici.

Aspetti importanti nello sviluppo di matrici che sostituiscano la cartilagine articolare sono la stabilità meccanica, il legame con il tessuto ospite, la biocompatibilità, la coesione interna e l'organizzazione tridimensionale all'interno della matrice che permette la riparazione anche di difetti cartilaginei a superficie più ampia.

Teoricamente, le matrici sintetiche possono colmare il vuoto creato dal difetto osteocondrale e possono facilitare il ripristino di una superficie

articolare. L'uso di questi materiali, quindi, ha il potenziale di ritardare o evitare un intervento chirurgico sebbene la loro durata, dopo impianto nell'uomo, non sia ancora stata stabilita.

RISULTATI, E POSSIBILI CONFRONTI, DELLE DIVERSE TECNICHE CHIRURGICHE

La necessità di intervenire chirurgicamente per trattare isolati difetti condrali o osteocondrali nasce dalla consapevolezza che queste lesioni, se non trattate, falliscono nella guarigione, spesso coinvolgendo una maggior porzione della superficie articolare e portando progressivamente verso la degenerazione sintomatica dell'articolazione.

Numerose sono le tecniche chirurgiche utilizzate che hanno il potenziale di stimolare la formazione di una nuova superficie articolare; tuttavia i risultati variano in maniera considerevole fra gli individui e il tessuto, che si forma dopo questi trattamenti, non duplica la composizione, la struttura o le proprietà meccaniche di una normale cartilagine articolare (24). Ciò nonostante, già stimolare la formazione di un nuovo tessuto di riparazione sembra essere sufficiente, almeno in alcuni casi, a ridurre i sintomi e a migliorare la funzione articolare.

Tra i metodi annoverati nel trattamento conservativo, la tecnica di viscosupplementazione sembra dare buoni risultati nella riduzione dei segni e dei sintomi correlati a un danno cartilagineo, con conseguente miglioramento della funzione articolare. La principale azione della viscosupplementazione, infatti, consiste nel ripristinare l'omeostasi fisiologica di un'articolazione (20), agendo sia sull'ambiente reologico, sia sul mantenimento del flusso fluido e dell'ambiente chimico delle cellule.

La maggior parte degli studi relativi a questa procedura terapeutica, tuttavia, si basa su follow up a breve termine, in generale circa 6 mesi per gli RCTs (22,23) e fino a 1-2 anni per alcuni studi clinici non sperimentali (21,35).

Sebbene tali studi siano concordi nel considerare la terapia di viscosupplementazione una valida alternativa all'uso di farmaci anti-infiammatori o di corticosteroidi, essi sono anche "consapevoli" della limitata durata degli effetti indotti da queste iniezioni di acido ialuronico. Il

motivo principale è che la viscosupplementazione non risolve la causa che ha scatenato il problema originario: ad esempio, la stessa struttura articolare può essere ancora compromessa (instabilità articolare, distruzione cartilaginea irreparabile) e così il problema si ripresenta quando l'omeostasi dell'articolazione stessa è di nuovo deteriorata.

In campo clinico chirurgico, molti pazienti riferiscono un sollievo dal punto di vista sintomatico, dopo il trattamento artroscopico di lavaggio e/o debridement del ginocchio; tuttavia, non è ancora chiaro come tale risultato sia raggiunto. Alcuni autori suggeriscono che questa riduzione del sintomo dolore, e conseguente miglioramento della funzione, in pazienti con osteoartrite al ginocchio, sia dovuta alla rimozione, tramite l'artroscopia, di frammenti meniscali o cartilaginei e di altri detriti liberi; altri autori, invece, ritengono che il fluido, utilizzato con tale procedura chirurgica, ripulisca il ginocchio dai frammenti che causano dolore e dagli enzimi infiammatori. Secondo un recente RCT (25), in cui vengono esaminati 180 pazienti con osteoartrite del ginocchio, i risultati ottenuti dopo tali trattamenti artroscopici non erano migliori di quelli ottenuti con un placebo. Nonostante il breve periodo di follow up (2 anni), gli autori ritengono che questa mancanza di differenza suggerisca che il miglioramento non è dovuto a nessuna intrinseca efficacia della procedura artroscopica stessa. Sebbene i pazienti nel gruppo di controllo-placebo mostrassero frequentemente un miglioramento, quest'ultimo potrebbe essere attribuito o all'evoluzione naturale della loro condizione patologica o a qualche indipendente effetto del placebo.

Gli studi relativi alla tecnica di penetrazione dell'osso subcondrale, mediante perforazione, abrasione o microfrattura, sono numerosi ma tuttavia non è ancora chiaro quale, di questi metodi, produca la miglior superficie articolare nuova. I diversi criteri di selezione dei pazienti e la diversità nella procedura operativa fra i chirurghi che usano lo stesso metodo, rendono difficile comparare l'efficacia delle differenti tecniche.

In uno studio sperimentale (26) su conigli, del 1994, gli autori confrontarono l'efficacia dell'abrasione ossea per il trattamento dei difetti condrali, rispetto quella della perforazione subcondrale; il risultato fu che, mentre nessuna delle due procedure chirurgiche era predittiva per il

ripristino della superficie articolare, la tecnica di perforazione sembrava produrre risultati migliori e a lungo termine rispetto quelli ottenuti dall'uso dell'abrasione. Ciò sembra essere dovuto al fatto che il tessuto di riparazione condrale, che cresce attraverso i multipli fori praticati dalla superficie articolare verso l'osso vascolarizzato, si estende oltre l'osso subcondrale esposto, passando tra i fori, e forma una superficie articolare fibrocartilaginea. Tuttavia questo nuovo tessuto, che contiene principalmente collagene di tipo I, non rispecchia le caratteristiche biomeccaniche della cartilagine articolare normale e quindi fallisce in uno dei suoi compiti fondamentali, vale a dire il distribuire equamente i carichi sulla superficie articolare in modo da evitare dolore con il carico e la degenerazione aggiuntiva dell'articolazione stessa. Risulta difficile, pertanto, definire le indicazioni per l'utilizzo della penetrazione subcondrale in quanto mancano studi con follow up a medio e a lungo termine e soprattutto mancano trias controllati e randomizzati. Inoltre, anche la grande variabilità fra i pazienti rispetto la gravità dei cambiamenti degenerativi, l'allineamento dell'articolazione, i patterns di movimento, l'età, la percezione del dolore, le aspettative pre-intervento, e altri fattori, non permette di trarre conclusioni certe sui benefici clinici di questa procedura chirurgica.

In una review pubblicata nel 2001, Steadman et al (27) la tecnica chirurgica della microfrattura, riportandone le indicazioni e controindicazioni, nonché i vantaggi rispetto le altre procedure che prevedono l'uso del trapano. L'utilizzo di un punteruolo, infatti, evita di danneggiare eccessivamente l'osso subcondrale, con conseguente riduzione dell'aspetto infiammatorio, permette di eseguire dei fori più perpendicolari all'osso rispetto quelli effettuati col trapano e la superficie ruvida che ne consegue dopo un trattamento di microfrattura, oltre ad essere più adattabile al tessuto circostante, permette un accesso migliore ai modulatori biologici di guarigione e a quelle cellule mesenchimali staminali che hanno il potere di differenziarsi in cellule simil cartilaginee.

In un più recente studio (36), randomizzato e con osservatori imparziali che valutano il risultato clinico e la qualità del tessuto di riparazione, gli autori riportano che il drilling tradizionale e il debridement forniscono risultati

buoni fino a 5 anni e poi questi cominciano a declinare; inoltre, dal punto di vista istologico, il tessuto di riparazione dopo tali procedure chirurgiche mostra principalmente fibrocartilagine mentre quello dopo intervento di microfrattura ha un contenuto di fibrocartilagine mista a cartilagine ialina. Ancora, gli autori confrontano la tecnica di microfrattura con l'intervento di ACI, su un campione di 80 pazienti sintomatici, con un singolo difetto cartilagineo a livello del condilo femorale. Essi trovano che entrambe le procedure chirurgiche danno risultati accettabili a breve termine; nel particolare, secondo i punteggi della componente fisica del sistema di valutazione della salute generale SF-36, a due anni dall'intervento il miglioramento ottenuto nel gruppo operato con la microfrattura è significativamente maggiore rispetto quello ottenuto nel gruppo operato con ACI. Una spiegazione a ciò, però, potrebbe essere la minor invasività dell'intervento di microfrattura rispetto l'ACI e il conseguente trattamento riabilitativo più semplice; pertanto, il quesito più grande è quello di valutare se tale differenza iniziale permane nel tempo. Dal punto di vista sia macroscopico che della qualità istologica del tessuto di riparazione, gli autori non rilevano alcuna significativa differenza e non trovano alcuna associazione tra la qualità istologica del tessuto e il risultato clinico.

In conclusione, la mancanza di follow up a medio e a lungo termine non permette di determinare quale fra questi due metodi sia il più adatto a generare cartilagine ialina, che resista nel tempo, e ad alleviare i sintomi.

La tecnica di mosaicoplastica, invece, viene spesso indicata per il trattamento di lesioni condrali focali e osteocondrali di media e piccola taglia (1-4 cm²) (37,38). In uno studio comparativo e prospettico (39), Horas et al. mettono a confronto i risultati ottenuti dopo un intervento di ACI con quelli ottenuti dopo mosaicoplastica e ciò che rilevano è la riduzione dei sintomi con entrambi i trattamenti ma, in particolare, a due anni di follow up i miglioramenti che l'intervento di ACI fornisce sono più *lenti* rispetto quelli ottenuti con la mosaicoplastica. Ancora, dal punto di vista istologico, i difetti trattati con ACI erano principalmente riempiti di fibrocartilagine mentre gli impianti cilindrici osteocondrali conservavano il loro aspetto ialino, sebbene fosse presente costantemente un'interfaccia tra la cartilagine trapiantata e quella originale circostante.

Oltre ai limiti che di per sé la tecnica di mosaicoplastica ha (vedi relativo paragrafo), anche questo studio presenta delle limitazioni quali l'esiguo numero di pazienti (34), il periodo di follow up relativamente breve (due anni) e l'assenza di un gruppo controllo.

Gli studi relativi al trattamento con ACI sono numerosi in letteratura e la maggior parte di essi sembra dare risultati alquanto incoraggianti.

Lo studio retrospettivo di Peterson et al. (29) mostra i risultati clinici, artroscopici e istologici in 101 pazienti sottoposto a trapianto autologo di colture di condrociti. A un intervallo di follow-up tra i 2 e i 9 anni, il 92% dei pazienti con lesioni isolate del condilo femorale, il 65% dei pazienti con lesioni condrali rotulee, il 67% dei soggetti con lesioni multiple, l'89% di quelli con osteocondrite dissecante e il 75% dei pazienti con difetti del condilo femorale, trattati simultaneamente con ricostruzione del legamento crociato anteriore, avevano risultati clinici buoni o eccellenti. Tuttavia, l'interpretazione di tali risultati può sollevare un certo numero di preoccupazioni, prima fra tutte il fatto che questo non sia uno studio randomizzato, controllato; poi, gli unici confronti dei risultati, qui conseguiti, con la storia naturale di lesioni non trattate e con i risultati ottenuti da altri tentativi di stimolazione della condrogenesi sono "storici".

E' generalmente riconosciuto che un trial clinico, randomizzato, prospettico offre la miglior possibilità di eliminare i bias (errori sistematici) e di aumentare la validità di uno studio e delle sue conclusioni. Senza appropriati criteri di inclusione ed esclusione, senza la randomizzazione di variabili potenzialmente confondibili, c'è una sostanziale possibilità di utilizzare un metodo invalidato che porta a conclusioni influenzate (e potenzialmente sbagliate).

Lo studio proposto da Knutsen et al. (36) confronta l'intervento di ACI con la tecnica di microfrattura. Come già abbiamo visto, dal punto di vista macroscopico e istologico non c'erano differenze significative tra queste due procedure ma, poiché l'ACI richiede due interventi chirurgici separati, gli autori ritengono che la microfrattura sia il metodo più appropriato e relativamente più semplice per una riparazione primaria della cartilagine di un difetto locale e contenuto; nel caso, invece, di pazienti in cui la

microfrattura ha fallito o con difetti condrali più grandi, non contenuti, gli autori suggeriscono l'ACI come migliore opzione di trattamento.

Horas et al (39) studiarono isolati difetti condrali a tutto spessore, presenti in un'area di carico dei condili femorali e con dimensioni predeterminate; inoltre, tennero conto sia dell'età del paziente, sia della fase di maturazione del tessuto. Nonostante la mancanza di un gruppo di controllo, tale studio è importante per l'ampia analisi istologica che gli autori fanno. A 6 mesi dall'intervento con ACI, l'esame istomorfologico rilevava la presenza di sola fibrocartilagine negli strati centrale e superficiale del tessuto rigenerato, mentre il collagene tipo II e i proteoglicani aggregati, tipici della cartilagine articolare ialina, apparivano soltanto in aree isolate degli strati più profondi. Inoltre, la microscopia a scansione elettronica del tessuto rigeneratosi dopo ACI mostrava caratteristiche tipiche della fibrocartilagine e la presenza di molteplici buchi vuoti, delle dimensioni dei condrociti, negli strati centrali e profondi tra le fasce di collagene monodirezionali. La scomparsa delle cellule del tessuto rigenerato potrebbe essere stata causata iatrogenicamente oppure potrebbe anche essere dovuta alla morte prematura ed al riassorbimento delle cellule impiantate (apoptosi).

Per queste differenze, che gli autori riscontrarono in un'analisi a medio termine, tra la cartilagine rigenerata e quella articolare normale, si rende necessario determinare dei risultati di ACI a lungo termine, prima che questo metodo sia usato su un ampio numero di pazienti.

Il trapianto di grossi innesti eterologhi di osso e della cartilagine articolare sovrastante è un'opzione di trattamento indicata nei casi in cui l'area danneggiata è maggiore di quella adatta per gli innesti osteocondrali autologhi, come pure per un difetto non contenuto. Il successo degli allo trapianti freschi è stato riferito nell'ordine del 75% a 5 anni, del 64% a 10 anni e del 63% a 14 anni (34). Gli innesti eterologhi congelati sembrano produrre risultati che si comparano favorevolmente con quelli ottenuti dagli innesti freschi, quando vengono utilizzati per sostituire difetti localizzati della superficie articolare della porzione distale del femore. La percentuale di insuccesso è superiore per gli innesti bipolari rispetto quelli unipolari, in cui viene sostituita la sola tibia o il solo femore (percentuale di successo del

25% contro il 70% a 10 anni). L'esito è anche meno favorevole nei pazienti con più di 60 anni.

In campo ortopedico, sono stati fatti dei notevoli progressi verso l'utilizzo della terapia genica dell'ingegneria tissutale in ambito clinico. In letteratura, sono presenti numerosi studi (24,31,32) relativi a queste procedure terapeutiche ma la maggior parte di essi sono ancora ad una fase sperimentale di sviluppo.

L'uso di cellule mesenchimali staminali, di fattori di crescita, di matrici biologiche e sintetiche sembra dare buone prospettive di ripristino di una superficie articolare danneggiata. Tuttavia, numerosi sono ancora i dubbi e i quesiti relativi ai singoli trattamenti (vedi relativo paragrafo) e certamente la mancanza di trial clinici randomizzati, controllati e prospettici, non contribuisce a risolverli.

Esistono ancora grandi contrasti di opinione su quali procedure abbiano la migliore potenzialità nel ripristinare un tessuto simile a quello della cartilagine articolare funzionale e, spesso, i precoci buoni risultati sono stati esaltati dai ricercatori stessi (3); inoltre, la varietà dei metodi di valutazione utilizzati dai ricercatori rende il confronto dei dati, ottenuti con gli approcci correnti, difficile da interpretare.

CONSIDERAZIONI

Le eccezionali performances della cartilagine ialina (tollerare una vasta gamma di carichi e posture con impatti continui, improvvisi e intermittenti e la contemporanea capacità di mantenere possibile i movimenti di roll e glide articolari) sono strettamente legate alla sua struttura microscopica. L'alterazione di questa struttura avviene, come abbiamo visto, per fattori multipli; tuttavia, il meccanismo responsabile della patologia cartilaginea resta ancora piuttosto misconosciuto. Inoltre, se da un lato sembra che la cartilagine abbia una qualche capacità rigenerativa, è altrettanto vero che essa perde questa capacità in tempi relativamente brevi, inficiando così il recupero della superficie articolare. Nessuno degli studi da noi vagliati

fornisce dati che possano attestare una rigenerazione di cartilagine articolare con le stesse caratteristiche di quella non patologica .

Il lavaggio artroscopico ed il debridement offrono solo un temporaneo sollievo dei sintomi dato probabilmente dalla rimozione degli enzimi di degradazione che contribuiscono alla sinovite e anche a una futura degenerazione cartilaginea .

Le tecniche di stimolazione del midollo osseo (perforazione, abrasione, microfrattura) producono solo fibrocartilagine e perciò non offrono una valida cura a lungo termine .

I trapianti cellulari e tessutali producono un tessuto di riparazione che è simile alla cartilagine ialina ma che non ha la sua stessa durabilità meccanica. Come per le tecniche di stimolazione del midollo, infatti, questi innesti introducono cellule precursori che hanno la tendenza a differenziarsi secondo modalità diverse dalla cartilagine ialina, con struttura, composizione e proprietà meccaniche più deboli, abbassando così notevolmente la qualità del tessuto stesso.

I fattori di stimolazione condrogenica e le matrici artificiali non danno soluzioni accettabili al momento, in quanto questo nuovo e promettente campo manca totalmente di studi validati e gli approcci di intervento sono così vari e articolati che lo rende difficile da valutare al momento.

I trapianti osteocondrali autologhi (mosaicoplastica) sembra diano risultati incoraggianti anche se ci sono numerose difficoltà causate, in primo luogo, dalla difficoltà a creare degli innesti che combaciano perfettamente coi siti recipienti. Anche il sito donatore può essere un fattore limitante (vedi relativo paragrafo). Inoltre, la stessa interfaccia fibrocartilaginea tra il sito donatore e quello recipiente può andare incontro, col passar del tempo, a rottura.

Gli impianti di condrociti autologhi (ACI) costituiscono un processo di riparazione biologica che dà risultati alquanto incoraggianti; tuttavia, il neo-tessuto, che si viene a formare, è solo simil ialino. Inoltre, l'intervento di ACI è tecnicamente difficoltoso da effettuare, oltre che costoso, in quanto esso richiede due sessioni di intervento (prelievo cellule e poi, reimpianto). Ancora, molto spesso si presenta la necessità di abbinare altri tipi di intervento (riallineamento rotuleo, osteotomie, ricostruzioni LCA o LCP,

meniscectomie) all'ACI, al fine di ricreare un ambiente articolare che sia il più favorevole possibile alla rigenerazione cartilaginea.

Tutti questi aspetti, assieme alla considerevole variabilità relativa sia all'età dei pazienti, sia ai tipi di difetti condrali, rendono problematica l'impostazione di studi clinici randomizzati e controllati. Inoltre, anche le scale di valutazione variano notevolmente fra studio e studio e la durata dei follow up dovrebbe essere molto più lunga per poter dare dei risultati clinici più attendibili. Ciò è necessario anche perché i tempi di evoluzione del tessuto riparato o sostituito sono molto lenti ed è necessario che trascorra un certo lasso di tempo prima che si evidenzino gli insuccessi o le complicanze. Nonostante tali premesse, da questo studio è emerso che, in primo luogo, è importante eliminare o, per lo meno, ridurre tutti quei fattori che possono alterare l'ambiente intraarticolare e portare successivamente a degenerazione cartilaginea. L'età del paziente, inoltre, influenza la capacità rigenerativa della cartilagine articolare e, quindi, pazienti più giovani e più attivi hanno decorsi post chirurgici migliori. L'utilizzo della tecnica sia di viscosupplementazione, sia di lavaggio artroscopico e/o debridement può portare alla riduzione dei sintomi ma solo per pochi anni. La tecnica di microfrattura è consigliata per le lesioni primarie della cartilagine e di media-piccola taglia mentre l'ACI è più indicata nei casi di insuccesso della microfrattura o per lesioni più ampie; anche la mosaicoplastica è adatta alle riparazioni di lesioni di dimensioni ridotte (1-4 cm²), sebbene ci siano molte più possibilità di complicanze successive. Per quanto riguarda, invece, gli allotrapianti, la terapia genica e l'ingegneria tissutale, vi è la necessità di indagare ulteriormente e con maggior rigosità scientifica allo scopo di arrivare, in futuro, ad una combinazione di queste procedure per la pianificazione di interventi riparativi più semplici da effettuare e rispondenti alle richieste meccaniche dell'articolazione.

E' importante, inoltre, valutare bene le aspettative del paziente e ricordargli che l'ultimo tipo di intervento, che la chirurgia propone, non necessariamente è il migliore od il più adatto a risolvere il suo problema. Anche il sistema mediatico, attraverso TV e giornali, pubblicizza interventi chirurgici basati su questi studi non ancora randomizzati e con follow up relativamente brevi. A tal proposito, la comunità ortopedica dovrebbe essere

più rigida riguardo queste produzioni televisive al fine di evitare di caricare eccessivamente le aspettative del paziente.

Le informazioni orientative, per il paziente, che si possono ricavare da questa review sono esigue ma degne di nota per chi debba lavorare con pazienti con patologia cartilaginea. Queste conoscenze, infatti, associate ad un'accurata anamnesi e alla valutazione del danno, ci permettono di consigliare il paziente al meglio, nell'aspettativa di migliori interventi riparativi futuri.

Al terapeuta sarà utile ricordare, infine, che non tutte le lesioni condrali od osteocondrali rilevate negli esami di indagine sono correlate a sintomi e disabilità. E', quindi, suo dovere informare il paziente del ruolo che queste lesioni possono avere in future modificazioni degenerative.

Anche in queste forme asintomatiche, come pure in quelle iniziali, è fondamentale che il terapeuta corregga qualunque fattore possa aver prodotto o contribuito alla lesione come allineamenti articolari scorretti o instabilità articolari. Ciò deve avvenire sia in fase di prevenzione, diminuendo i sintomi e quindi le indicazioni all'intervento, sia nel periodo riabilitativo post operatorio.

ASPETTI RIABILITATIVI

I difetti condrali o osteocondrali a livello dell'articolazione del ginocchio, nei pazienti sintomatici, sono fonte di notevole disabilità fisica, specie per quelle attività inerenti la deambulazione e i trasferimenti di carico.

Il concetto di disabilità implica l'interazione fra diversi aspetti, quali la gravità del processo dannoso, il dolore, le condizioni di co-morbilità medica, la perdita della capacità fisica, i fattori psicologici, sociali e ambientali. Tutti questi aspetti rientrano nel modello bio-psicosociale, proposto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'ICIDH-2 (International Classification of Functioning and Disability), secondo il quale ogni individuo è l'insieme di tre componenti: biologica (FUNZIONE), psicologica (ATTIVITA') e sociale (PARTECIPAZIONE); Queste tre dimensioni sono integrate fra loro e, allo stesso tempo, sono influenzate dai fattori ambientali, suddivisi in fattori ESTERNI (lavoro, attività di vita

quotidiana, sport, hobbies,..) e in fattori INTERNI (sesso, età, condizione psico-sociale, medicinali,...). Tale approccio riabilitativo, di tipo olistico, sta alla base della Terapia Manuale (TM) ed è indispensabile per portare il paziente ai livelli funzionali precedenti un trauma o una lesione.

In caso di danni condrali o osteocondrali sintomatici, la TM può intervenire come trattamento sia conservativo che post-chirurgico. Le tecniche di cui essa si avvale sono numerose e diverse a seconda degli obiettivi che si vogliono raggiungere. Quest'ultimi, a loro volta, variano notevolmente in base alle caratteristiche patologiche della lesione (sede, profondità, dimensioni), ai sintomi e alle aspettative del paziente stesso.

E' difficile pertanto delineare un protocollo standard per pazienti con difetti condrali o osteocondrali sintomatici; tuttavia, è noto come il dolore e la rigidità articolare siano tra i principali sintomi lamentati da questi pazienti, nonché fonte di notevole impaccio funzionale, e la TM può intervenire a tal proposito mediante tecniche di oscillazione, trazione e mobilizzazione. Occorre tenere presente che, in generale, qualsiasi tessuto diminuisce la propria capacità di carico dopo un trauma e di conseguenza anche la sua risposta allo stress meccanico è bassa. Tuttavia, è indispensabile intervenire con la riabilitazione, mediante un processo di "ri-condizionamento" di quel tessuto al fine di preservare lo stesso da altri futuri traumi. In rapporto ai fenomeni riparativi, quindi, il carico manuale del terapeuta dovrà sovrapporsi alla resistenza offerta dalla struttura interessata e successivamente, una volta diminuita la reattività, si dovranno esercitare carichi leggermente superiori alla capacità di carico della struttura stessa (ALLENAMENTO) con lo scopo di riportare il paziente ai livelli funzionali precedenti alla lesione.

E' importante inoltre cercare di correggere qualunque fattore abbia prodotto o abbia contribuito alla lesione iniziale; in particolare, nel caso di un allineamento alterato dell'arto inferiore, si può intervenire valutando ed eventualmente correggendo i problemi di controllo funzionale del femore, della tibia o del piede, pur tenendo presenti i possibili cambiamenti strutturali che impediscono in ogni caso un corretto allineamento posturale del quadrante inferiore.

Ancora, è importante sensibilizzare il paziente riguardo alla propria patologia in modo da modificare altri fattori che possono contribuire alla

formazione o all'aggravamento dei difetti cartilaginei, quali ad esempio l'obesità, la scarsa attività fisica e l'eccessivo carico meccanico a livello articolare.

Tutti questi aspetti, comunque, sono da tenere presenti anche nel caso in cui il paziente venga sottoposto ad un intervento di riparazione o sostituzione del danno condrale o osteocondrale. Già l'opzione di trattamento chirurgico, scelta per il singolo paziente, dovrebbe essere la più appropriata possibile, con gli obiettivi di mitigare il dolore, ridurre i versamenti e la flogosi, e ripristinare la normale funzione articolare. Compito della riabilitazione, allora, è ottimizzare i risultati ottenuti con la chirurgia e creare pertanto delle condizioni ideali per favorire qualunque processo di riparazione, sostituzione o rigenerazione.

Anche un intervento chirurgico può essere considerato come un "trauma" e quindi è importante tenere presente, soprattutto nelle prime fasi di un trattamento riabilitativo, che la tolleranza al carico per le nuove superfici articolari non solo è scarsa, ma anche varia a seconda del processo di riparazione o del sostituto utilizzati.

Durante il trattamento riabilitativo occorre promuovere lo sviluppo di un normale comportamento meccanico della nuova superficie e, per questo, le sollecitazioni articolari devono essere fatte in maniera corretta affinché si attivi una fase di rimodellamento delle fibre collagene in funzione delle richieste che poi la struttura avrà in sé. E' il movimento quindi che organizza le fibre collagene del tessuto stesso.

In generale, ridurre il carico sull'articolazione può portare ad atrofia o degenerazione della cartilagine articolare normale; d'altro canto, anche aumentare il carico sull'articolazione, con un uso o un carico eccessivo, può essere deleterio per la stessa cartilagine. Pertanto, in un ambiente che contribuisca alla stimolazione e alla maturazione, l'eccessivo carico meccanico deve essere evitato attraverso un carico protetto e un uso funzionale dell'arto senza sollecitazioni violente, come pure tramite la correzione di qualunque allineamento alterato o instabilità articolare, prima o durante la somministrazione delle terapie basate su cellule.

Non esistono, in letteratura, protocolli di riabilitazione specifici per ciascuna procedura chirurgica ma, generalmente, nelle prime 6-8 settimane

dall'intervento viene prescritto l'uso di stampelle con lo scopo di caricare in maniera graduale la superficie articolare (10,32,40,41). Il mancato riconoscimento del sovraccarico infatti, prima che l'integrazione meccanica del tessuto di riparazione sia completo, può portare a una degradazione e a un fallimento del tessuto stesso.

Nelle settimane successive, i pazienti possono caricare completamente sull'arto operato ed iniziare quindi a svolgere un più intenso programma riabilitativo che permetta loro di raggiungere il livello funzionale precedenti la lesione o la comparsa dei sintomi.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Van Wingerden BAM: Connective tissue in rehabilitation. ED. SCIPRO. 1995.
2. Buckwalter JA, Mankin HJ: Articular Cartilage. Part I: Tissue design and chondrocyte-matrix interaction. *J Bone Joint Surg* 1997;79A:600-611.
3. Newman AP: Articular Cartilage Repair. *Am J Sport Med* 1998;26(2):309-311.
4. Poole AR: What type of cartilage repair are we attempting to attain? *J Bone Joint Surg* 2003;40-43.
5. Stoop R, Van der Kraan PM, Buma P, Hollander AR, Billingham RC, Poole AR, Van den Berg WB: Type II collagen degradation in spontaneous osteoarthritis in C57B1/6 and BALB/c mice. *Arthritis Rheum* 1999;42:2381-2389.
6. Buckwalter JA, Mankin HJ: Articular Cartilage. Part II: Degeneration and osteoarthrosis, repair, regeneration, and transplantation. *J Bone Joint Surg* 1997 April;79A:612-632.
7. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Phoelung GG: Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 1997;13:456-460.
8. Potter HG, Linklater JM, Allen AA, Hannafin JA, Haas SB: Magnetic resonance imaging of articular cartilage in the knee. An evaluation with use of fast-spin-echo imaging. *J Bone Joint Surg* 1998;80:1276-1284.
9. <http://www.cartilage.org/>
10. Brittberg M, Winalski CS: Evaluation of cartilage injuries and repair. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85A:58-69.
11. Oakley SP, Portek I, Szomor Z, Turnbull A, Murrel GA, Kirkham BW, Lassere MN: Poor accuracy and interobserver reliability of knee arthroscopy measurements are improved by the use of variable angle elongated probes. *Ann Rheum Dis* 2002;61:540-3.

12. Kawahara Y, Uetani M, Nakahara N, Doiguchi Y, Nishiguchi M, Futagawa S, Kinoshita Y, Hayashik: Fast spin-echo MR of the articular cartilage in the osteoarthrotic knee. Correlation of MR and arthroscopic findings. *Acta Radiol* 1998;39:120-5.
13. Disler DG, McCarley TR, Kelman CG, Fuchs MD, Ratner LM, Wirth CR, Hospodar PP: Fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-echo MR imaging of hyaline cartilage defects in the knee: comparison with standard MR imaging and arthroscopy. *Am J Roentgenol* 1996;167:127-32.
14. Hardy PA, Nammalwar P, Kuo S: Measuring the thickness of articular cartilage from MR images. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:120-6.
15. Hefti F, Mulle W, Jacob RP, Staubli HU: Evaluation of knee ligament injuries with the IKDC form. *Knee Surg Sport Traumatol Arthrosc* 1993;1:226-34.
16. Messner K, Maletius W: The long-term prognosis for sever damage to weight-bearing cartilage in the knee: a 14-year clinical and radiographic follow up in 28 young athletes. *Acta Orthop Scand* 1996;67:165-8.
17. Golberg VM, Clapan AI: Biologic restauration of articular surface. *Instr Course Lect* 1999;48 :623-627.
18. Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ: Cell origin and differentiation in the repair of full –thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg* 1993 April;75A:532-553.
19. Singh G: Recent consideration in non- steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998;105(1B):31S-38S.
20. Balazs EA, Denlinger JL: Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993;20(39):3-9.
21. Lussier A, Cividino AA , McFarlane CA, Olszynski WP, Potashner WJ, De Medicis R: Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol* 1996;23:1579-1585.

22. Altman RD, Moskowitz R: Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatments of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1998;25:2203-2212.
23. Huskisson EC, Donnelly S: Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 1999;38:602-607.
24. Buckwalter JA, Lohmander S: Current concepts review. Operative treatment of osteoarthrosis. Current practice and future development. *J Bone Joint Surg* 1994 Sept ;76A:1408-1418.
25. Moseley JB, O'Malley K, Peterson NJ, Menke TJ, Brady BA, Kuykendall DH, Hollingsword JC, Ashton CM ,Wray NP: A controlled trial of arthroscopic surgery of osteoarthritis of the knee. *N England J Med* 2002;347:81-88.
26. Frenkel SR, Menche DS, Blair B, Watnik NF, et all: A comparison of abrasion burr arthroplasty and subchondral drilling in the treatment of full-thickness cartilage lesions in the rabbit. *Trans Orthop Res Soc* 1994;19:483.
27. Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ: Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. *Clin Orthop Rel Res* 2001;391S:S362-S369.
28. Brittberg M, Nilsson A, Lindahl A, Ohlsson C, Peterson L: Rabbit articular cartilage defects treated with autologous cultured chondrocytes. *Clin Orthop* 1996;326:270-283.
29. Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilsson A, Sjögren-Jansson E, Lindhal A: Two-to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop Rel Res* 2000;374:212-234.
30. Hickey DG, Frenkel SR, Di Cesare PE: Clinical applications of growth factors for articular cartilage repair. *Am J Orthop* 2003 Febr;70-76.
31. Hunziker EB, Rosemberg LC: Repair of partial-thickness defects in articular cartilage: cell recruitment from the synovial membrane. *J Bone Joint Surg* 1996 May;78A(5):721-733.
32. Martin JA, Buckwalter JA: Fibronectin and cell shape affect age-related decline in chondrocyte synthetic response to IGF-1. *Trans Orthop Res Soc* 1996;21:306.

33. Hangody L, Ràthonyi GK, Duska Z, Vàsàrhelyi G, Fùles P, Mòdis L: Autologous Osteochondral Mosaicplasty. Surgical technique. *J Bone Joint Surg* 2003;85A(2):25-32.
34. Garrett JC: Osteochondral allografts for reconstruction of articular defects of the Knee. *Instr Course Lect* 1998;47:517-522.
35. Espallargues M, Pons JM: Efficacy and safety of viscosupplementation with Hylan G-F 20 for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care* 2003 Winter;19(1):41-56.
36. Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, et all: Autologous Chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg* 2004 March;86A(3):455-464.
37. Hangody L, Kish G, Kàrpàti Z, et all: Mosaicplasty for the treatment of articular cartilage defects: application in clinical practice. *Orthopedics* 1998 July;21(7):751-756.
38. Hangody L, Fules P: Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints. Ten years of experimental and clinical experience. *J Bone Joint Surg* 2003;85A(2):25-32.
39. Horas U, Pelinkovic D, Herr G, Aigner T, Schnettler R: Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial. *J Bone Joint Surg* 2003 Febr;85A(2):185-192.
40. Steadman JR, Rodkey WG, Singleton SB, Briggs KK: Microfracture technique for full-thickness chondral defects: technique and clinical results. *Oper Tech Orthop* 1997 October;7(4):300-304.
41. Steadman JR, Rodkey WG, Brigg KK : Microfracture to treat full-thickness rehabilitation and outcomes. *J Knee Surg* 2002 Summer; 15(3):170-176.

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 2
METODOLOGIA	pag. 3
LA CARTILAGINE ARTICOLARE	
Caratteristiche biologiche	pag. 3
Caratteristiche meccaniche	pag. 9
Fattori di danno	pag. 11
Classificazione del danno condrale	pag. 13
Risposta riparativa in seguito a lesione	pag. 18
TECNICHE RIPARATIVE E DI RIGENERAZIONE	
Trattamento conservativo	pag. 22
Trattamenti chirurgici	pag. 24
RISULTATI, E POSSIBILI CONFRONTI, DELLE DIVERSE TECNICHE CHIRURGICHE	pag. 33
CONSIDERAZIONI	pag. 39
ASPETTI RIABILITATIVI	pag. 42
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI	pag. 46