



**Università degli Studi di GENOVA**

**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

**Master**

**Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici**

**Gli effetti dell'immobilizzazione sulla cartilagine  
articolare**

**Rossella Tonso**

**Anno scolastico 2003 – 2004**

INTRODUZIONE.....	3
1 STRUTTURA, FUNZIONI E PROPRIETA' DELLA CARTILAGINE ARTICOLARE.....	4
1.1 MORFOLOGIA E STRUTTURA.....	4
1.2 ATTIVITA' CAMBIALE E NUTRIMENTO.....	5
1.3 MECCANISMI DI NUTRIZIONE.....	6
1.4 PROPRIETA' FISICHE: DEFORMABILITA' ED ELASTICITA'.....	6
1.5 LE FUNZIONI DELL' ARTICOLAZIONE.....	7
2 IMMOBILIZZAZIONE.....	9
2.1 ATROFIA CARTILAGINEA DA IMMOBILIZZAZIONE.....	11
2.2 ALTERAZIONI BIOCHIMICHE E MECCANICHE DELLA CARTILAGINE IN SEGUITO A IMMOBILIZZAZIONE.....	13
3 RILEVANZA CLINICA.....	19
4 CONCLUSIONI.....	22
5 BIBLIOGRAFIA.....	24

## INTRODUZIONE

E' una pratica clinica comune che prolungati periodi di immobilizzazione a livello articolare provocano una restrizione di movimento con conseguente retrazione della capsula e dei tessuti pericapsulari.(1) Meno evidenti sono le alterazioni morfologiche che avvengono all'interno della cavità articolare, anch'esse complici della restrizione di movimento e della conseguente anchilosi intrarticolare.(1)

Lo scopo di questa tesi è quello di approfondire i cambiamenti morfologici che interessano soprattutto la cartilagine articolare in seguito ad un periodo di immobilizzazione, attraverso la raccolta di pubblicazioni scientifiche che attraverso studi sperimentali ne hanno analizzato questo aspetto. (Cap. n. 2)

Le relative conseguenze cliniche che ne conseguono sono riportate nel Cap. n. 3 e nelle "Conclusioni".

Il Cap. n. 1 è invece stato scritto con l'intenzione di facilitare la lettura della tesi che segue, richiamando i concetti principali che riguardano le proprietà, la struttura e le funzioni della cartilagine in fisiologia, usando come fonti bibliografiche libri di testo.

# **1 STRUTTURA, FUNZIONI E PROPRIETA' DELLA CARTILAGINE ARTICOLARE**

Nell'ambito di un'articolazione la cartilagine articolare è destinata a compiti specifici, grazie alle sue proprietà fisico-chimiche ed alla sua specifica morfologia e struttura essa ha un'elevata attitudine alla deformabilità ed elasticità che conferisce una spiccata resistenza alle sollecitazioni meccaniche di tipo compressivo e di trazione a cui è sottoposta, e di riacquistare la morfologia preesistente una volta cessato lo stimolo.(2) La sua deformabilità è importante anche per migliorare, aumentandolo, il contatto delle superfici articolari (congruenza) e per allargare il raggio di movimento.(3) La particolare levigatezza, scorrevolezza, la forma delle superfici articolari, e il sistema di lubrificazione permettono che il movimento si realizzi con il minimo coefficiente di attrito.(2) Inoltre la cartilagine articolare è dotata di particolari capacità di autoriparazione.(3)

Qui di seguito vengono esaminate le varie caratteristiche e proprietà della cartilagine articolare: morfologia e struttura, attività cambiale, meccanismi di nutrizione, proprietà fisiche, e funzione.

## **1.1 MORFOLOGIA E STRUTTURA**

La cartilagine articolare è costituita da un tessuto compatto, omogeneo, di aspetto translucido, di colore bianco ceruleo nell'adulto, giallastro nell'età senile, spesso fra 0,2 e 6 m: nell'ambito della stessa articolazione esistono punti che subiscono stress più intensi o più prolungati, in tali punti lo spessore della cartilagine risulta aumentato. Strutturalmente si tratta di una cartilagine ialina e ciò la distingue dagli altri due tipi di tessuto cartilagineo (elastico e fibroso).

La connessione all'osso subcondrale è assicurata da un sistema a incastro costituito da denticolazioni reciproche della cartilagine e dell'osso subcondrale.

La superficie esterna liscia e levigata è priva di rivestimento ed è a contatto diretto con il liquido sinoviale.

Il tessuto ialino della cartilagine articolare è privo di formazioni vascolari, linfatiche e filamenti nervosi. E' costituito da tre componenti principali: le cellule cartilaginee o condrociti, la matrice intercellulare, (composta da una frazione solida costituita dalla sostanza fondamentale e dalle fibre collagene e da una parte fluida), la trama fibrillare.(2, 4)

E' possibile riconoscere vari strati, dalla superficie in profondità: il più superficiale è caratterizzato da fibre collagene arcuate a direzione parallela alla superficie cartilaginea e da rari condrociti appiattiti, gli archi delle fibre formano incavature nella superficie cartilaginea, visibili solo a grande ingrandimento: questi interstizi sono riempiti da acido ialuronico e liquido sinoviale; il secondo strato presenta fibre con maggior obliquità e cellule ovoidali; lo strato sottostante, il terzo, è caratterizzato da fibre disposte radicalmente cioè in modo perpendicolare alla superficie mentre i condrociti sono tondeggianti: è lo strato a livello metabolico più alto dove hanno luogo i processi di rigenerazione cartilaginea; il quarto strato è una zona calcificata di passaggio verso l'osso subcondrale. Le fibre collagene, saldamente fissate all'osso subcondrale, sono assai forti, flessibili ma non elastiche.(3)

.

## **1.2 ATTIVITA' CAMBIALE E NUTRIMENTO**

La cartilagine non è un tessuto statico; essa è sottoposta a un rimodellamento continuo che conduce al rinnovamento degli elementi costitutivi: le cellule e la matrice intercellulare. L'usura fisiologica, indotta negli strati superficiali dalle continue sollecitazioni di attrito e di carico, comporterebbe una diminuzione progressiva di spessore della cartilagine articolare. Ad essa si contrappone un'adeguata sostituzione degli elementi caduchi da parte di altri elementi. Questo processo di sostituzione interna avviene attraverso una lenta e continua moltiplicazione cellulare che si attua nelle cellule dello strato intermedio con meccanismo di divisione mitotica nel giovane e amitotica in età matura. L'attività cambiale, lenta ma continua, dura tutta la vita. Le cellule dello strato intermedio migrano lentamente nello strato superficiale per sostituirsi a quelle eliminate.

D'altra parte lo strato della cartilagine calcificata non è sempre lo stesso; esso è sottoposto a un continuo processo di ossificazione endondrale che ha come ultimo effetto la sua sostituzione da parte di osso. Lo spessore di tale strato viene mantenuto a spese dello strato profondo della cartilagine non calcificata. In sostanza l'ossificazione endondrale, che si esaurisce nelle cartilagini coniugali al termine dell'accrescimento, si mantiene per tutta la vita in corrispondenza della cartilagine articolare. Il limite fra cartilagine calcificata e cartilagine non calcificata, definito "tidemark" o fronte di calcificazione, è una zona di estrema importanza a intensa attività metabolica ove elevato è il contenuto in fosfoproteine, glicolipidi, fosfolipidi complessi e in enzimi che incrementano la concentrazione locale di calcio e fosfati (Bullough e Jagannath, 1983), di ATPasi e fosfatasi alcalina.(2)

### **1.3 MECCANISMI DI NUTRIZIONE**

La cartilagine, essendo del tutto sprovvista di vasi, trae il suo nutrimento per mezzo del liquido sinoviale e della vascolarizzazione dell'osso sottocondrale. Se vasi sanguigni si trovassero entro la cartilagine, ben difficilmente potrebbero sopportare le notevoli compressioni che il tessuto subisce, mentre invece la funzione articolare, per diffusione ed imbibizione, facilita il passaggio dei fluidi nutritizi dall'osso subcondrale agli strati basali della cartilagine. Diversamente gli strati superficiali vengono nutriti mediante il liquido sinoviale. Per questi motivi la cartilagine viene danneggiata più dall'inattività che dal lavoro: l'assenza di carico e di movimento provoca ristagno dei fluidi cellulari e ridotta nutrizione per diffusione. La cartilagine viene progressivamente vascolarizzata e vi arrivano anche fibre nervose che giustificano il dolore nelle prime fasi dell'artrite degenerativa.(3)

### **1.4 PROPRIETA' FISICHE: DEFORMABILITA' ED ELASTICITA'**

La *deformabilità* si configura in una transitoria deformazione della cartilagine articolare, la quale diminuisce in spessore aumenta in larghezza in seguito all'applicazione di forze pressorie, senza ridursi di volume. Si realizza un vero e proprio

assorbimento delle pressioni, risultanti dall'azione del peso corporeo e dalla tensione muscolare, le quali vengono trasmesse all'osso subcondrale qualitativamente diverse da come sono ricevute: sotto il profilo strutturale ciò comporta una modificazione nella architettura dei vari strati. La deformazione cessa una volta eliminata la forza pressoria grazie alla proprietà fisica della *elasticità*.(2) L'elasticità della cartilagine articolare è di struttura (viscoelasticità), cioè non dovuta alla presenza di elementi elastici ma alla caratteristica sistemazione arciforme delle fibre collagene che tendono a riportarsi nella posizione di partenza una volta che scompare la causa deformante la cartilagine.(3)

Deformabilità ed elasticità costituiscono quindi il risultato delle proprietà meccaniche intrinseche dei vari componenti del tessuto cartilagineo: collagene, proteoglicani, fluido interstiziale, e delle azioni reciproche che si stabiliscono fra essi.(4)

## **1.5 LE FUNZIONI DELL'ARTICOLAZIONE**

Nell'ambito della fisiologia articolare le funzioni della cartilagine articolare sono essenzialmente due: il movimento e il carico.

Il *movimento* impresso alle estremità scheletriche è consentito dalla levigatezza delle superfici cartilaginee, che è connessa al continuo processo di rinnovamento di tutti gli strati della cartilagine che contribuisce alla sostituzione delle parti superficiali usurate e sfaldate.

L'attrito fra le superfici cartilaginee che si muovono le une contro le altre e la inevitabile usura che ne seguirebbe sono bilanciati sia dal basso coefficiente di attrito della cartilagine, sia da un complesso meccanismo di lubrificazione.

La lubrificazione delle superfici articolari si stabilisce con duplice meccanismo: da un lato in rapporto alla presenza di un vero e proprio lubrificante (il liquido sinoviale), dall'altro per la partecipazione attiva della cartilagine che, grazie alla sua spiccata idrofilia, espleta un meccanismo di pompa nei confronti dei liquidi.

La *capacità di carico*, ossia la capacità di resistenza alle sollecitazioni di pressione è devoluta alle cellule di tutti gli strati, alla sostanza fondamentale, all'acqua libera nella matrice e alle fibre radiali dello strato profondo. Le cellule, per la forma globosa, pe

l'elevato contenuto idrico, agiscono come sfere elastiche, quasi incompressibili e perciò dotate di grandissima resistenza alle forze pressorie. Sollecitate in tal senso esse cambiano forma, allungandosi in direzione perpendicolare alla linea di incidenza delle forze senza diminuire di volume, conferendo alla cartilagine le caratteristiche di deformabilità. La sostanza fondamentale esplica un ruolo di pari importanza in virtù del suo contenuto in glicosaminoglicani, il cui contenuto è strettamente correlato alla resistenza a forze pressorie (Kempson et al., 1970, Roth et al., 1981).

La porzione calcificata della sostanza fondamentale, in ragione del particolare stato fisico di durezza, unitamente alle fibrille in essa ancorate, offre una particolare resistenza sia alle forze di pressione provenienti dall'alto, sia a quelle che in essa si trasmettono dall'osso subcondrale attraverso le denticolazioni della giunzione condro- ossea.

La resistenza alle sollecitazioni di trazione è svolta prevalentemente dalla trama fibrillare, soprattutto negli strati superficiali e intermedio. La sostanza fondamentale compartecipa a tale meccanismo per la presenza di complessi legami che sussistono tra fibre collagene e proteoglicani e per l'ancoraggio delle fibre stesse nell'ambito della zona calcificata; esse vengono in parte a scaricare le forze di tensione esplicatesi sui sistemi arcuati.(2)

## 2 IMMOBILIZZAZIONE

A partire dagli anni '60 diversi studi condotti su animali hanno esaminato gli effetti che ha una prolungata immobilizzazione a livello intra-articolare. Autori diversi (Evans E. B., Hall M. C., Salter R. B., Thaxter T. H., Trias), pur utilizzando metodi di immobilizzazione diversi e in situazioni sia di carico concesso che non, hanno riscontrato alterazioni morfologiche molto simili: progressiva retrazione della capsula e delle strutture pericapsulari, e concomitante invasione intra-articolare di tessuto connettivo fibroadiposo con eventuale obliterazione della cavità articolare da questo tessuto. Inizialmente l'interfaccia fra tessuto fibroadiposo e cartilagine ialina era abbastanza distinta, ma con il tempo, questa interfaccia fu rimaneggiata da tessuto connettivo fibroso maturo. Diversamente, dove le superfici articolari erano in opposizione, per es. la patella e i condili femorali, diversi cambiamenti furono rilevati: "necrosi compressiva con liquefazione della cartilagine articolare", "fibrillazione ed erosione cartilaginea", "cisti intra-cartilaginee". Infine lo strato subcondrale era invaso da proliferazione di tessuto mesenchimale primitivo dallo spazio midollare che distruggeva e sostituiva i livelli profondi della cartilagine articolare.(1)

I risultati di diversi esperimenti condotti da Crelin, Salter e Trias mostrano che pressioni continue sostenute sulla cartilagine articolare di articolazioni di ginocchio sui ratti provocano la morte dei condrociti.(5)

Dalle osservazioni di un suo studio, Sood riporta che l'ammontare della pressione ed il movimento a cui la cartilagine articolare è sottoposta sono i principali fattori che influenzano la quantità e probabilmente la composizione chimica della sua matrice intercellulare.(6)

Negli anni '70 Moskowitz e Troyer osservano al microscopio cambiamenti morfologici nei primi quattro giorni di immobilizzazione nelle articolazioni di ginocchio di ratto: ipertrofia dei condrociti, perdita di cartilagine negli strati superficiali, e perdita della colorazione nucleare.(5)

Cambiamenti biochimici e metabolici avvengono in concomitanza con questi primissimi cambiamenti morfologici. Aumenta la sintesi dei glicosaminoglicani (GAG), ma ne diminuisce il contenuto dopo quattro dieci giorni di immobilizzazione.(5)

Questi cambiamenti biochimici e morfologici sono il risultato di non solo una riduzione del movimento articolare, ma anche di una riduzione del carico. (7, 8)

Fra i primi studi in letteratura che abbiano osservato le alterazioni istologiche – patologiche che avvengono all'interno di un'articolazione umana immobilizzata compare quello di Enneking e coll. del 1972: scopo del loro lavoro è di documentare i cambiamenti intra-articolari in ginocchia umane, precedentemente sane, in seguito ad una prolungata immobilizzazione esterna, e comparare queste osservazioni con quelle precedentemente descritte in esperimenti su animali.

Furono sezionate dieci ginocchia umane immobilizzate per lunghi periodi di tempo, con marcata restrizione di movimento, ottenute da pazienti che avevano subito un'amputazione al di sopra del ginocchio o una disarticolazione dell'anca per disabilità in cui il ginocchio non era direttamente coinvolto. Ciò che riscontrarono fu una proliferazione del tessuto fibroadiposo a livello del corpo adiposo di Bichat, della sacca soprapatellare e dei recessi posteriori dell'articolazione. Questo tessuto, composto da cellule adipose mature, fasci di tessuto fibroso connettivo e vasi oltrepassava la rima articolare, e circondavano i legamenti crociati, obliterando eventualmente la cavità articolare. Il tessuto fibroadiposo si mescolava impercettibilmente con gli strati periferici della cartilagine articolare e assumeva una apparenza fibrosa. Se l'immobilizzazione proseguiva c'era un graduale riassorbimento di questa cartilagine e un ulteriore sostituzione da parte del tessuto fibroadiposo che poteva raggiungere il confine con l'osso subcondrale e in alcuni casi raggiungere il midollo.

Nei casi in cui le superfici articolari erano direttamente opposte l'una con l'altra, la cartilagine articolare appariva costituita da fibrille, e piccoli difetti cistici comparivano negli strati superficiali e profondi. Conseguentemente a quello che sembrava essere un processo di riparazione, c'era una graduale sostituzione di questi difetti da tessuto

mesenchimale primitivo che maturava e poteva eventualmente ossificare. Le superfici articolari si fondevano una all'altra in un tipo di tessuto maturo fibroadiposo che gradualmente sostituiva la cartilagine ialina. In concomitanza le giunzioni osteocondrali e i piani sottocondrali erano attraversati da tessuto mesenchimale primitivo dal midollo. La cartilagine ialina subiva l'ossificazione endondrale. Se questi due processi progredivano nei punti di pressione avveniva una totale sostituzione della cartilagine articolare con tessuto fibroso ed eventuale anchilosi ossea.

Le conclusioni cliniche dell'autore sono che la limitazione in flessione sembrava essere causata principalmente dalla proliferazione fibroadiposa nella cavità articolare, dalla formazione di strati fibrosi e dalle aderenze della patella ai condili femorali; a limitare l'estensione, dall'altra parte, sembravano essere le masse fibroadipose che circondavano i legamenti crociati e forse le aderenze femoro-tibiali.(1)

Qui di seguito verranno esaminate le diverse alterazioni morfologiche, biochimiche e meccaniche che modificano le proprietà della cartilagine in seguito a situazioni di immobilizzazione.

## **2.1 ATROFIA CARTILAGINEA DA IMMOBILIZZAZIONE**

L'immobilizzazione di una articolazione è causa di atrofia per la cartilagine articolare. (8, 9, 10, 11)

Jurvelin e coll. hanno effettuato uno studio sperimentale sui cani, immobilizzando l'articolazione del ginocchio in flessione di 90° con uno splint per 11 settimane. Il più alto grado di assottigliamento cartilagineo fu riscontrato nella parte posteriore del condilo laterale del femore, del 9% rispetto al gruppo di controllo. (8)

Haapala e coll. fecero uno studio analogo utilizzando cani di 29 settimane, e riscontrarono una diminuzione di spessore della cartilagine del 20% ca. nella parte mediale del femore.(10, 11)

Diversi i parametri riscontrati da LeRoux e coll. in un esperimento di immobilizzazione del ginocchio canino a 90° di flessione per 4 settimane, i risultati istomorfometrici

raccolti non rilevavano nessun cambiamento significativo nello spessore della cartilagine tibiale.(10, 12)

Molto significativo è lo studio condotto da Vanwanseele e coll.; che hanno indagato in pazienti con lesione del midollo spinale, in cui le articolazioni degli arti inferiori erano conseguentemente soggette a restrizione di movimento ed assenza di carico per lunghi periodi, se la cartilagine articolare del ginocchio mostrava segni di cambiamenti morfologici.

I dati raccolti mostrano per la prima volta che un progressivo assottigliamento della cartilagine umana compare in assenza di condizioni di carico normale e movimento.

A 6 mesi dalla lesione, i cambiamenti più significativi riscontrati rispetto lo spessore cartilagineo furono a livello mediale della tibia, mentre lateralmente non furono rilevati sostanziali cambiamenti.

Questi risultati sono in accordo con quelli riportati da Haapala e coll., mentre sono in disaccordo con quelli derivati dallo studio di Leroux, ma come riporta Vanwanseele nel suo articolo, le misure prese nello studio di Leroux derivano da sezioni istologiche di soli pochi punti , mentre la tecnica usata dall'autore con l'uso della Risonanza Magnetica permette di analizzare lo spessore cartilagineo in ogni suo punto.(10)

O'Connor condusse uno studio in cui misurò le variazioni di spessore cartilagineo in situazioni di assenza di carico sull'articolazione con associata restrizione di movimento e non. I risultati ottenuti suggeriscono che l'assottigliamento cartilagineo associato all'eliminazione del carico è mediato da differenti meccanismi biologici a seconda che vi sia o no associata una restrizione del movimento: la sola assenza di carico causa un assottigliamento della cartilagine non calcificata nella tibia medialmente, ma non cambia lo spessore totale della cartilagine; con associata la restizione di movimento, la cartilagine non calcificata si assottiglia del 10% nella zona antero-mediale della tibia.(9, 10)

## **2.2 ALTERAZIONI BIOCHIMICHE E MECCANICHE DELLA CARTILAGINE IN SEGUITO A IMMOBILIZZAZIONE**

Palmoski e coll. ossevarono che l'immobilizzazione sulla cartilagine causava difetti di aggregazione dei proteoglicani, e concludeva che le variazioni biochimiche probabilmente influivano sulle caratteristiche biomeccaniche della cartilagine articolare.(8) Studi successivi hanno confermato questa ipotesi, (12) ed è per questo motivo che qui di seguito le variazioni delle proprietà fisiche che la cartilagine subisce con l'immobilizzazione vengono esaminate con le relative variazioni biochimiche.

Le caratteristiche meccaniche della cartilagine articolare sono conseguenti alle proprietà e all'interazione della matrice extracellulare, che è prevalentemente composta da fibre collagene e macromolecole di proteoglicani (PG), e una frazione di fluido interstiziale. Precedenti studi sulla funzione e struttura della cartilagine suggeriscono che i PG sono responsabili delle proprietà meccaniche della cartilagine di resistenza alle forze di compressione, mentre la resistenza alle sollecitazioni di trazione è determinata principalmente dalle proprietà della trama fibrillare, costituita di fibre collagene.(13)

Il carico sull'articolazione è un fattore importante per il mantenimento della normale composizione della matrice cartilaginea. E' stato mostrato che una riduzione del carico sull'articolazione provoca una diminuzione del contenuto dei proteoglicani nella cartilagine articolare. Alcuni studi hanno mostrato che specialmente la cartilagine di ratto risponde rapidamente a situazioni di alterato carico articolare, e l'immobilizzazione articolare del ginocchio di ratto, specialmente in posizione estesa, causa importanti cambiamenti nella matrice cartilaginea.(7)

Haapala e coll. hanno studiato l'influenza che ha il carico e l'immobilizzazione sulla concentrazione e distribuzione istologica di acido ialuronico nell'articolazione del ginocchio di giovani cani, di cui alcuni soggetti a 11 settimane di immobilizzazione con splint, altri sottoposti a correre 40 Km. al giorno per 15 settimane.

I risultati che ottennero furono che l'immobilizzazione riduceva significativamente la concentrazione di acido ialuronico, mentre la corsa non aveva effetti sull'intero spessore cartilagineo. In entrambi i modelli sperimentali il rapporto fra aggregati e acido

ialuronico rimaneva invariato, ciò suggerisce che il carico influenza i livelli degli aggregati e dell'acido ialuronico regolando in modo coordinato il loro metabolismo.(7)

Gli stessi autori (Haapala e coll.) studiarono i cambiamenti strutturali e biochimici che interessano la cartilagine canina di ginocchio dopo un periodo di immobilizzazione di 11 settimane. I risultati che ottennero furono i seguenti: a livello macroscopico la superficie cartilaginea era intatta, ma l'immobilizzazione causò un significativo indebolimento delle cartilagini laterali di femore e tibia espresso dall'indice ESM (equilibrium shear modulus), correlato con le diminuzioni di contenuto di glicosaminoglicani (GAG) nelle zone superficiali e profonde della cartilagine. (13) La riduzione di concentrazione dei glicosaminoglicani era maggiore nella zona superficiale, e presente anche a livello della cartilagine non calcificata, diminuendo con l'aumentare della distanza dalla superficie cartilaginea. Durante questo studio il tasso di perdita dei glicosaminoglicani superficiali ha ecceduto il tasso di sintesi, la biosintesi dei proteoglicani cambiò leggermente. E' possibile che gli enzimi degradanti della matrice (metalloproteasi, rilasciate dai condrociti o derivanti dal fluido sinoviale) spieghino l'aumentata rimozione dei proteoglicani dal tessuto. La perdita netta di GAG a livello superficiale può risultare da uno sbilanciamento fra la sintesi di proteoglicani e l'attivazione e inibizione delle proteasi in grado di degradare i proteoglicani. In aggiunta la diffusione dei GAG dagli strati superficiali potrebbe essere facilitata rispetto alla diffusione dalle zone profonde. La perdita di GAG nelle zone superficiali potrebbe esporre più superficialmente le fibrille collagene e renderle vulnerabili non solo alle forze meccaniche ma anche agli attacchi degli enzimi degradanti. (11)

La trama fibrillare non mostrò significativi cambiamenti, ma l'ammontare dei legami crociati del collagene era ridotta del 13,5%.(13)

Si potrebbe dedurre che con la perdita dell'integrità della zona superficiale le parti di cartilagine sottostanti possano essere esposte più facilmente a stress maggiori e anormali. Questo causerebbe cambiamenti degenerativi estesi, dalla superficie alle zone più profonde della cartilagine. (11)

Uno studio di LeRoux e coll. del 2001 condotto su cani aveva come scopo quello di valutare direttamente le relazioni fra le caratteristiche meccaniche della cartilagine e la composizione biochimica delle corrispondenti strutture. Gli obiettivi specifici erano di quantificare i cambiamenti delle proprietà di deformabilità ed elasticità della cartilagine articolare tibiale del compartimento mediale dopo 4 settimane di immobilizzazione articolare. Fu misurata l'idratazione ed il contenuto di glicosaminoglicani, con anche l'uso di analisi istologiche. Le proprietà meccaniche di deformabilità ed elasticità furono comparate con parametri di composizione biochimica e istomorfometrica, per comprendere le correlazioni significative fra queste variabili e indagare i meccanismi preliminari dei cambiamenti che interessano la cartilagine in seguito ad immobilizzazione. I risultati che ottennero, in seguito all'immobilizzazione, mostrarono che non ci fu un effetto significativo di variazione sulla capacità della cartilagine di adattamento alle sollecitazioni compressive, mentre determinava un effetto deleterio sulla capacità di resistenza alle sollecitazioni di trazione. I cambiamenti biochimici e istomorfometrici non erano significativi, eccetto che per una perdita di contenuto di proteoglicani prevalentemente nella zona superficiale. (12)

Haapala e coll. in uno studio del 2001 monitorarono la concentrazione dei marker cartilaginei e del metabolismo sinoviale nel fluido sinoviale dell'articolazione del ginocchio di giovani cani soggetti a immobilizzazione per 11 settimane.(14)

Il fluido sinoviale ha un ruolo chiave nelle articolazioni diartrosi, sia come lubrificante nel movimento cartilagineo e sulle superfici sinoviali, sia quale fonte di nutrimento per la cartilagine articolare.(15, 16)

La concentrazione dei marker nel fluido sinoviale è determinato dal loro rilascio dalla cartilagine e dalla membrana sinoviale all'interno della cavità articolare.

I risultati che ottennero mostrarono assenza di sinoviti o infiltrati ematici, con una diminuzione dei livelli di IL1 a conferma. Una diminuita concentrazione dei condroitine-solfato (CS) nel fluido sinoviale riflette molto probabilmente una riduzione di contenuto dei proteoglicani nella cartilagine articolare attraverso il loro rilascio e parziale frammentazione nel fluido sinoviale. (14)

Le tabelle qui di seguito sono il risultato di una review pubblicata da Vanwanseele e coll., che raccolgono i dati emersi dai diversi studi riguardanti gli effetti che ha l'immobilizzazione sulla cartilagine.(17)

Authors	Study time	Parameter	Measurement points	Results
Haapala <i>et al.</i> <sup>21</sup>	11 weeks, rigid	Mean thickness	Med femur	Decrease of 20%
			-Summit	Decrease of 19%
			-Anterior	No changes
			-Patellar	No changes
Haapala <i>et al.</i> <sup>20</sup>	11 weeks, rigid	Mean thickness	Med tibia	No changes
			Patella	No changes
Jurvelin <i>et al.</i> <sup>22</sup>	11 weeks, rigid	Mean thickness	Lat femur	No changes
			Femur	Decrease of 13%
O'Connor <sup>24</sup>	28 days, unweighting	Total thickness	Med tibia	Decrease of 6%
			Lat tibia	Decrease of 4%
			Patella	Decrease of 7%
		Calcified thickness	Tibia post	No changes
			Tibia ant	No changes
			Femur post	No changes
	28 days, non-rigid	Total thickness	Femur ant	No changes
			Tibia post	Increase of 41%
			Tibia ant	Increase of 41%
		Uncalcified thickness	Femur post	Increase of 26%
			Femur ant	No changes
			Tibia post	Decrease of 7-13%
Leroux <i>et al.</i> <sup>26</sup>	4 weeks, non-rigid	Cartilage thickness	Tibia ant	Decrease of 7-13%
			Femur post	Decrease
		Calcified thickness	Femur ant	No changes
			Tibia post	No changes
		Subchondral bone thickness	Tibia ant	No changes
			Femur post	No changes

Lat=lateral, Med=medial, Post=posterior, Ant=anterior.

Tabella 1  
Cambiamenti morfologici dovuti all'immobilizzazione

Authors	Study time	Parameter	Measurement points	Results	
Behrens <i>et al.</i> <sup>19</sup>	6 weeks, rigid	Dry weight	Overall	Decrease	
		PG synthesis (explant culture)	Overall	Decrease (-48%)	
		Low mol. weight PG	Overall	Increase	
		Newly synthesized aggregates	Overall	No changes	
		Hexuronic acid	Med Femur	Tendency to decrease	
				Lat Femur	Decrease
				Med Tibia	Decrease
				Lat Tibia	Decrease
				Patella	Decrease
		6 weeks, non rigid	Dry weight	Overall	Tendency to decrease
PG synthesis (explant culture)	Overall		Tendency to decrease (-34%)		
Low mol. weight PG	Overall		No changes		
Newly synthesized aggregates	Overall		Decrease		
Hexuronic acid	Med Femur		Tendency to decrease		
			Lat Femur	Tendency to decrease	
			Med Tibia	Tendency to decrease	
			Lat Tibia	Tendency to decrease	
			Patella	Decrease	
Setton <i>et al.</i> <sup>23</sup>	4 weeks, non-rigid	PG: collagen ratiom Water content	Distal Femur Femur Tibia	No changes No changes No changes	
	8 weeks, non-rigid	PG: collagen ratio Water content	Distal Femur Femur	No changes No changes	
			Tibia	Decrease	
Müller <i>et al.</i> <sup>40</sup>	4 weeks, non-rigid	Water content	Tibia* Femur**	No changes No changes	
		PG content	Tibia* Femur**	Decrease Decrease	
		Collagen content	Tibia* Femur**	No changes No changes	
	8 weeks, non-rigid	Water content	Tibia* Femur**	Decrease No changes	
		PG content	Tibia* Femur**	No changes No changes	
		Collagen content	Tibia* Femur**	No changes No changes	
Haapala <i>et al.</i> <sup>41</sup>	11 weeks, rigid	PG content Uronic acid content	Patella, tibia and femur Patella, tibia and femur	Decrease Decrease	
Haapala <i>et al.</i> <sup>21</sup>	11 weeks, rigid	PG content	Med femur Med tibia	Decrease (-30 to -44%) Decrease (-29%)	
Haapala <i>et al.</i> <sup>20</sup>	11 weeks, rigid	PG content	Lat Tibia and Femur	No changes	
Grumbles <i>et al.</i> <sup>47</sup>	28 days, non-rigid	MMP-2 TIMP	Femur Femur	Increase Increase	
Haapala <i>et al.</i> <sup>48</sup>	11 weeks, rigid	Chondroitin sulphate	Synovial fluid	Decrease	
		MMP-3	Synovial fluid	No changes	
		TIMP-1	Synovial fluid	Decrease	
Leroux <i>et al.</i> <sup>26</sup>	4 weeks, non-rigid	Water content	Medial tibia	No changes	
		PG content	Medial tibia	No changes	

PG=proteoglycan, GAG=glycosaminoglycan, MMP=matrix metalloproteases, TIMP=tissue inhibitors of metalloproteases, Prox=proximal, Post=posterior, Ant=anterior, Lat=lateral, mol=molecular, \*=full thickness, \*\*=surface zone.

Tabella 2

Effetti dell'immobilizzazione sulle caratteristiche biochimiche della cartilagine articolare

Authors	Study time	Parameter	Measurement points	Results
Jurvelin <i>et al.</i> <sup>22</sup>	11 weeks, rigid	Instant EM	Femur, tibia and patella	Decrease (-17%)
Haapala <i>et al.</i> <sup>20</sup>	11 weeks, rigid	15-second EM		Decrease (-25%)
		ESM	Summit femur lat	Decrease (-30%)
Setton <i>et al.</i> <sup>23</sup>	4 weeks, non-rigid	ISM	Summit tibial lat	No changes
			Summit femur lat	No changes
		Compressive EM	Summit tibial lat	No changes
			Medial tibia post	No changes
			Medial tibia ant	No changes
	8 weeks, non-rigid	Tensile EM	Lat femur ant	Tendency to increase
			Lat femur post	Tendency to increase
		Compressive EM	Distal groove femur	Tendency to increase
			Prox groove femur	Tendency to increase
			Medial tibia post	No changes
Leroux <i>et al.</i> <sup>26</sup>	4 weeks, non-rigid	Tensile EM	Medial tibia ant	No changes
			Lat femur ant	Tendency to increase
		EM	Lat femur post	Tendency to increase
			Distal groove femur	Increase
			Prox groove femur	Tendency to increase
ESM	Medial tibia	Trend to decrease		
	Dynamic SM	Medial tibia	Decrease (-75%)	
		Medial tibia	Decrease (-71%)	

EM=elastic modulus, ESM=equilibrium shear modulus, ISM=instant shear modulus, Prox=proximal, Post=posterior, Ant=anterior, Lat=lateral.

Tabella 3

Effetti dell'immobilizzazione sulle proprietà biomeccaniche della cartilagine articolare

### 3 RILEVANZA CLINICA

I cambiamenti biochimici e morfologici che subisce la cartilagine anche dopo un breve periodo di immobilizzazione sono stati dimostrati diverse volte;(16, 17) essi sono il risultato non solo di una riduzione del range di movimento articolare, ma anche della riduzione di carico.(5, 14) Un carico intermittente sull'articolazione stimola la formazione e circolazione del fluido sinoviale ed interstiziale, che entrambi nutrono e lubrificano la cartilagine e che possono trasmettere pressioni idrostatiche ai condrociti, importanti per la funzione cellulare. Per cui l'immobilizzazione articolare in cui l'articolazione è costantemente in carico o scarico, può compromettere gli scambi metabolici che sono necessari per le opportune strutture e funzioni, provocando eventualmente la completa erosione della superficie della cartilagine.(5) Alterazioni nella normale biomeccanica articolare provocano la degenerazione e l'atrofia della cartilagine.(18, 19)

Thaxter e Mann riscontrarono che compressioni statiche costanti fra superfici articolari cartilaginee opposte erano il maggior determinante della morte dei condrociti e della degenerazione cartilaginea.(15)

Alcuni dei più importanti adattamenti articolari, in seguito ad immobilizzazione, che hanno la maggior rilevanza clinica sono: proliferazione del tessuto connettivo fibroadiposo, aderenze di tessuto connettivo fibroadiposo alla superficie cartilaginea, aderenze fra le pliche sinoviali, ulcerazione nei punti di contatto cartilagineo, fibrillazione, disorganizzazione dell'allineamento cellulare, diminuzione del contenuto di proteoglicani e acqua.(20)

Ciò che sicuramente influenza una corretta impostazione medica e riabilitativa nei casi dove può essere necessario un periodo di immobilizzazione articolare, è sapere il grado di reversibilità e la tempistica dei cambiamenti sopra riportati a cui l'articolazione va incontro.

Secondo uno studio di Jortikka condotto su cartilagini canine immature, il contenuto in glicosaminoglicani e le proprietà biomeccaniche della cartilagine in seguito all'immobilizzazione non erano completamente restaurate dopo un periodo di 15

settimane di ri-mobilizzazione. Provarono ad estendere il periodo di mobilizzazione a 50 settimane, e videro che la riduzione di proteoglicani in certe aree superficiali articolari persisteva, per cui la si poteva definire permanente.

Lo stesso studio rilevò cambiamenti nella matrice cartilaginea dell'arto controlaterale a quello immobilizzato, dovuto all'aumento di carico a cui era inevitabilmente stato sottoposto;(21) un' ulteriore conferma che la cartilagine articolare è fortemente influenzata e dipendente dai pattern di movimento e carico sull'articolazione.(19)

Uno studio simile di Haapala e coll confermò i precedenti risultati: dopo un periodo di immobilizzazione di 11 settimane la concentrazione dei glicosaminoglicani nella cartilagine articolare non calcificata era ridotta, principalmente nella zona superficiale. La rete fibrillare collagene non mostrava significativi cambiamenti, ma l'ammontare dei legami crociati del collagene era ridotto. Dopo il periodo di ri-mobilizzazione, la concentrazione dei glicosaminoglicani era ripristinata solo in alcune zone cartilaginee, mentre l'ammontare dei legami crociati di collagene era tornato nella norma.(13, 11)

Nell'osteoartrosi i primi cambiamenti istologici della cartilagine articolare includono la fibrillazione della zona superficiale, la riduzione di concentrazione di proteoglicani con un aumento della sintesi, e il rimodellamento dell'osso subcondrale. La perdita dei PG è relativa ai cambiamenti delle proprietà biomeccaniche e alla severità della "malattia". Da quanto emerge dai precedenti studi, i cambiamenti dopo immobilizzazione rappresentano atrofia della cartilagine articolare e non osteoartrosi, in quanto l'immobilizzazione e la seguente ri-mobilizzazione non disorganizzano la rete fibrillare collagene.(13)

Haapala e coll. monitorarono anche la concentrazione dei marker cartilaginei e del metabolismo sinoviale dopo l'immobilizzazione e la successiva mobilizzazione articolare. Dopo l'immobilizzazione la concentrazione dei marker nel fluido sinoviale era diminuita, ma con la mobilizzazione ritornava ai normali livelli. I cambiamenti metabolici articolari indotti dall'immobilizzazione sono differenti da quelli riscontrati nei casi di osteoartrite, dove l'aumento dei livelli dei marker è associato ad un aumento

di degradazione e sintesi. La conclusione è che i cambiamenti a livello di metabolismo articolare dovuti all'immobilizzazione sono reversibili durante i primi stadi.(14)

## 4 CONCLUSIONI

Nella pratica clinica l'immobilizzazione è spesso necessaria nel trattamento di pazienti ortopedici. La reversibilità dei cambiamenti del tessuto connettivo dipende rispettivamente dalla durata del periodo di immobilizzazione e ri-mobilizzazione e dal reale grado di restrizione di movimento. Alcuni studi indicano che i cambiamenti biochimici e morfologici della cartilagine sono completamente reversibili se il periodo di immobilizzazione è minore delle 4 settimane, e se il programma di mobilizzazione non comprende esercizi rigorosi o estensioni forzate. (5) Comunque il tempo di riparazione necessario per la cartilagine è di molto più lungo rispetto al periodo iniziale di immobilizzazione. (5)

Una prolungata immobilizzazione articolare può causare alterazioni nel metabolismo dei proteoglicani, che sono i responsabili delle proprietà biomeccaniche della cartilagine; almeno in giovani individui queste alterazioni della cartilagine possono permanere anche successivamente un periodo di ri-mobilizzazione e diventare permanenti, predisponendo la cartilagine a cambiamenti degenerativi lungo il corso della vita.(13, 11)

Riguardo pazienti ortopedici a cui non è concesso il carico, ma la fissazione articolare è di tipo non rigido, da studi condotti in laboratorio su animali se ne può dedurre che i cambiamenti atrofici che interessano la cartilagine, quali la riduzione di contenuto e sintesi dei proteoglicani, l'assottigliamento cartilagineo e la diminuita capacità di adattamento della cartilagine al carico, sono reversibili.(18)

In pazienti che hanno subito una lesione midollare traumatica con conseguente periodo di impossibilità al carico agli arti inferiori e con associata riduzione del movimento, l'assottigliamento cartilagineo che ne segue può rendere instabile l'articolazione; conseguentemente la ripresa degli esercizi per il recupero della statica eretta potrebbe sottoporre a stress anormali di distribuzione del carico l'articolazione. In questi pazienti una mobilizzazione passiva continua associata a cicli di elettrostimolazione funzionale potrebbe essere utile a prevenire i cambiamenti cartilaginei che si verificherebbero durante il periodo di immobilizzazione post-operatorio.(10)

In ogni caso visto che le modifiche morfologiche e biochimiche a cui è sottoposta la cartilagine durante un periodo di immobilizzazione prolungato non sono completamente reversibili durante il periodo di ri-mobilizzazione, l'approccio clinico più adeguato è quello della prevenzione.

A tale riguardo Burr e coll. dimostrarono su ratti adulti che difetti della cartilagine articolare possono essere prevenuti, almeno nel breve periodo di immobilizzazione gessata, da stimolazione elettrica dei muscoli che dinamicamente agiscono sull'articolazione. In questo studio la stimolazione elettrica preveniva la formazione di larghe cavitazioni, microsporgenze, vescicole e marcate depressioni, che invece caratterizzavano le articolazioni dei ratti immobilizzati. Le superfici articolari dei ratti immobilizzati in cui il quadricipite era stimolato non erano marcatamente differenti da quelle dei normali animali di controllo.(5)

Per confermarne l'efficacia e le modalità di applicazione sui pazienti sarebbero necessari ulteriori studi sperimentali condotti sull'uomo.

## 5 BIBLIOGRAFIA

1. Enneking WF, Horowitz M. The intra-articular effects of immobilization on the human knee. *J Bone Joint Surg Am* 1972;54 973-85.
2. Pipino F., Quagliarella L.: *Biomeccanica Ortopedica e Traumatologica*, UTET, Torino,1995.
3. Boccardi S., Lissoni A.: *Cinesiologia, Parte prima*, Società Editrice Universo, Roma,1992
4. Autori vari: *Anatomia Umana 1*, Edi-Ermes, Milano,1993.
5. Burr D. B., Frederickson R: G., Pavlinch C., Sickles M., Burkart S. Intracast Muscle Stimulation Prevents Bone and Cartilage Deteroration in Cast-immobilized Rabbits. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, October 1984; 189:264-78.
6. Sood S. C. A study of the effects of experimental immobilisation on rabbit articular cartilage. *J. Anat.* (1971) 108, 3: 497-507.
7. Haapala J., Lammi MJ, Inkinen R, Parkinen JJ, Agren UM, Arokoski J, et al. Coordinated Regulation of Hyaluronan and Aggrecan Content in the Articular Cartilage of Immobilized and Exercised Dogs. *J Rheumatol* 1996;23:1586-93.
8. Jurvelin J, Kiviranta I, Tammi M, Helminen HJ. Softening of Canine Articular Cartilage After Immobilization of the Knee Joint. *Clin Orthop* 1986;207:246-52.
9. O'Connor KM. Unweighting accelerates tidemark advancement in articular cartilage at the knee joint of rats. *J Bone Miner Res* 1997; 12:580-9.
10. Vanwanseele B, eckstein F, Knecht H, Stussi E, Spaepen A. Knee Cartilage of Spinal Cord-Injured Patients Displays Progressive Thinning in the Absence of Normal Joint Loading and Movement. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46,8:2073-78.
11. Haapala J, Arokoski J, Hyttinen M, Lammi M, Tammi M, Kovannen V, Helminen H, Kiviranta I. Remobilization Does Not Fully Restore Immobilization Induced Articular Cartilage Atrophy. *Clin. Orthop* 1999; May:218-29.

12. Leroux MA, Cheung HS, Bau JL, Wang JY, Howell DS, Setton LA. Altered mechanics and histomorphometry of canine tibial cartilage following joint immobilization. *Osteoarthritis Cart* 2001; 9:633-40. Haapala J, Arokoski J, Pirttimaki J, Lyyra T, Jurvelin J,
13. Haapala J, Arokoski J, Pirttimaki J, Lyyra T, Jurvelin J, Tammi M, et al. Incomplete restoration of immobilization induced softening of young beagle knee articular cartilage after 50- Week Remobilization. *Int J Sports Med* 2000;21:76-81.
14. Haapala J, Arokoski J, Ronkko S, Agren U, Kosma V, Lohmander L, Tammi M, Helminen H, Kiviranta I. Decline after immobilization and recovery after remobilisation of synovial fluid IL1, TIMP, and chondroitin sulphate levels in young beagle dogs. *Ann Rheum Dis* 2001;60: 55-60.
15. Abril J, Calvo E, Castillo F, Alvarez L. Chondrolysis of the Hip After Transfer of the Greater Trochanter. *Journal of Pediatric Orthop*. March/April 1998; 18(2): 242-45.
16. Lauge-Pedersen H. Percutaneous arthrodesis. *Acta Orthop Scand Suppl*. 2003 Feb; 74(307):I, 1-30.
17. Vanwanseele B, Lucchinetti E, Stussi E. The effects of immobilization on the characteristics of articular cartilage: current concepts and future directions. *Osteoarthritis and Cartilage* (2002) 10, 408-19.
18. Jortikka M, Inkinen R, Tammi M, Parkinnen J, Haapala J, Kiviranta I, Helminen H, Lammi M. Immobilisation causes longlasting matrix changes both in the immobilised and controlateral joint cartilage. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1997;56:255-61.
19. Paukonnien K, Jurvellin J, Helminen H. Effects of immobilization on the articular cartilage in young rabbits. *Clin Orthop and Related Research*, May 1986, 206:270-80.
20. B.A.M. van Wingerden. *Connective Tissue in Rehabilitation*. Scipro Verlag, Oploo 1995.