



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

MEDICINA MOLECOLARE E BIOTECNOLOGIE
DIPARTIMENTO DI BIOPATOLOGIA E BIOTECNOLOGIE MEDICHE
Settore Scientifico Disciplinare (MED 36)

**VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DELL'INFILTRAZIONE ECO-
GUIDATA DEL PRP (PLATELET RICH PLASMA) SULL'OUT-COME DEI
PAZIENTI CON DOLORE E LIMITAZIONE FUNZIONALE IN PATOLO-
GIE DEGENERATIVE DELLE STRUTTURE CARTILAGINEE E NELLE
TENDINOPATIE DOLOROSE DELLE GRANDI ARTICOLAZIONI
(SPALLA, ANCA E GINOCCHIO) IN PAZIENTI SELEZIONATI CON
RANGE DI ETÀ COMPRESO TRA 30 E 70 ANNI.
NOSTRA ESPERIENZA.**

IL DOTTORE
DOTT. BRUNO GIUSEPPE GIOIA

IL COORDINATORE
PROF. CALOGERO CARUSO

IL TUTOR
PROF. MASSIMO MIDIRI

CICLO XXX
ANNO CONSEGUIMENTO TITOLO 2018

INDICE GENERALE

Introduzione	pag.3
Patologie degenerative:	pag.5
Artrosi	pag.5
Tendinopatie	pag. 10
Tecniche diagnostiche	pag.13
Radiologia convenzionale	pag.13
TC (Tomografia computerizzata)	pag.16
Scintigrafia ossea	pag.16
Ecografia	pag.17
RMN (Risonanza Magnetica Nucleare)	pag.17
Gel piastrinico	pag. 26
Obiettivi	pag. 31
Materiali e metodi	pag. 31
Tecnica di infiltrazione dell'articolazione coxo- femorale eco-guidata	pag. 34
Tecnica di infiltrazione dell'articolazione del ginocchio eco-guidata	pag. 36
Tecnica di infiltrazione dell'articolazione gleno-omeroale eco-guidata	pag. 37
Risultati	pag. 39
Discussione	pag. 43
Conclusioni	pag. 44
Iconografia (figure e grafici)	pag. 46
Bibliografia	pag. 63

INTRODUZIONE

Da diverso tempo c'è stato un interesse crescente verso lo studio e l'utilizzo del plasma ricco in piastrine noto anche con l'acronimo di PRP (Platelet Rich Plasma). Esso consiste in una nuova tecnica codificata che sfrutta le proprietà dei fattori di crescita (Growth Factor), proteine normalmente presenti nel nostro sangue in grado di stimolare e promuovere la differenziazione cellulare grazie all'importante ruolo terapeutico di accelerare la riparazione tissutale che sembra che questi prodotti sembrano avere [1, 2, 3].

Il PRP è un concentrato di piastrine autologo ottenuto attraverso la centrifugazione del sangue.

Già negli anni 70 sono stati utilizzati degli emocomponenti a fini non strettamente trasfusionali ed in particolare nel 1975 per la prima volta è stata prodotta la colla di fibrina per accelerare la riparazione tissutale nel post-operatorio.

Nello stesso periodo Hunter, suggerì l'utilizzo di concentrati piastrinici, assegnando a piastrine e macrofagi un importante ruolo nel promuovere l'attivazione di processi riparativi. [4].

Poco dopo David Knighton e coll. svilupparono una tecnica di stimolazione in vitro delle piastrine, da una soluzione di trombina, che permetteva così di ottenere una seconda soluzione ricca di fattori di crescita [5,6].

Questo prodotto ricavato dalle piastrine di pazienti opportunamente purificato è stato poi applicato localmente sotto forma di gel per stimolare i processi di guarigione delle ferite e delle ulcere cutanee [6,7,8].

Le piastrine contengono all'interno dei loro α granuli un elevato numero di fattori di crescita che, in seguito all'attivazione piastrinica, vengono rilasciati. Di particolare importanza per la guarigione tissutale è la grande quantità di TGF- β 1, TGF- β 2 (transforming growth factor- β), PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-AB (fattori di crescita derivati dalle piastrine), IGF-I (fattore di crescita insulino-simile), EGF

(fattore di crescita epidermico), HGF (fattore di crescita degli epatociti), che in seguito ad attivazione vengono rilasciati nel torrente ematico.

Questi ed altri fattori di crescita agiscono in sinergia aumentando l'infiltrazione di neutrofili e macrofagi promuovendo così l'angiogenesi, la fibroplasia, la deposizione di matrice e la riepitelizzazione [6, 9,10, 11]. L'elevata quantità di GF presenti nel concentrato piastrinico sembra quindi essere in grado di accelerare il processo riparativo delle ferite, di diminuire la reazione flogistica e di promuovere la rigenerazione piuttosto che la semplice riparazione dei tessuti danneggiati.

Applicando in situ le piastrine iperconcentrate ed attivate con calcio gluconato in forma di gel piastrinico, si innescano ed accelerano quindi i processi di riparazione tissutale.

Diversi fattori di crescita in grado di stimolare la riproduzione di cellule staminali, mesenchimali, fibroblasti, di cellule endoteliali sono elaborate, conservate e rilasciate dalla piastrine.

Il Plasma arricchito in piastrine (P.R.P), è un prodotto di derivazione ematica che sfrutta l'elevata concentrazione piastrinica per rilasciare numerose sostanze che intervengono nella riparazione tissutale ed influenzare quindi il comportamento di altre cellule regolando così sia l'infiammazione che la neoformazione di vasi sanguigni.

L'applicazione di questi fattori di crescita abbraccia svariate branche della medicina [12,13]. Infatti il gel piastrinico è entrato a far parte delle diverse opzioni terapeutiche nel trattamento delle fratture e soprattutto nel trattamento delle pseudoartrosi, dimostrando in diversi casi un'accelerazione verso la guarigione delle fratture e uno stimolo notevole nei processi di osteoblastogenesi. Questo fa sì che l'utilizzo di questo concentrato piastrinico nel settore ortopedico ha permesso di ottenere un'accelerazione nei processi degenerativi della cartilagine articolare e nella guarigione di lesioni tendinee (specie nelle forme sintomatiche) [34] e

muscolari, migliorando in questo modo la qualità di vita dei pazienti ed ottenendo nello stesso tempo un risparmio economico.

PATOLOGIE DEGENERATIVE: artrosi e tendinopatie

ARTROSI

L'Artrosi è una patologia degenerativa dei condrociti con associati fenomeni flogistici che interessano la membrana sinoviale e quindi l'osso e prima ancora quello sub-condrale.

Le cause scatenanti non sono ancora del tutto chiare: sicuramente concorrono al suo instaurarsi una serie di fattori predisponenti come età, sesso, genetica, fattori endocrinologici, obesità traumi, malformazioni genetiche che ci permettono di affermare che alla base di tale patologia c'è una multifattorialità.

Stimoli meccanici continui alterano la normale omeostasi della cartilagine e quindi dell'osso che risponderà attivando l'attività osteoblastica e quindi producendo altro osso in modo esuberante e questo non farà altro che aggravare tale squilibrio e quindi incrementare il processo degenerativo e l'usura.

L'osteoartrosi si manifesta clinicamente con dolore articolare, rigidità e progressiva limitazione funzionale sino all'invalidità, fattori che fanno sì che tale patologia abbia notevoli ripercussioni sulla qualità della vita dei soggetti che ne sono affetti. A causa della notevole discrepanza temporale tra esordio anatomico-patologico della malattia e la sua manifestazione clinica è difficile effettuare precocemente la diagnosi.

L'osteoartrosi infatti nasce e progredisce in modo subdolo e si manifesta quando già sono comparse delle lesioni per così dire permanenti, anche perché non esistono dei dati di laboratorio di supporto.

La cartilagine ialina che rivestire i capi articolari ammortizzando e redistribuendo il carico meccanico, è sprovvista sia di terminazioni nervose che di un network vascolare. Queste caratteristiche anatomiche fanno sì che nella prima fase la

patologia avanzi in modo silenzioso, fino a quando non vi sarà l'interessamento di altre strutture riccamente vascolarizzate ed innervate come la sinovia, la capsula, l'osso sub-condrale e le strutture peri-articolari che permetteranno alla patologia di manifestarsi clinicamente.

All'alterazione anatomico-patologica della cartilagine si associano poi modificazioni reattive-involutive a carico dell'osso, della capsula articolare e della sinovia.

Infatti la perdita di elasticità da squilibrio biochimico riduce la comprimibilità e quindi il meccanismo di nutrizione per imbibizione; ne deriva ipossia cellulare con sofferenza e/o necrosi condrocitaria e fenomeni riparativi ad opera di cellule totipotenti che si trasformeranno in fibroblasti.

Il principio patogenetico corrisponde quindi alla perdita dell'equilibrio, da parte della cartilagine articolare, tra capacità di sostegno al carico ed entità del carico sostenuto: dunque qualunque noxa che alteri tale equilibrio può essere considerata un fattore di rischio.

L'osteoartrosi viene divisa in primitiva (o idiopatica) e secondaria.

Nella prima forma, non è individuato l'agente eziologico; al contrario nella forma secondaria possono essere riscontrate sia clinico-anamnesticamente, che tramite la diagnostica per immagini numerose condizioni patologiche pregresse a cui attribuire la responsabilità.

La forma idiopatica generalmente esordisce in età senile, ha una certa predilezione per il sesso femminile ed è polidistrettuale; le sedi preferenzialmente interessate sono le articolazioni interfalangee distali, l'articolazione coxo-femorale, le ginocchia e la colonna vertebrale.

Alcuni fattori predisponenti l'osteoartrosi secondaria sono: pregresse artropatie, lesioni scatenate da micro-traumi ripetuti nel tempo o macro-traumi, anomalie anatomiche predisponenti ad un alterato carico funzionale, condizioni dismetaboliche o alterazioni endocrinologiche che interessano la cartilagine articolare.

Tutto questo fa capire quanto sia polimorfo e complesso l'inquadramento dell'artrosi.

Fondamentale è il ruolo riservato alla diagnostica per immagini che ha il compito di confermare strumentalmente l'ipotesi diagnostica, escludere la presenza di altre patologie ed una volta inquadrata la patologia di seguirne l'evoluzione (follow-up) e di pianificare un corretto protocollo terapeutico o chirurgico.

Possiamo affermare che l'artrosi è caratterizzata da una prima fase per così dire pre-radiografica di condrosi, in cui le alterazioni biochimico-metaboliche del condrocita e della matrice cartilaginea non sono morfologicamente rilevabili ed una fase di osteoartrosi conclamata in cui vi sono dei chiari segni rilevabili alla radiografia tradizionale come: il restringimento asimmetrico dell'interlinea articolare, l'addensamento dell'osso spongioso sub-condrale, con comparsa di sclerosi, i geodi e l'osteofitosi marginale. Nella fase di osteoartrosi conclamata il ruolo principale della diagnostica per immagini è riservato alla radiografia convenzionale, mentre nella fase precoce della malattia, questo risulterà visualizzabile dapprima con metodiche avanzate di tipo artrografico (artro-RM e artro-TC), in grado di dimostrare anche la riduzione dello spessore cartilagineo e poi con metodiche come la RMN ed in minor misura come l'ecografia [15].

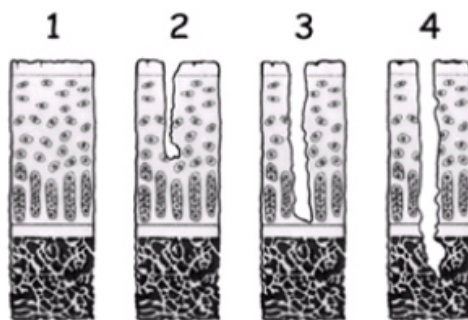
La RMN è la metodica gold standard per evidenziare le primissime alterazioni della cartilagine. Nella cosiddetta fase biochimica del processo artrosico le alterazioni che coinvolgono sia il condrocita che la matrice cartilaginea, sono rappresentate da una riduzione della concentrazione di proteoglicani, da una riduzione delle fibre collagene ad opera delle collagenasi e da un aumentato contenuto idrico, con conseguente rigonfiamento della cartilagine malacica e perdita della sua elasticità. Queste alterazioni verranno documentate da focali modificazioni del segnale cartilagineo, visualizzabili mediante l'utilizzo di opportune sequenze. Tali modificazioni nella pratica clinica sono meglio visibili

nell'articolazione femoro-rotulea, in cui lo spessore cartilagineo è maggiore rispetto ad altre articolazioni.

Con l'evolvere del processo patologico e della degradazione condrale compariranno delle fissurazioni della cartilagine articolare. Il danno cartilagineo si ripercuoterà anche sull'osso sub-condrale, che apparirà iperemico (ipointenso nelle sequenze T1 pesate ed iperintenso nelle T2 pesate).

Rappresentazione dei danni cartilaginei secondo la scala di ICRS (International Cartilage Repair Society):

- un grado 0: normale
- un grado 1: quasi normale (lesione superficiale)
- un grado 2: anormale (lesione estesa fino a < 50% dello spessore della cartilagine)
- un grado 3: molto anormale (difetto >50%)
- un grado 4: molto anormale (lesione osteocondrale)



La disidratazione e l'assottigliamento della cartilagine articolare segnano l'inizio di un percorso degenerativo irreversibile ed inarrestabile, con fibrillazione e fissurazione condrale. Queste appariranno alle immagini RMN come irregolarità e fenditure del profilo articolare condrale.

Il ruolo dell'ecografia è limitato rispetto a quello della risonanza, infatti sebbene sia possibile evidenziare direttamente la cartilagine articolare, misurandone lo spessore e le alterazioni strutturali, la metodica è applicabile soltanto a ristrette finestre acustiche e non possiede l'ampia panoramicità della prima né fornisce tutte le informazioni sull'osso.

Mediante l'ecografia possiamo anche evidenziare la presenza di versamento, borsiti ed iperplasia sinoviale spesso associate a tale patologia; tutti aspetti comunque ben documentabili anche alla RMN. La sinovite nell'osteoartrosi è la conseguenza della dispersione nell'ambiente sinoviale dei prodotti di degradazione della cartilagine articolare abrasa, i quali innescano il processo flogistico. Inizialmente il processo si riscontra nel territorio sinoviale adiacente all'infiammazione per poi estendersi a tutta l'articolazione. La membrana sinoviale diventa ipertrofica e si iperplasizza assumendo un aspetto villosa, ben documentabile con l'ecografia.

Fra i segni dell'osteoartrosi conclamata rilevabili radiograficamente abbiamo: il restringimento asimmetrico della rima articolare, più marcato nella superficie di carico dove vi è un maggiore danno cartilagineo ("area di pressione"). Con l'evolvere del danno e quindi con il ridursi della funzione ammortizzatrice della cartilagine si instaureranno sull'osso sub-condrale dei picchi di maggiore pressione nei distretti dove il danno è maggiore e quindi delle ipersollecitazioni che indurranno un forte stimolo osteogenetico per l'osso subcondrale, che andrà incontro ad un progressivo addensamento con rinforzo delle trabecole sulle linee vettoriali di carico (addensamento spongioso sub-condrale) [14].

Nelle articolazioni sinoviali, in corrispondenza della porzione di osso ipersollecitata e non più protetta da cartilagine articolare, si possono produrre delle microfissurazioni all'interno delle quali penetrerà liquido sinoviale e successivo riassorbimento delle trabecole spongiose sottostanti, con formazione di lacune

ossee sub-condrali replete di liquido simil-gelatinoso dette geodi, che avranno dimensioni variabili e tenderanno ad espandersi con il tempo.

Altra alterazione caratteristica dell'osteoartrosi è l'osteofitosi. Gli osteofiti hanno il ruolo di recuperare l'equilibrio articolare in un'articolazione resa instabile e incongruente dalla perdita di spessore della cartilagine articolare e tendono a ricostituire lo spazio articolare per così dire perso. A seconda dell'origine sono distinti in osteofiti cartilaginei (o da ampliamento) e periostali-sinoviali (o da trazione).

TENDINOPATIE

I tendini sono strutture fibrose che connettono i muscoli alle ossa. Essi consentono di trasmettere, distribuire e graduare le sollecitazioni che le attività muscolari esercitano costantemente sull'apparato scheletrico.

La principale componente cellulare del tendine è rappresentata dai tenociti, che hanno l'importante funzione di produrre la matrice extracellulare (MEC). Tali cellule, che rappresentano un particolare tipo di fibroblasti, sono tipicamente organizzate in fasci longitudinali e in stretta vicinanza con le fibrille collagene. Nella sua morfologia d'insieme il tessuto tendineo è costituito da filiere di cellule tenute in contatto tra loro, separate da fasci di fibre di collagene contenenti poche fibre elastiche [16].

I tendini trasmettono le forze di tensione sviluppate dai muscoli rendendo possibile il movimento e la stabilità articolare. Nel tendine le molecole di acqua sono legate ai proteoglicani in modo tale da formare un gel che presenta una determinata viscosità. La resistenza offerta dal tendine all'allungamento, dipende dalla sua viscosità: maggiore è la viscosità, maggiore sarà la resistenza all'allungamento. Tuttavia l'elasticità del tendine può essere modificata da diversi fattori come immobilizzazione, utilizzo degli steroidi, fisiologico invecchiamento del tendine, microtraumatismi reiterati; al contrario praticare una regolare attività fisica

sembra che invece migliori le caratteristiche biomeccaniche del tendine [17, 18]. Le tendinopatie sono un'affezione frequente e responsabile di elevata morbilità sia negli sportivi che nei lavoratori e rappresentano spesso un problema per la lunga durata del trattamento che spesso peraltro risulta inefficace. L'eziologia delle tendinopatie rimane sconosciuta anche se molte cause sono state riconosciute ed alla base c'è sicuramente un fattore meccanico scatenante.

Tuttavia alcuni soggetti sono più predisposti di altri, infatti a parità di attività lavorativa o sportiva alcuni individui a differenza di altri sono colpiti da tale patologia. Generalmente queste affezioni si manifestano o nell'età giovanile, principalmente dopo i 18 anni (in soggetti praticanti attività sportive o lavorative manuali), oppure dopo i 35-40 anni (in soggetti praticanti attività normali). Una delle teorie sull'eziologia proposta da Richards si basa sull'evidenza che quando il tendine lavora al massimo stress sopraggiunge ischemia [19]. Nel rilassamento si ha la riperfusione e si generano radicali liberi che possono causare un danno tendineo. Tra le cause meccaniche scatenanti dobbiamo includere i traumi diretti ed i microtraumi ripetuti; a parte queste cause per così dire esogene, possono partecipare allo stimolo meccanico anche cause endogene, come per esempio le anomalie congenite nel caso di tendini aberranti o la presenza di strutture anatomiche che causano uno stimolo irritativo continuo, come il caso della sindrome da conflitto acromion-claveare della spalla che determina impingement sulla cuffia dei rotatori [20]. Tra i fattori costituzionali bisogna tenere conto di età, sesso e reattività tissutale: con l'avanzare dell'età si è infatti maggiormente predisposti all'insorgenza di tale patologia così come alcuni tendini sono maggiormente sensibili a tali sollecitazioni. Le tendinopatie inserzionali presentano varie localizzazioni e si manifestano clinicamente con dolore a livello dell'area critica giunzionale interessata e limitazione funzionale più o meno intensa a seconda del segmento scheletrico colpito.

Il termine “tendinopatia” descrive una condizione clinica caratterizzata da dolore, gonfiore e limitazione funzionale del tendine e delle strutture anatomiche contigue. In passato, il termine “tendinite” è stato usato per descrivere il dolore cronico riferito a un tendine, sottintendendo la natura infiammatoria del processo patologico. Tuttavia, gli studi istologici hanno dimostrato la presenza di lesioni degenerative, in assenza (o con minima presenza) di componente infiammatoria. Classicamente, infatti, la patologia si presenta con una perdita della normale architettura del collagene, sostituzione di questo con materiale mucinoso amorfo, e perdita della normale architettura a fasci longitudinali paralleli, tipica del tendine sano. In particolare, si osserva una degenerazione del collagene intratendineo associata a disorientamento e assottigliamento delle fibre, ipercellularità, ipervascolarità diffusa, aumento della concentrazione dei proteoglicani e del collagene di tipo III, in assenza di cellule infiammatorie. Pertanto, il termine “tendinite” è stato sostanzialmente abbandonato e, attualmente, si preferisce utilizzare il termine “tendinosi”, o meglio ancora quello più generico di “tendinopatia”. I termini “tendinite” e “tendinosi” sarebbero quindi da evitare nella pratica clinica e dovrebbero essere usati solo da un punto di vista istopatologico, quando ve ne sia prova.

Le tendinopatie inserzionali presentano varie localizzazioni e si manifestano clinicamente con dolore a livello dell'area giunzionale interessata e limitazione funzionale più o meno intensa del segmento scheletrico colpito.

Le tendinopatie ad eziologia meccanica sono classificate in:

- a) Tendinopatie inserzionali
- b) Tenosinoviti
- c) Peritendiniti
- d) Peritendiniti e tenosinoviti associate a tendinosi
- e) Tendinosi e metaplasie

Una delle cause più frequenti di tendinopatia è l'”overuse” del tendine e fra le sedi maggiormente colpite ci sono i tendini della cuffia dei rotatori.

Le lesioni della cuffia dei rotatori sono una causa frequente di dolore alla spalla e di disabilità. La patogenesi ed i cambiamenti biochimici associati a lesioni della cuffia dei rotatori sono chiare, ma possono derivare da una combinazione di impingement estrinseci ed intrinseci alterazioni all'interno dello stesso tessuto tendineo. L'eziologia della patologia della cuffia dei rotatori è di probabile natura multifattoriale, tra cui è correlata con l'età e con i microtraumi. Il fumo, l'ipercolesterolemia e la genetica si è dimostrato influenzino lo sviluppo di lesioni della cuffia dei rotatori.

Nella tendinopatia il sovvertimento della normale architettura del collagene non è facilmente ripristinabile per la scarsa capacità intrinseca di guarigione di tale patologia. Il ruolo importante dei fattori di crescita nel mantenimento della normale struttura tissutale ma anche nella riparazione e nella capacità di attivare la migrazione e proliferazione dei fibroblasti (e quindi dei tenociti), di aumentare la vascolarizzazione e la maggiore deposizione di collagene spiega la loro importanza nel trattamento delle tendinopatie.

TENICHE DIAGNOSTICHE

Le tecniche diagnostiche che il radiologo ha a disposizione sono rappresentate principalmente dalla radiografia, dall'ecografia, dalla tomografia computerizzata, dalla scintigrafia e dalla risonanza magnetica nucleare [14].

RADIOGRAFIA TRADIZIONALE

La radiologia convenzionale sfrutta la naturale radiopacità del tessuto osseo, legata alla presenza di fornire informazioni sull'osso e sulle patologie degenerative che

lo coinvolgono ma poco dirimente per lo studio dei tessuti molli, sui quali riusciamo infatti a ricavare solo informazioni indirette.

Con questa metodica infatti è possibile valutare non solo la morfologia dell'osso, ma anche la sua organizzazione strutturale in osso compatto e spongioso e si possono così evidenziare lesioni che determinano alterazioni morfologiche e/o strutturali.

Per la spalla l'esame radiografico di routine prevede l'esecuzione della proiezione A-P con braccio intraruotato, extraruotato ed in posizione neutra. La proiezione definita A-P vera prevede il posizionamento del paziente in posizione eretta o clinostatica con paziente ruotato di circa 30° verso il lato in esame per consentire al fascio radiogeno di essere parallelo al piano articolare della glena; il tubo viene inclinato Cranio-Caudalmente di circa 10° per migliorare lo spazio di scorrimento sottoacromiale.

Per il ginocchio l'esame radiografico di routine prevede: la proiezione A-P, con paziente supino ginocchio completamente esteso, gamba intraruotata in modo che la rotula sia sul piano frontale ed orientata in avanti. Proiezione L-L, con paziente in decubito sul lato in esame, ginocchio flesso di 30° appoggiato sulla superficie laterale sulla cassetta radiografica e condili femorali sovrapposti.

Per meglio valutare la rotula vi sono delle proiezioni specifiche come la proiezione di Rosenberg, in cui si posiziona il paziente in stazione eretta, ginocchio in esame flesso di 40-45°, rotula appoggiata alla cassetta radiografica. Raggio centrale obliquo sul piano sagittale, inclinato caudo-cranialmente, in modo da renderlo tangente alla superficie della tibia, diretto in senso P-A. Questa proiezione è utile per valutare lo spessore della cartilagine articolare dei condili femorali.

Per lo studio con la radiologia convenzionale dell'anca, il paziente viene posizionato supino con le anche intraruotate di 15°. L'apice del coccige deve essere in linea con la sinfisi pubica, il tubo Rx deve essere inclinato cranio-caudalmente, per raggiungere nell'immagine una distanza tra apice del coccige e margine

superiore della sinfisi pubica. La proiezione è A-P. Come criteri di correttezza dell'esame avremo: fori otturatori simmetrici, grande e piccolo trocantere visibili, creste iliache in asse, apice del sacro in linea con la sinfisi pubica, spine ischiatiche posteriori ben visibili.

Nell'osteoartrite conclamata la radiologia convenzionale ci permette di valutare i seguenti segni:

- Riduzione dello spazio articolare, ovvero dello spazio cartilagineo per lo più asimmetrica (fissurazione, ulcerazione della cartilagine)
- Formazioni di cisti subcondrali conseguenti alla penetrazione di liquido sinoviale
- Denudamento dell'osso subcondrale
- Sclerosi subcondrale
- Formazioni cistiche periarticolari.
- Decentramento dell'articolazione.

Possiamo affermare che l'RX, nonostante somministri radiazioni ionizzanti, è la tecnica più importante per la valutazione dell'osteoartrite avanzata, perché è facilmente ripetibile, poco costosa e capace di valutare le maggiori caratteristiche secondo i punteggi usati; tuttavia ad essa sfuggono le alterazioni precoci di tale patologia e le informazioni dirette sui tessuti molli, che invece sono ben visibili con RMN ed ecografia, metodiche peraltro scevre da radiazioni ionizzanti.

LA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

Fornisce informazioni riguardo la densità delle strutture esaminate sulla base della misurazione dei valori di attenuazione del fascio di fotoni nei diversi tessuti e consente, grazie alla sua elevata risoluzione spaziale e alla buona risoluzione di contrasto, la visualizzazione oltrechè della componente scheletrica e del suo stato di mineralizzazione, anche delle strutture cartilaginee, capsulo-legamentose e muscolo-tendinee.

Grazie alle tecniche di post-processing possiamo ottenere ricostruzioni tridimensionali e multiplanari (MPR), aumentando così di molto le potenzialità diagnostiche di questa tecnica soprattutto nell'ambito della patologia traumatica e tumorale dell'osso. Tuttavia tale metodica somministra una dose notevole di radiazioni ionizzanti e quindi il suo utilizzo deve essere sempre giustificato.

SCINTIGRAFIA OSSEA

La scintigrafia viene eseguita previa iniezione e.v. di un tracciante radioattivo: polifosfati marcati con ^{99}Tc . Tale radionuclide ha un metabolismo simile a quello del calcio e pertanto è utile nello studio dell'apparato scheletrico. Tuttavia, tra le metodiche a nostra disposizione, alla scintigrafia è riservato un ruolo marginale, infatti sebbene sia molto sensibile nella detezione di processi degenerativi che interessano la componente scheletrica e nello stesso tempo ha un'ampia panoramicità, in quanto ci permette di valutare tutto lo scheletro, essa risulta poco specifica, non essendo in grado di discriminare un processo degenerativo, da uno infiammatorio o secondario.

ECOGRAFIA

Viene utilizzata per lo studio dei muscoli, dei tendini (permettendo di rilevare precocemente fini alterazioni morfologiche della loro struttura lamellare) e dei tessuti molli come indagine di primo livello. Si utilizzano sonde lineari ad elevata frequenza (7,5 - 10 Mhz) eseguendo scansioni assiali e sagittali. Tale metodica permette di evidenziare direttamente la cartilagine articolare, misurandone lo spessore e le alterazioni strutturali, evidenzia il versamento e l'eventuale associazione di corpi liberi fluttanti ed inoltre valuta la presenza di sinovite, studiando con una certa affidabilità anche la sinovia e l'eventuale presenza di flogosi, grazie all'utilizzo del power-Doppler. L'ecografia è inoltre una metodica, scevra da rischi, poco costosa, ripetibile e facilmente reperibile, anche se a differenza delle altre metodiche è operatore dipendente. Essa inoltre rappresenta un valido aiuto per le terapie infiltrative aumentandone notevolmente l'accuratezza e l'affidabilità.

RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

L'ottima risoluzione spaziale e di contrasto di questa tecnica affiancata con la possibilità di effettuare scansioni multiplanari ne fanno un'indagine con enormi potenzialità nella diagnostica dell'apparato osteoarticolare. La RMN viene utilizzata con successo nello studio delle articolazioni con buona valutazione dei costituenti articolari, soprattutto delle strutture legamentose, fibrocartilaginee, tendinee e meniscali, tanto da permetterci di affermare che la RMN è la metodica gold standard per lo studio dell'apparato muscolo-scheletrico.

Al paziente che deve sottoporsi a studio RMN viene somministrato un questionario e viene eseguita un'attenta anamnesi, per accertarsi che sia compatibile con tale studio. Infatti vi sono delle controindicazioni assolute ed altre relative alla sua

esecuzione. Fra le controindicazioni assolute vi sono per esempio la presenza di pace-maker, pompe di infusione per insulina, presenza di schegge o frammenti metallici in sede oculare, intracranica o viscerale, tatuaggio eseguito da meno di 6 mesi, tra le relative: gravidanza, claustrofobia ed altre. Il paziente svestito indosserà un camice monouso e poserà tutti gli oggetti metallici in possesso, allo stesso si raccomanderà di mantenere la posizione richiesta per tutta l'esecuzione dell'esame al fine di garantire una buona qualità diagnostica.

Per lo studio del ginocchio si utilizzano bobine Phased-Array dedicate, in alternativa si usa una bobina del ginocchio standard. Il paziente sarà supino, Head first (cioè con orientamento di testa). Il ginocchio deve essere lievemente flesso e la gamba minimamente extra-ruotata. La regione da studiare deve essere posta sempre al centro della bobina (punto di repere polo inferiore della rotula).

Il protocollo standard RMN dello studio del ginocchio può essere composto da molteplici sequenze che studiano i tre piani dello spazio, sagittale, assiale e coronale.

Tra le pesature generalmente si cerca di ottenere almeno una pesatura T1, una sequenza T2 con soppressione del grasso ed eventualmente un eco di gradiente per la valutazione delle cartilagini.

Esistono molte combinazioni di protocolli adeguati, soprattutto se il numero di sequenze eseguite è superiore a 4, ma la scelta deve essere fatta in base all'apparecchiatura, al tipo di patologia da studiare, e alle abitudini del radiologo.

Uno dei protocolli applicato è il seguente:

SAG DP FAT SAT

SAG DP FSE

SAG STIR

COR T2* FGRE

COR STIR

AX T2 FSE

Oppure

SAG TSE T1

SAG GRE T2*

COR STIR

Oppure

AX TSE DP FS

Nello studio delle cartilagini invece vengono solitamente eseguite delle sequenze 3D con tecnica gradient eco, solitamente con l'utilizzo di un impulso di eccitazione dell'acqua in modo da aumentare considerevolmente il contrasto tra tessuti molli e grasso. Queste sequenze sono eseguibili sia con ponderazione T1 che T2.

In presenza di segni o in caso di sospetta sinovite sono fortemente consigliate le GRE T2*, che mettono in evidenza le calcificazioni e i depositi di materiale paramagnetico.

Generalmente nello studio del ginocchio:

- le sequenze SE o TSE T1 rivestono un ruolo fondamentale perchè grazie alla loro risoluzione spaziale elevata, permettono innanzitutto una valutazione precisa dell'osso spongioso e corticale, pur mantenendo un'accurata valutazione del tessuto adiposo. I menischi appaiono con segnale nettamente ipointenso, come anche il resto delle strutture legamentose, e la loro valutazione è solitamente adeguata. Permettono la valutazione pre e post contrasto, come anche lo studio con saturazione spettrale del grasso. Purtroppo però non sono indicate per lo studio di eventuali lesioni dei tessuti molli come i muscoli.

- Le sequenze TSE T2, se eseguite senza la saturazione spettrale del grasso, hanno delle indicazioni specifiche: risultano utili per la valutazione dei legamenti, dei tendini e delle cartilagini. Per contro non sono molto sensibili alle lesioni meniscali, e a causa dell'iperintensità del tessuto adiposo non risultano utili per la

valutazione di dettaglio delle strutture ossee. L'utilizzo della saturazione spettrale del grasso nella stessa sequenza apporta enormi miglioramenti alle informazioni ottenute. Questa opzione infatti, abbinata ad un accorciamento del TE in modo da ponderarla maggiormente in DP, permette di ottenere delle informazioni corrette sia nella valutazione delle strutture ligamentose e meniscali, sia nella valutazione dell'osso. In effetti la DP con soppressione spettrale del grasso è una delle sequenze più utilizzate in campo osteoarticolare. Le sequenze in densità protonica (DP), rappresentano quindi il compromesso più vantaggioso per valutare al meglio l'interfaccia cartilagine-osso sub-condrale. La sequenza STIR è ampiamente diffusa in campo articolare, anche sulle macchine a basso campo. Permette una discreta valutazione delle strutture ossee e dei tessuti muscolari e adiposi, grazie alla soppressione del grasso intrinseca.

La risoluzione spaziale risulta anche accettabile per la valutazione delle strutture ligamentose, mentre solitamente non è sufficiente per diagnosticare le piccole lesioni meniscali. Se da una parte questa sequenza assicura una soppressione del grasso omogenea e senza artefatti, dall'altro soffre di artefatti da pulsazione che potrebbero diventare fastidiosi se sovrapposti a strutture di interesse.

Per la valutazione della cartilagine ialina articolare sono state raccomandate diversi tipi di sequenze. Le tecniche GRE 3D forniscono un elevato contrasto tra la cartilagine ialina articolare, il fluido intra-articolare ed il tessuto grasso.

Il protocollo standard RMN dello studio del bacino-anca prevede:

l'utilizzo di una bobina dedicata per l'addome-pelvi, preferibili le bobine Sense o phade-array. In caso non si disponesse di una bobina dedicata è possibile utilizzare la bobina Body.

Il paziente viene messo in posizione supina, Feet first, le braccia vanno posizionate sullo sterno o sulle clavicole. La centratura è generalmente al centro della bobina o a livello della piega inguinale.

Generalmente lo studio delle anche è sempre eseguito bilateralmente almeno in una sequenza (di solito la coronale).

I piani di scansione generalmente utilizzati sono: coronale, coronale obliquo parallelo all'asse del collo del femore, piano sagittale obliquo parallelo all'asse del collo del femore.

PROTOCOLLO DI STUDIO:

COR TSE STIR

COR TSE T1

AX TSE DP Fat Sat

SAG TSE DS Fat Sat oppure AX 3D FGRE T2* per la cartilagine.

In caso di sospetta osteo-necrosi dell'anca o altra patologia può essere utile completare l'esame con la somministrazione e.v. di mdc ed utilizzare sequenze COR TSR T1 Fat Sat, AX o SAG TSR T1 Fat sat.

La pelvi e l'anca sono esaminate, di solito, con bobine body o con adatte bobine phased-array. Al fine di ottenere una migliore risoluzione spaziale, per esempio per una dettagliata visualizzazione delle cartilagine, possono essere utilizzate bobine di superficie. Lo spessore della sezione dovrebbe essere 3-5 mm. Per la maggior parte dei quesiti clinici sono sufficienti sequenze SE T1 e T2 pesate. In caso di flogosi, tumori ed edema della spongiosa, l'utilizzo di sequenze STIR o T2 pesate con soppressione del grasso può migliorare la sensibilità e il contrasto delle immagini. Le sequenze GRE sono le migliori per la visualizzazione delle cartilagine articolare. In generale la combinazione di sezioni assiali, sagittali e coronali è in grado di fornire una visualizzazione adeguata delle strutture anatomiche. In caso di particolari quesiti clinici può essere utile orientare secondo un asse parallelo o perpendicolare all'asse del collo del femore o del sacro. Per ottenere una visualizzazione dettagliata della cartilagine articolare dell'acetabolo e della testa

femorale è raccomandabile l'utilizzo di sequenze GRE 3D T1 pesate; tuttavia le sequenze GRE con soppressione del grasso sono altrettanto utili nell'esame del bacino. Bisogna porre l'accento sul fatto che, lungo l'interfaccia del midollo osseo adiposo e la cartilagine ialina, non sono presenti artefatti da chemical shift. Confrontando sequenze SE T1 e T2 pesate e sequenze GRE 3D si è osservato che lo spessore cartilagineo misurato su sezioni anatomiche congelate era sovrapponibile a quello rappresentato dalle sequenze GRE 3D T1 pesate.

Generalmente nello studio dell'anca le sequenze:

- SE o TSE T1: sono utili per effettuare valutazione comparativa pre e post contrasto. Ottima valutazione delle strutture ossee. Alta sensibilità per le emorragie intraparenchimali subacute. Anche se hanno un basso contrasto dei parenchimi.
- SE o TSE T1 con soppressione del grasso: sono utili per valutare le eventuali strutture grassose. Molto utilizzato dopo mdc, soprattutto per le lesioni ossee. Pur se tuttavia hanno un basso contrasto dei parenchimi.
- TSE T2 FAT SAT : al contrario delle STIR possono anche essere eseguite dopo mdc (nel caso fosse necessario ripetere una sequenza mossa). Hanno un'alta risoluzione spaziale, anche se sono poco utilizzate in quanto ad esse sono preferite le sequenze STIR con più elevata sensibilità.
- STIR T2: danno buone informazioni delle strutture circondate da grasso. Ottima valutazione delle strutture ossee. Anche se sono molto soggette ad artefatti da peristalsi intestinale e pulsazione sanguigna.
- GRE T1: sono utili per eseguire uno studio ad altissima risoluzione delle strutture ossee. Anche se hanno un basso contrasto dei parenchimi e danno maggiori artefatti osso-aria.

- GRE T2*: hanno un'alta sensibilità per le lesioni emorragiche e le calcificazioni. Pur tuttavia hanno una bassa risoluzione spaziale ed artefatti sia osso-aria molto elevati che da peristalsi e respirazione.

Per lo studio della spalla si utilizza una bobina phased array dedicata, in alternativa la bobina flex.

Il paziente è posto in posizione supina, head first. E' necessario posizionare la spalla interessata il più possibile verso il centro del magnete. Il paziente deve essere in una posizione comoda (la spalla è un esame molto soggetto ad artefatti da movimento volontario), è consigliabile comunque che il braccio non sia intra-ruotato ma almeno in posizione neutra (in modo da distendere il sottoscapolare).

PROTOCOLLO DI STUDIO:

COR TSE

DP FS

COR TSE T1

AX TSE DP FS

SAG TSE T2

Generalmente nello studio della spalla le sequenze sono:

- SE o TSE T1: molto utilizzata, è utile per effettuare valutazione comparativa pre e post contrasto. Ottima valutazione delle strutture ossee. Alta sensibilità per le emorragie intraparenchimali subacute ed ha un buon dettaglio a livello dei labbri glenoidei. Tuttavia è molto sensibile all'artefatto da magic angle, molto importante a livello dell'inserzione del tendine del muscolo sovraspinato ed ha un basso contrasto dei parenchimi.
- SE o TSE T1 con soppressione del grasso: poco utilizzata. È utile per valutare le eventuali strutture grasse ed anche in Artro-RM. Pur tuttavia ha

un basso contrasto dei parenchimi.

- TSE T2: è poco soggetta ad artefatti da metalli e da pulsazione. Ha una buona visualizzazione delle strutture arteriose e venose ed è poco soggetta all'artefatto da magic angle. Pur tuttavia ha una bassa sensibilità alle lesioni ossee ed è poco sensibile alle tendiniti di basso-medio grado.

- TSE T2 FAT SAT: ha una buona sensibilità alle lesioni ossee ed è poco sensibile alle tendiniti di basso-medio grado.

- TSE DP FAT SAT: molto utilizzata. È la sequenza che dà più informazioni. Essa infatti ha un'alta risoluzione, dà un'ottima valutazione delle strutture ossee, dei tendini, dei labbri glenoidei ed ha una buona sensibilità alle lesioni legamentose. Tuttavia essa è molto soggetta ad artefatti da metalli, ma è meno sensibile della STIR alle lesioni intramuscolari.

- STIR T2: molto utilizzata. Dà buone informazioni delle strutture circondate da grasso. Ottima valutazione delle strutture ossee. Ottima visualizzazione delle lesioni intramuscolari intratendinee e intralegamentose. Tuttavia questa sequenza ha una risoluzione non elevata ed è molto soggetta ad artefatti da pulsazione sanguigna.

- GRE T1: ha un ottimo dettaglio a livello osseo (anche se la sensibilità alle lesioni è inferiore alle TSE). Gli artefatti da pulsazione sono molto limitati, anche dopo contrasto ed ha un breve tempo di acquisizione. Con questa sequenza si ottiene un buono studio della cartilagine. Inoltre, se viene eseguita con saturazione del grasso è molto utile nell'Artro-RM. Lo svantaggio è il basso contrasto dei parenchimi.

- GRE T2*: è molto utilizzata ed ha un'alta sensibilità per le lesioni emorragiche e le calcificazioni. Con questa sequenza si ottiene un buono studio della cartilagine e dei labbri glenoidei. Tuttavia essa ha una bassa sensibilità alle lesioni ossee ed è molto soggetta ad artefatto da magic angle,

fattore che può determinare la presenza di falsi positivi a livello dell'inserzione del tendine del sovraspinato.

GEL PIASTRINICO

Da diversi anni si è notato un sempre più crescente interesse nei confronti dei fattori di crescita, (Growth Factor o ormone della crescita), proteine in grado di stimolare e promuovere la proliferazione e differenziazione cellulare, grazie alla prospettiva di un loro utilizzo terapeutico [21].

Il Platelet-Rich Plasma, plasma arricchito in piastrine comunemente indicato con l'acronimo P.R.P., è un prodotto di derivazione ematica studiato in diverse branche della medicina, il cui razionale d'uso risiede nel fatto che le piastrine, di cui è ricco il P.R.P., rilasciano numerose sostanze che promuovono la riparazione tissutale e influenzano il comportamento di altre cellule modulando l'infiammazione e la neoformazione di vasi sanguigni. Le piastrine infatti giocano un ruolo fondamentale nel mediare la guarigione del tessuto danneggiato grazie alla capacità di liberare fattori di crescita, tra i quali il PDGF, il TGF β , il VEGF, l'IGF-1, l'FGF, e l'EGF. I granuli contenuti nelle piastrine sono anche una fonte di "citochine", "chemochine" e molte altre proteine variamente coinvolte nello stimolare proliferazione e maturazione cellulare, nel modulare l'infiammazione e attivare altre cellule regolando l'omeostasi tissutale ed i processi rigenerativi [22, 23].

Le piastrine, quindi, non sono solo le protagoniste del processo emostatico, ma svolgono anche un ruolo chiave nel processo infiammatorio (a causa di alte concentrazioni di citochine pro-infiammatorie e immuno-modulatori), nella difesa antimicrobica (dato che i granuli α - sono ricchi in "proteina microbica delle piastrine", chemochine - CXCR4, timosina- β 4, derivati di CXCR7- PBP, CTAP - III, NAP- 2 e CCL5 -6 e integrare le proteine), nella replicazione cellulare (mitogenesi), nell'angiogenesi ed in ultimo ma non per importanza modulano attivamente la rigenerazione dei tessuti. Queste attività sono possibili in quanto i precursori delle piastrine, i megacariociti, producono attivamente fattori di crescita (PDGF, TGF, IGF, VEGF, EGF, EGF- Tabella 1) responsabili della permeabilità, del reclutamento e della proliferazione cellulare per endotelio e fibroblasti.

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

Tabella 1

L'utilizzo di gel piastrinico autologo si è dimostrato essere una terapia efficace per accelerare la guarigione non solo per ossa e le lesioni osteocondrali, ma anche per

patologie dei muscoli, tendini ed articolazioni.

Diversi studi dimostrano che in chirurgia ortopedica ricostruttiva, l'applicazione di gel piastrinico combinata con l'apposizione di matrice ossea, conferma la capacità dei fattori di crescita piastrinici nel determinare la rigenerazione ossea, e fornire lo stimolo rigenerativo all'osso autologo usato come riempitivo e fonte di osteoblasti. Inoltre, l'applicazione del gel piastrinico nel trattamento delle lesioni tendinee traumatiche ha dato risposte significative non solo per l'attività rigenerativa del tessuto, ma anche per l'effetto antinfiammatorio ed analgesico. È infatti ormai diffusa l'applicazione di gel piastrinico nel trattamento di epicondiliti, di fascite plantare e nelle lesioni del tendine di Achille con guarigione ritardata, nelle malattie infiammatorie dell'anca, nelle condropatie del ginocchio, nella caviglia, nell'alluce rigido e nel trattamento di lesioni muscolari acute e croniche [24, 25].

Il Plasma Ricco di Piastrine (PRP), anche definito gel autologo di piastrine (*Autologous Platelet Gel*), plasma ricco di fattori di crescita (PRGF) o concentrato di piastrine (PC), è essenzialmente un aumento della concentrazione di piastrine autologhe sospese in una piccola quantità di plasma dopo la centrifugazione del sangue del paziente stesso (Fig. 1).

La preparazione del PRP consiste nel prelievo di sangue venoso autologo del paziente stesso, che viene successivamente sottoposto a duplice centrifugazione e concentrato.

Quindi, il sangue del paziente viene prelevato, raccolto e centrifugato a velocità variabili fino a che si separa in tre strati: plasma povero di piastrine (*platelet poor plasma* PPP), plasma ricco di piastrine (*platelet rich plasma* PRP), e globuli rossi (*red blood cells*). Di solito si usano 2 giri. La prima rotazione separa il plasma povero di piastrine (PPP) dalla frazione rossa e plasma ricco di piastrine (PRP). Il secondo giro separa la frazione rossa dal PRP. Il materiale con il più alto peso specifico (PRP) verrà depositato sul fondo della provetta. Immediatamente prima dell'applicazione, viene aggiunto un attivatore piastrinico/agonista (trombina

bovina e 10 % di cloruro di calcio) per attivare la cascata della coagulazione, producendo un gel piastrinico. L'intero processo dura circa 12 minuti e produce una concentrazione piastrinica da 3 – 5 volte quella del plasma nativo.

La metodica di preparazione consente di ottenere, a circa 4 ore dal prelievo, dalle 4 alle 10 provette di concentrato piastrinico (5 cc ciascuna) in relazione alla quantità di sangue prelevato. Al termine di tale procedura si eseguono opportuni controlli di qualità ed esami microbiologici su un piccolo campione del PRP ottenuto. Le provette contenenti il concentrato vengono, infine, conservate in idonee celle frigorifere alla temperatura di -30°C.

Il trattamento con PRP prevede:

- 1) un colloquio preliminare con il paziente che verrà adeguatamente informato sulla procedura e darà quindi il suo consenso;
- 2) il prelievo venoso del suo sangue;
- 3) Estrazione del plasma ricco di piastrine;
- 4) La disinfezione della cute della sede da trattare;
- 5) anestesia locale;
- 6) scarificazione locale della zona affetta,
- 7) iniezione del concentrato piastrinico;
- 8) medicazione.

Le controindicazioni alla terapia con gel devono essere distinte in potenzialmente dannose per il paziente e quelle che rendono il prodotto autologo difficile da ottenere o inadeguato qualitativamente. Le prime sono per esempio: l'instabilità emodinamica, la gravidanza, le neoplasie, le infezioni e/o l'osteomielite nella sede di applicazione. Fra quelle che rendono il prodotto autologo difficile da ottenere o qualitativamente inadeguato, ci sono la trombocitopenia, le trombocitopatie, le terapie con farmaci che interferiscono con il numero o la funzionalità piastrinica e/o la coagulazione (es. anticoagulanti orali, eparina, FANS, ecc.) [6].

Il gel piastrinico grazie alle caratteristiche angiogenetiche, stimola l'osteogenesi e la formazione di tessuto connettivo ed epiteliale, non è tossico per i tessuti ed ha il vantaggio di essere autologo.

Possiamo quindi dire che la terapia con PRP, nelle tendinopatie a differenza di altre terapie con antinfiammatori non steroidei (FANS) o di derivati cortisonici ha non solo un effetto antidolorifico, ma soprattutto riparativo a lungo termine grazie alla notevole concentrazione di piastrine iniettate, che facilitano la rigenerazione dei tessuti. Tale metodica risulta essere un superamento anche della iniezione diretta di sangue autologo nel tendine, tecnica già diffusa ed a questa precedente.

Tutto questo grazie al fatto che il PRP, apporta dei fattori di crescita che stimolano la proliferazione di cellule germinali mesenchimali (precursori dei tenociti), favorendo l'angiogenesi.

Essendo la tendinopatia meccanica una degenerazione fibro-angioblastica e non infiammatoria, per la cicatrizzazione della lesione è necessaria una neoangiogenesi, che è accelerata dal PRP, che velocizza la cicatrizzazione della lesione. Possiamo quindi affermare che l'iniezione locale di PRP, si è dimostrata utile nell'accelerare i processi riparativi, è di facile e rapida preparazione, sicura (grazie al fatto che è autologa), e poco o nulla costosa.

Inoltre nella riparazione delle lesioni cartilaginee, si assiste al ripristino di lesioni condrali anche importanti purchè sotto i 2 cm di diametro ed in pazienti di età inferiore ai 65 anni.

Anche in questo caso esso funzionerà come un antidolorifico diciamo naturale e sicuramente non farmacologico.

OBIETTIVI

Lo scopo di questo lavoro frutto della collaborazione con diversi colleghi è quello di valutare l'efficacia dell'infiltrazione eco-guidata del PRP (platelet rich plasma) sulla riduzione del dolore e sulla ripresa funzionale nel trattamento della patologia degenerativa delle strutture cartilaginee e nelle tendinopatie delle grandi articolazioni (spalla, anca e ginocchio) in pazienti selezionati con un range di età compreso tra 30 e 70 anni.

L'infiltrazione intrarticolare di 3-4 dosi di PRP attivato con Batroxobina e ricostituito con calcio gluconato stimola la crescita e la moltiplicazione della popolazione condrocitica. Lo studio vuole dimostrare l'efficacia del gel piastrinico nel trattamento della patologia degenerativa delle strutture cartilaginee e nelle tendinopatie con ripresa funzionale e con riduzione della sintomatologia algica.

MATERIALI E METODI

Nel periodo compreso tra settembre 2015 ed il mese di settembre 2017 presso l'U.O.S.D Terapia del Dolore - ARNAS Civico di Palermo, sono stati arruolati per il trattamento con gel piastrinico 60 pazienti, (60% donne; 40% uomini), con condropatia e tendinopatie, localizzate per un 57% al ginocchio, per un 30% all'articolazione scapolo-omerale, per un 13 % nell'anca. In particolare il ginocchio era interessato per il 90% da condropatia ed il 10% da tendinopatia e meniscopatia, l'articolazione scapolo-omerale era interessata per l'85% da tendinopatie della cuffia dei rotatori e per il 15% da condropatie interessanti l'articolazione gleno-omerale ed acromion-claveare. L'articolazione coxo-femorale era interessata per il 99% da condropatia ed il restante 1% da tendinopatia. Il range di età era tra i 30 ed i 70 anni.

L'età del sesso femminile era compresa tra i 38 e gli 70 anni (età media di 54 anni), quella del sesso maschile tra i 30 ed i 70 anni per gli uomini (età media di 50 anni) (Grafici da 1 a 4).

Tutti i pazienti arruolati nel nostro studio sono stati preventivamente studiati con RMN, sottoposti a visita medica, con apertura di diario clinico ed a esame ecotomografico eseguito ad integrazione.

I criteri di esclusione dallo studio sono stati: pazienti con piastrinopenia, instabilità emodinamica, gravidanza, neoplasie, infezioni e/o l'osteomielite nella sede di applicazione, trombocitopenia o trombocitopatia e tutti quei pazienti che si sottoponevano a terapie con farmaci che interferivano con il numero o la funzionalità piastrinica e/o la coagulazione (es. anticoagulanti orali, eparina, FANS, ecc.).

I pazienti arruolati avevano un'età compresa tra 30 e 70 anni.

A tutti gli arruolati sono stati somministrati i consensi informati e delle schede di valutazione della funzionalità articolare e del dolore (scala VRS: Visual Rating Scale; scala NRS: Numerical Rating Scale e scala VAS: Visual Analogue Scale: Scala Analogica Visiva).

La scala VRS (Visual Rating Scale), si è dimostrata essere semplice da somministrare, affidabile e valida. Essa si basa sulla descrizione del dolore in una scala che va da assenza del dolore al peggior dolore possibile:

- **NESSUN DOLORE**
- **DOLORE MODERATO**
- **DOLORE INTENSO**
- **DOLORE LIEVE**
- **DOLORE MOLTO INTENSO**

Un punteggio di 0 è assegnato al descrittore di minore intensità, 1 a quello successivo e così via.

Il paziente sceglie il descrittore che più si avvicina alla sua sensazione dolorosa.

L'ordinamento casuale evita la scelta preferenziale, dovuta alla posizione, facendo puntare l'attenzione sul valore semantico del descrittore.

La scala NRS (Numerical Rating Scale) è semplice e si è dimostrata valida ed affidabile.

Essa si basa su una serie di numeri da 0 a 10 o da 0 a 100 il cui punto di inizio e di fine rappresentano gli estremi del dolore provato. Il paziente sceglie il numero che corrisponde meglio al suo dolore.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

La scala **VAS (Visual Analogue Scale)** è semplice e breve da somministrare.

È caratterizzata da una linea di 10 cm orizzontale o verticale con due punti di inizio e fine, contrassegnati con “assenza di dolore” e “il dolore peggiore mai sentito”. Il paziente deve mettere un punto al livello di intensità che prova.

Circa una settimana prima del ciclo di infiltrazione, ogni paziente è stato inviato alla “banca del sangue” del presidio ospedaliero dove è stato condotto lo studio, ove è stato eseguito il prelievo di sangue venoso. Dal sangue venoso autologo prelevato dal paziente sono state successivamente prodotte 3-4 dosi di gel piastrinico, di volta in volta ritirate con cadenza settimanale ogni qual volta è stata prevista l'infiltrazione.

A ciascun paziente sono state praticate 3-4 infiltrazioni intrarticolari ecoguidate di PRP attivato a cadenza settimanale, con successiva valutazione clinica e delle scale del dolore alla fine del ciclo di terapia ed a un mese dopo.

Il confronto delle scale di valutazione del dolore in momenti differenti è stato effettuato col test di Friedman. Un p value < 0,05 è stato considerato statisticamente significativo. Si sono quindi studiati gli effetti del gel piastrinico nelle condropatie e nelle tendinopatie.

TECNICA DI INFILTRAZIONE ECOGUIDATA DELL'ARTICOLAZIONE COXO-FEMORALE

Si utilizza un ago tipo spinale, giallo, 20G lungo 8,8 cm con una siringa da 5 o 10 cc che verrà riempita con lidocaina cloridrato allo 0,5 % e talvolta anche con della soluzione fisiologica. È necessario la presenza di materiale per una accurata disinfezione cutanea e di un telo sterile con “foro” centrale.

Il lettino avrà lo schienale leggermente rialzato ed il paziente dovrà stare supino. Data la profondità dell'articolazione coxo-femorale la sonda da utilizzare è generalmente quella di tipo “convex” a bassa frequenza anche se la sonda di tipo “lineare” ad elevata frequenza viene spesso utilizzata in pazienti longilinei. La sonda deve essere posizionata all'interno dell'area evidenziata dall'ecografia in modo da permettere la valutazione sul piano longitudinale e deve essere leggermente inclinata verso il basso e verso l'esterno, lungo il collo femorale. Sullo stesso piano si possono utilizzare due vie di accesso. Il contorno femorale con la tipica forma ad “S” deve essere adeguatamente visualizzato, con la testa femorale convessa ricoperta di cartilagine (primo possibile bersaglio) ed il collo femorale concavo ricoperto di periostio (secondo possibile bersaglio). Il punto di inserzione dell'ago sarà identico per entrambe le vie di accesso ed è distale e segue l'asse maggiore della sonda: l'ago attraversa obliquamente il muscolo ileopsoas e la capsula articolare. L'arteria e le vene femorali comuni, oltre al nervo femorale, si

mantengono in posizione mediale e distanti da questa sezione; il peduncolo vascolare circonflesso femorale laterale che si trova di fronte all'ileopsoas deve essere evitato: tutto ciò potrà essere agevolmente fatto utilizzando la funzione eco-color-Doppler.

Nella prima via di accesso l'estremità dell'ago deve essere posizionata a contatto con la cartilagine della testa femorale (punta orientata verso la cartilagine) a distanza dal labbro cotiloideo anteriore. Il percorso è più corto e meno inclinato ma si deve porre attenzione a non pungere il labbro. Nella seconda via di accesso l'estremità dell'ago, cioè la punta, deve essere posizionata in modo che risulti più distale, contro la parte alta del collo femorale. L'ago compie un tragitto più profondo e più inclinato, ma il rischio di provocare una lesione al labbro sarà nullo. In compenso risulta più difficile visualizzarlo correttamente. In caso di distensione del recesso anteriore dell'articolazione coxo-femorale (versamento o ispessimento sinoviale), il posizionamento dell'ago al di sotto della capsula articolare risulta più semplice e si preferisce quindi questa via di accesso, a livello del collo femorale. Per la buona riuscita terapeutica della procedura, la punta dell'ago deve essere a contatto con la cartilagine della testa femorale o del collo femorale. A livello del collo, il periostio risulta più duro a contatto con l'ago. L'iniezione di una piccola quantità di lidocaina cloridato e/o di soluzione fisiologica permette di verificare la corretta posizione dell'ago e deve essere realizzata senza resistenza, per cui potrebbe risultare necessario ruotare l'ago di un terzo di giro. Si deve porre attenzione nell'evitare una fuoriuscita extracapsulare (Fig. n.3-4-5-6).

Nella prima via di accesso in base alla quantità di farmaco iniettata può essere possibile visualizzare la capsula anteriore mentre si allontana dalla cartilagine durante il riempimento del recesso con del liquido.

Al termine della procedura infiltrativa si consiglia temporanea (20 minuti circa) immobilizzazione dell'arto ed applicazione di ghiaccio sintetico da porre sul sito d'ingresso dell'ago per circa 20 min. Verificare variazioni di capacità di

movimento. È consigliato il riposo per 48 ore, per la maggior parte del tempo rigorosamente in posizione orizzontale, con astensione momentanea dall'attività sportiva e se è necessario anche copertura antibiotica.

TECNICA DI INFILTRAZIONE ECOGUIDATA DELL'ARTICOLAZIONE DEL GINOCCHIO

Si utilizza un ago da 21G (lungo 5 cm) con una siringa da 10 cc che verrà riempita con lidocaina cloridato allo 0,5% e talvolta anche con della soluzione fisiologica. È necessario la presenza di materiale per una accurata disinfezione cutanea e di un telo sterile con “foro” centrale.

Il paziente deve stare supino con il ginocchio da infiltrare dalla parte dell'operatore, in flessione con un'angolazione di 15° con un piccolo immobilizzatore sotto il ginocchio come ad esempio un cuscino. L'altro arto inferiore va mantenuto disteso.

La sonda utilizzata è generalmente una di tipo “lineare” ad elevata frequenza e deve essere posizionata all'interno dell'area evidenziata dall'ecografia, leggermente spostata di lato verso l'esterno, in modo da consentire una valutazione sul piano assiale del tendine del muscolo quadricipite a 10 mm circa al di sopra della rotula.

Il punto d'inserzione dell'ago è laterale o mediale, sottorotuleo, parallelo all'asse maggiore della sonda (Fig 7-8-9).

L'ago deve penetrare la zona al di sotto del quadricipite e la sua punta deve essere posizionata in seno al recesso sottoquadricipitale. In caso di distensione del recesso dovuta ad un versamento o un ispessimento sinoviale, il posizionamento della punta dell'ago al di sotto della capsula articolare risulterà più semplice (Fig 10-11). L'iniezione di una piccola quantità di lidocaina cloridato (5 cc) permette di verificare al corretta posizione dell'ago; deve essere realizzata senza resistenza, per

cui può essere necessario ruotare l'ago (un quarto di giro). In generale, è possibile evidenziare ecograficamente il percorso della sostanza iniettata che fuoriesce dalla punta dell'ago.

Al termine della procedura infiltrativa si consiglia al paziente temporanea (20 minuti circa) immobilizzazione dell'arto trattato ed applicazione di ghiaccio sulla superficie cutanea sovrastante la regione infiltrata. Il paziente deve stare a riposo 24 ore e se necessario bisogna somministrare terapia antibiotica.

TECNICA DI INFILTRAZIONE ARTICOLAZIONE GLENO-OMERALE ECO-GUIDATA

Si utilizza un ago da 21G (lungo 5 cm o ago tipo spinale di 20G di 8,8 cm) con una siringa da 10 cc che verrà riempita con lidocaina cloridrato allo 0,5 % e talvolta anche con della soluzione fisiologica. È necessario la presenza di materiale per una accurata disinfezione cutanea e di un telo sterile con “foro” centrale.

Possono essere utilizzate due vie di accesso: una anteriore e l'altra posteriore.

Nella via di accesso posteriore il paziente dovrà essere disteso su un fianco, lateralmente, con la spalla patologica rivolta verso l'alto e il palmo della mano del lato da infiltrare appoggiato sul lettino.

La sonda, generalmente del tipo lineare, deve essere posizionata all'interno della regione di interesse evidenziata dall'ecografia in modo da permettere la valutazione del piano trasversale posteriore della spalla, al di sotto della spina scapolare e a cavallo dell'interlinea posteriore dell'articolazione gleno-omeroale.

Come immagine di riferimento ecotomografica dovremo cercare di visualizzare il muscolo sottospinato, la cartilagine della testa omerale ed il labbro posteriore. Il punto di inserzione dell'ago è postero-laterale, parallelo all'asse maggiore della sonda. L'ago deve attraversare obliquamente il deltoide, il tendine del sottospinato e la capsula; la sua punta deve entrare in contatto con la cartilagine della testa omerale (punta orientata in direzione della cartilagine), a una certa distanza dal

marginale posteriore. In caso di distensione del recesso scapolo-omerale (versamento o ispessimento sinoviale), il posizionamento della punta dell'ago al di sotto della capsula articolare risulta più semplice.

Per ottenere un buon risultato terapeutico, l'estremità dell'ago dovrà essere in contatto con la superficie della cartilagine della testa omerale. La somministrazione di una piccola quantità di lidocaina cloridato e/o soluzione fisiologica permette di verificarne la corretta posizione; essa deve essere realizzata senza resistenza, per cui potrebbe essere necessario ruotare l'ago di un terzo di giro. È possibile, generalmente, evidenziare l'ecogenicità della soluzione iniettata, dal momento della sua emissione dalla punta dell'ago fino al suo scorrere al di sotto della capsula. Talvolta è possibile apprezzare la capsula posteriore mentre si distacca dalla cartilagine.

La via di accesso antero-inferiore è oggi quella più utilizzata, in quanto consente di raggiungere un recesso più ampio. Il paziente posto su un lettino in decubito supino viene fatto ruotare di circa 30° sul lato in esame e con la spalla patologica in leggera abduzione (circa 20°). Si procede con l'introduzione dell'ago a livello del processo coracoideo o subito al di sotto di quest'ultimo, con un'inclinazione verso il basso e medialmente. La sonda deve essere posizionata all'interno dell'area evidenziata dall'ecografia in modo da permettere la valutazione del piano trasversale anteriore della spalla. Il punto di inserzione dell'ago è postero-laterale, parallelo all'asse maggiore della sonda. L'ago verrà identificato come una sottile stria iper-ecogena e l'iniezione di una piccola quantità di lidocaina cloridato e/o soluzione fisiologica permetterà di verificarne la corretta posizione; essa deve essere realizzata senza resistenza, per cui può essere necessario ruotare l'ago di un terzo di giro (Fig. 12- 13- 14-15).

Qualunque sia la via di accesso utilizzata, dopo la procedura infiltrativa si consiglia riposo per 48 ore e l'utilizzo di ghiaccio da porre sulla superficie cutanea sovrastante la regione trattata e se è necessario somministrare terapia antibiotica.

RISULTATI

Su un campione di 60 pazienti (60% donne; 40% uomini), con condropatia e tendinopatie in corrispondenza del ginocchio, dell'articolazione gleno-omeroale e coxo-femorale trattati con infiltrazioni eco-guidate di PRP sono stati ottenuti dei risultati soddisfacenti. Si è infatti assistito ad un miglioramento della sintomatologia valutato mediante le scale VRS, NRS e VAS somministrate ai pazienti prima del ciclo di terapia (tempo T0), alla fine di esso (tempo T1) ed a distanza di 1 mese dal trattamento (tempo T2).

Ed in particolare **nella patologia del ginocchio:**

- prima dell'inizio del trattamento (**Tempo T0**) con PRP l'80% dei pazienti lamentavano un dolore ed una impotenza funzionale molto intensi (VRS 4, NRS 8, VAS III distale), il 15% un dolore ed impotenza funzionale intensi (VRS 3, NRS 6, VAS III medio-distale) ed il 5% un dolore ed impotenza funzionale lievi (VRS 1, NRS 2, VAS III prossimale).

- Alla fine del ciclo infiltrativo (**Tempo T1**) i pazienti con dolore ed impotenza funzionale molto intensi erano passati nel 90% dei casi a dolore ed impotenza funzionale lievi (VRS 1, NRS 2, VAS III prossimale) e nel restante 10% a dolore ed impotenza funzionale intensi (VRS 3, NRS 6, VAS III medio-distale). In particolare questi ultimi erano quelli con un quadro RM di condropatia di grado severo. I pazienti con dolore ed impotenza funzionale intensi erano passati nel 90% dei casi a dolore ed impotenza funzionale lievi (VRS 1, NRS 2, VAS III prossimale) ed il 10% non lamentavano più dolore ed avevano ripristino della funzionalità articolare (VRS 0, NRS 0 e VAS inizio). Il gruppo dei pazienti con dolore ed impotenza funzionale lievi, al T1 presentavano nel 95% dei casi assenza di dolore e ripristino della funzionalità articolare (VRS 0, NRS 0 e VAS inizio) e nel restante 5% non avevano modificato la loro situazione (VRS 1, NRS 2, VAS III prossimale).

- Dopo un mese dalla fine del ciclo di terapia (**Tempo T2**) i pazienti con dolore e impotenza funzionale lievi erano passati nell'80% dei casi ad assenza di dolore e ripristino della funzionalità articolare (VRS 0, NRS 0 e VAS inizio) ed il restante 20% non avevano avuto variazioni (VRS 1, NRS 2, VAS III prossimale). Il gruppo di pazienti che al T1 lamentava dolore ed impotenza funzionale intensi al T2 mostravano per l'85% dolore ed impotenza funzionale lievi (VRS 1, NRS 2, VAS III prossimale), per il 15% assenza di dolore e ripristino della funzionalità articolare (VRS 0, NRS 0 e VAS inizio). Invece il gruppo di pazienti che al T1 aveva mostrato remissione della sintomatologia al T2 non aveva avuto recidive. (Grafici dal N.7 al N.10)

Nella patologia di spalla:

prima dell'inizio del trattamento (**Tempo T0**) con PRP il 15% dei pazienti lamentavano un dolore ed una impotenza funzionale molto intensi (VRS 4, NRS 8, VAS III distale), l'80% un dolore ed impotenza funzionale intensi (VRS 3, NRS 6, VAS III medio-distale) ed il 5% un dolore ed impotenza funzionale lievi (VRS 1, NRS 2, VAS III prossimale).

- Alla fine del ciclo infiltrativo (**Tempo T1**) i pazienti che al T0 appartenevano al gruppo con dolore ed impotenza funzionale molto intensi erano passati nell'80% dei casi a dolore ed impotenza funzionale lievi (VRS 1, NRS 2, VAS III prossimale), nel 5% non lamentavano più dolore ed avevano ripristino della funzionalità articolare (VRS 0, NRS 0 e VAS inizio) ed il 15% lamentavano dolore ed impotenza funzionale moderati (VRS 2, NRS 3; VAS III medio-prossimale). Il gruppo di pazienti che al T0 lamentavano un dolore intenso nell'80% dei casi non lamentavano più dolore ed avevano ripristino della funzionalità articolare (VRS 0, NRS 0 e VAS inizio) e nel 20% dei casi lamentavano un dolore ed impotenza funzionale lievi (VRS 1, NRS 2, VAS III prossimale). Il terzo gruppo di pazienti che al T0 lamentava un dolore ed

impotenza funzionale lievi al T1 nell'90% dei casi non lamentavano più dolore ed avevano ripristino della funzionalità articolare (VRS 0, NRS 0 e VAS inizio) e nel 10% non avevano mutato il loro stato (VRS 1, NRS 2, VAS III prossimale).

- Dopo un mese dalla fine del ciclo di terapia (**Tempo T2**) i pazienti con dolore e impotenza funzionale lievi erano passati nel 90% dei casi ad assenza di dolore e ripristino della funzionalità articolare (VRS:0, NRS:0 e VAS inizio) ed il restante 10% non avevano avuto variazioni (VRS 1, NRS 2, VAS III prossimale). Il gruppo dei pazienti che al T1 mostravano dolore ed impotenza funzionale moderati al T2: nel 10% dei casi non avevano modificato il loro stato (VRS 2, NRS 3; VAS III medio-prossimale), nel 5% dei casi lamentavano un dolore ed impotenza funzionale lievi (VRS 1, NRS 2, VAS III prossimale) e nell'85% dei casi non lamentavano più dolore ed avevano ripristino della funzionalità articolare (VRS 0, NRS 0 e VAS inizio).

Nella patologia di anca:

- prima dell'inizio del trattamento (**Tempo T0**) con PRP l'80% dei pazienti lamentavano un dolore ed una impotenza funzionale moderati (VRS 2, NRS 3, VAS III medio-prossimale), il 20 % un dolore ed impotenza funzionale intensi (VRS 3, NRS 6, VAS III medio-distale).

- Alla fine del ciclo infiltrativo (**Tempo T1**) i pazienti che al T0 appartenevano al gruppo con dolore ed impotenza funzionale moderati erano passati nel 70% dei casi a dolore ed impotenza funzionale lievi (VRS 1, NRS 2, VAS III prossimale), nel 30% non lamentavano più dolore ed avevano ripristino della funzionalità articolare (VRS 0, NRS 0 e VAS inizio). Il gruppo di pazienti che al T0 lamentavano un dolore intenso nel 15% dei casi non lamentavano più dolore ed avevano ripristino della funzionalità articolare (VRS 0, NRS 0 e VAS inizio) e nel 70% dei casi lamentavano un dolore ed impotenza funzionale lievi (VRS 1,

NRS 2, VAS III prossimale) e nel 15% non avevano modificato il loro stato (VRS 3, NRS 6, VAS III medio-distale).

- Dopo un mese dalla fine del ciclo di terapia (**Tempo T2**) i pazienti con dolore e impotenza funzionale lievi erano passati nell'80% dei casi ad assenza di dolore e ripristino della funzionalità articolare (VRS 0, NRS 0 e VAS inizio) ed il restante 20% non avevano avuto variazioni (VRS 1, NRS 2, VAS III prossimale). Il gruppo dei pazienti che al T1 mostravano dolore ed impotenza funzionale intensi al T2: nel 75% dei casi non avevano modificato il loro stato (VRS 3, NRS 6; VAS III medio-distale), nel 10% dei casi lamentavano un dolore ed impotenza funzionale lievi (VRS 1, NRS 2, VAS III prossimale) e nel 5% dei casi non lamentavano più dolore ed avevano ripristino della funzionalità articolare (VRS 0, NRS 0 e VAS inizio). Inoltre al T2 nessuno dei pazienti che al T1 era andato in remissione aveva avuto recidive.

DISCUSSIONE

Tenociti e condrociti hanno le funzioni di produrre la matrice extracellulare (MEC) e regolare la biosintesi e l'attività catabolica. Essendo questi soggetti ad influenze extra-cellulari è fondamentale mantenere un corretto equilibrio al fine di conservare la normale funzione di questi tessuti. Quando questo equilibrio viene alterato dalla presenza di fattori esterni, si determina un anomalo cambiamento dell'espressione genica ed un'alterazione della matrice extracellulare, con l'instaurarsi di conseguenze che predispongono la comparsa di condropatia e tendinopatia.

A tal fine occorre ricordare il ruolo dei fattori di crescita (Growth factors), contenuti

nelle piastrine in diversa concentrazione, che svolgono un ruolo importante nello sviluppo e nella rigenerazione dei tessuti, stimolando quindi condrociti e tenociti [21,26].

In seguito all'instaurarsi di una lesione si assiste all'attivazione delle piastrine, che esposte

direttamente a contatto con il collagene, con le membrane basali dei capillari e con le microfibrille sub-endoteliali si attivano.

Durante l'attivazione delle piastrine, queste si aggregano cambiando quindi forma e rilasciando una serie di proteine come i fattori di crescita stoccate negli α granuli.

L'attivazione delle piastrine, di cui come abbiamo ribadito più volte è ricco il PRP (Platelet Rich Plasma ovvero plasma cellulare arricchito di piastrine), gioca un ruolo fondamentale nel promuovere la riparazione tissutale [27,28].

Questo processo permette la riparazione di tessuto connettivo e /o osso, grazie all'aumento dei fibroblasti e dei macrofagi attivati, che stimolando la formazione di nuovi vasi permettono il ripristino del flusso sanguigno e permettono la perfu-

sione di sostanze nutritive ed ossigeno, tutti fattori che favoriscono la guarigione del tessuto.

Date queste proprietà, possiamo ribadire che il gel piastrinico è fondamentale nella riparazione di tendini, muscoli e legamenti.

I risultati ottenuti dal nostro studio, clinici ed ecografici, hanno effettivamente dimostrato l'efficacia del trattamento sia per le lesioni cartilaginee che per le tendinopatie, e ci spingono ad andare avanti in questo campo, aumentando il numero complessivo dei pazienti da trattare e continuando il follow up. Sicuramente, oltre le classiche metodiche fisioterapiche, riabilitative, mediche e chirurgiche, finora attuate nell'affrontare le suddette patologie, l'impiego del concentrato piastrinico è un'arma aggiuntiva a nostra disposizione, che può essere usata da sola o in associazione alle classiche terapie tradizionali.

Il trattamento delle lesioni articolari e muscolari, tendinee mediante gel piastrinico è una delle tecniche più innovative e generalmente apprezzata sia dai pazienti che hanno riportato un beneficio globale di recupero sia dai medici che stanno studiando gli effetti di riparazione tissutale.

CONCLUSIONI

I dati ottenuti, seppur riferiti ad un numero di pazienti ristretto ed ad un breve follow-up, hanno mostrato risultati incoraggianti ed in alcuni casi sorprendenti.

Possiamo quindi affermare che l'utilizzo del gel piastrinico nelle condropatie e nelle tendinopatie di spalla, anca e ginocchio si è dimostrato efficace.

Esso inoltre presenta numerosi vantaggi presenta ed in particolare:

- è autologo e quindi privo di componenti allogenici provenienti da altri pazienti o di origine animale;

- sicuro: non allergenico e soprattutto sicuro rispetto a malattie trasmissibili (HIV, Epatite B o C) e a reazioni del sistema immunitario
- Semplice da utilizzare;
- Esistono dei protocolli sicuri e fattibili;
- Processo che garantisce l'asepsi;
- Prodotto ottenibile attraverso metodiche standardizzate e riproducibili;
- Possibilità di personalizzazione di protocolli clinici;
- Procedura sicura per l'operatore;
- Utilizzo di materiale conforme alle normative CE.

Inoltre l'utilizzo del gel piastrinico rispetto alle terapie tradizionali con FANS o corticosteroidi, si è visto che ha un risultato inizialmente più lento, ma più duraturo nel tempo.

Per correttezza scientifica bisogna però ricordare che occorre che molti studi siano ampliati e completati e che questa tecnica sicuramente promettente è ancora relativamente giovane rispetto ad altre metodiche. Altro locus minoris resistentiae di questa tecnica è quello che non esiste un protocollo standard per quanto riguarda la dose ottimale e l'intervallo di tempo tra le infiltrazioni; tutti questi aspetti vengono quindi valutati di volta in volta in base al tipo di patologia, al paziente ed all'esperienza dell'operatore [29].

Occorre inoltre ricordare che alcuni studi hanno ipotizzato un possibile effetto cancerogeno sulla base della possibilità dei fattori di crescita di stimolare la proliferazione e differenziazione cellulare, anche se non esistono casi di neoplasie indotte dall'utilizzo di PRP, né tantomeno tale ipotesi è stata ancora supportata da alcuno studio scientifico [30].

Figura N. 1



Figura N. 2

BiomedDevice

ARNAS
A.R.N.A.S. - Piazza N. Leotta 1 90127 PALERMO (PA)

12102 15800074

Esclusivamente per uso autologo
HbSAg, anti-HIV 1/2, anti-HCV, affido nei
limiti

AUTODONAZIONE STRETAMENTI
RISULTATO *

Prelievo: 17.03.2015 08:49
Preparazione: 20.03.2015 11:21

Gel di piastrine

in 35'11A

VOL. mL

0 POS
CcDEe

kk

Scadenza: 16.03.2016 08:49

Prodotto mantenuto tra i -30°C e i -40°C
in GANGLIE

Data emissione

Ora emissione 13:58

CONTIENE:

1 Siringa contenente: _____ ml

1 Siringa contenente: _____ ml

1 Capsula Petri misura
 35 mm 70 mm 100 mm contenente: _____ ml

CONSERVARE A TEMPERATURA AMBIENTE

Grafico N. 1

ARTICOLAZIONI TRATTATE CON PRP: 60 PAZIENTI

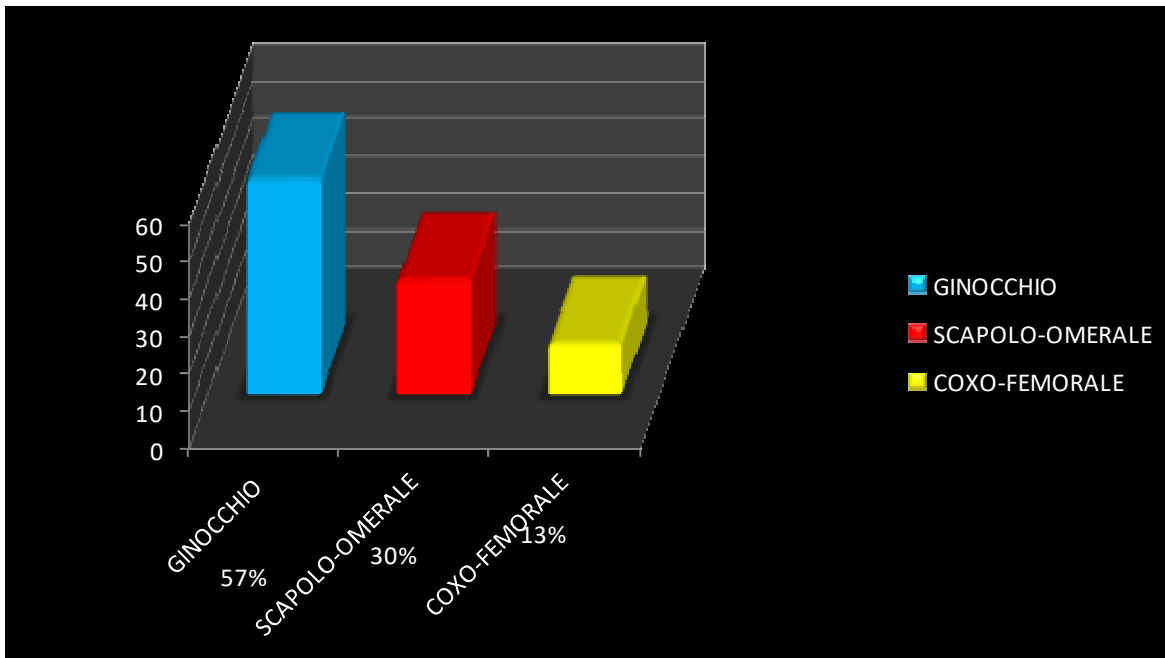


Grafico N. 2

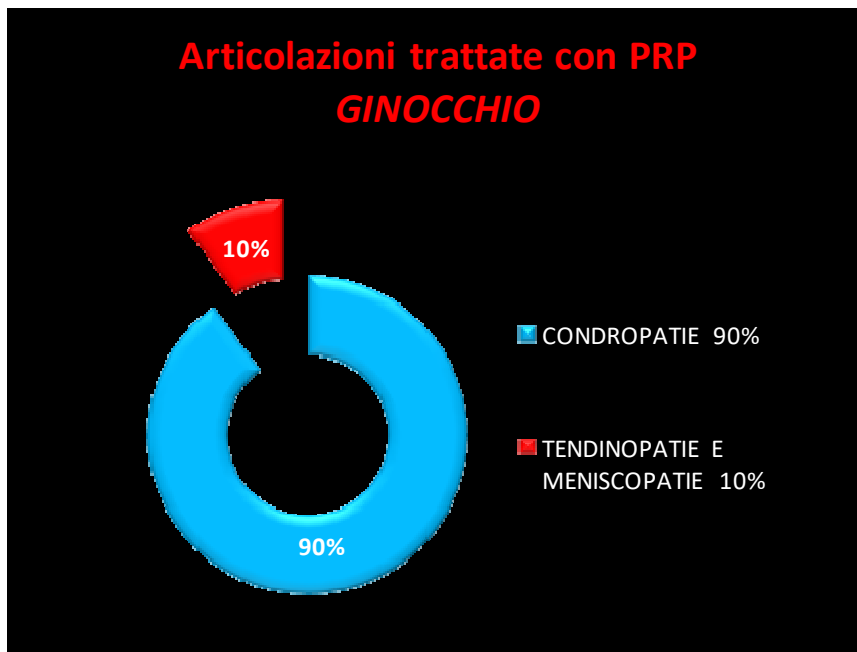


Grafico N.3

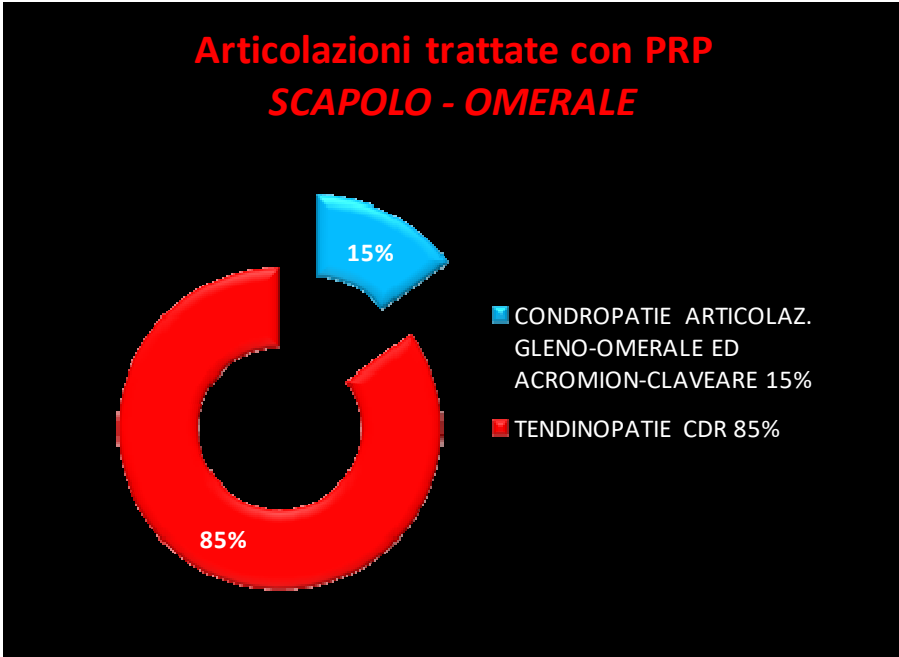


Grafico N.4

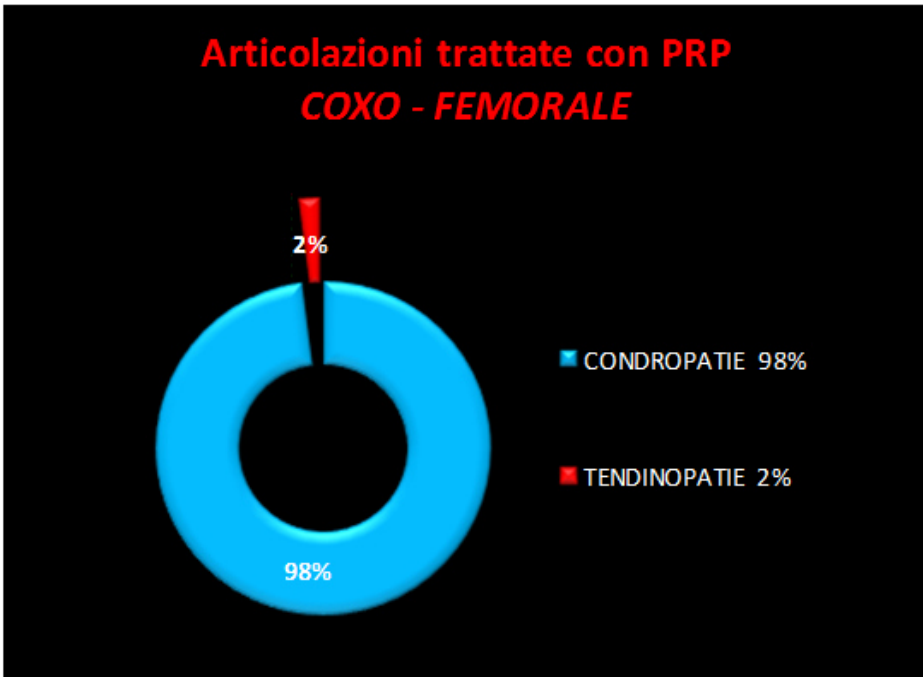
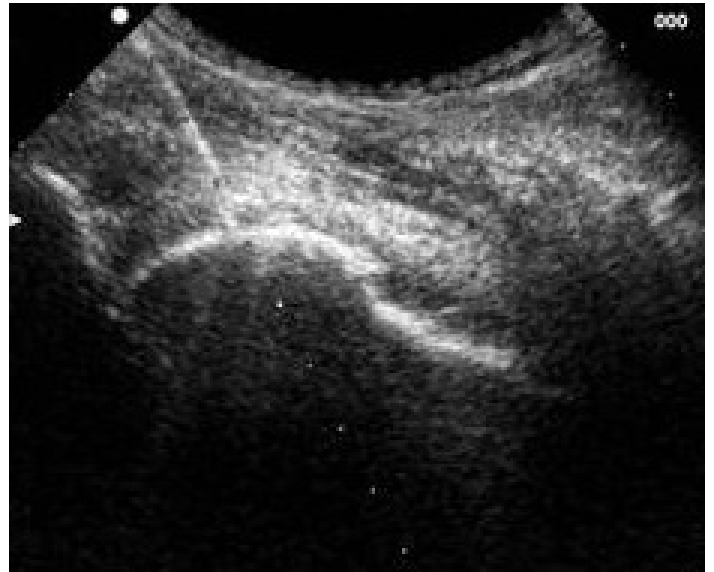


Foto N.3



Foto N.4



Infiltrazione anca ecoguidata (3-4)

Foto N.5

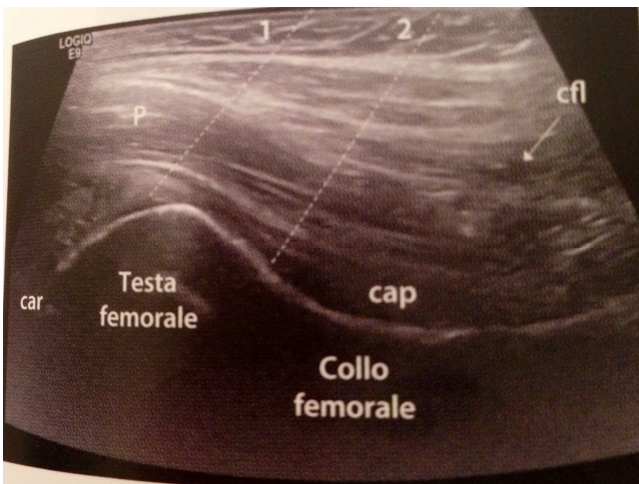
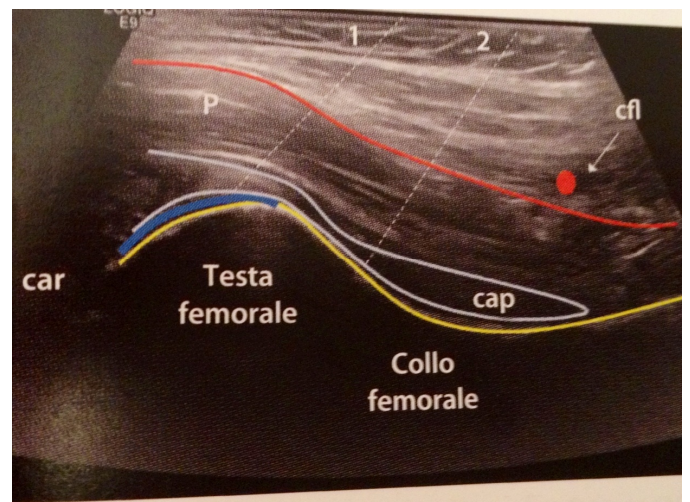


Foto N.6



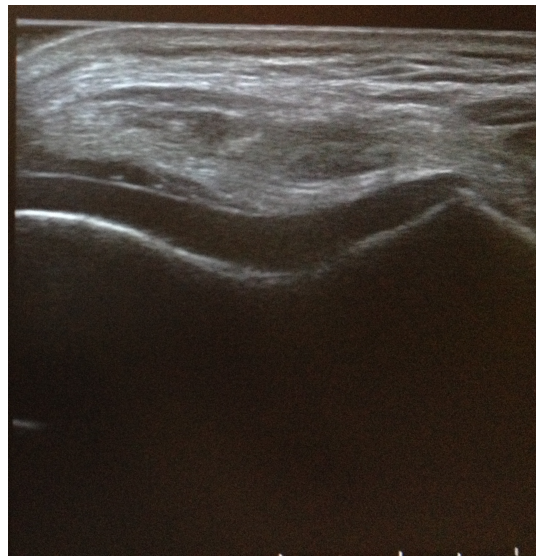
Ecografia sul piano longitudinale: immagine di riferimento.

Bersaglio 1: testa femorale; bersaglio 2: collo femorale; cap: capsula articolare;
car: cartilagine della testa femorale; cfl: peduncolo vascolare circonflesso femorale laterale;
P: muscolo ileopsoas.

Foto N.7



Foto N.8



Ecografia cartilagine articolare del ginocchio (8-9)

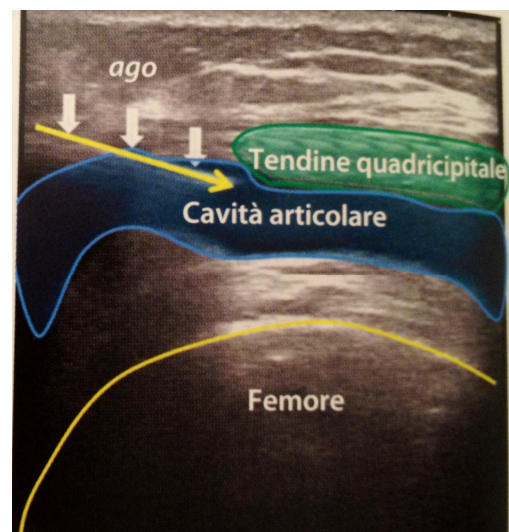
Foto N.9



Foto N.10



Foto N.11



Posizionamento dell'ago in cavità articolare (9-10)

Fig. 12



Fig. 13



Fig. 14

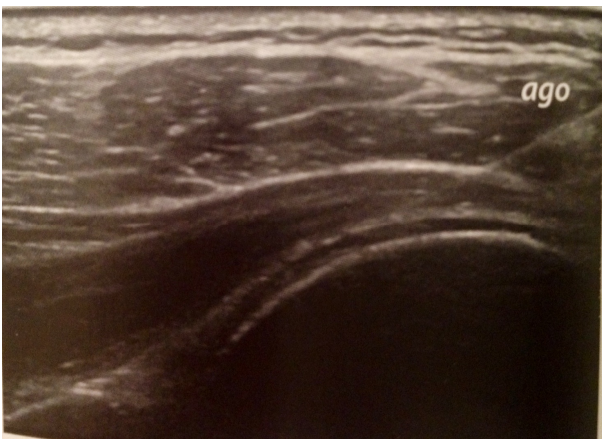
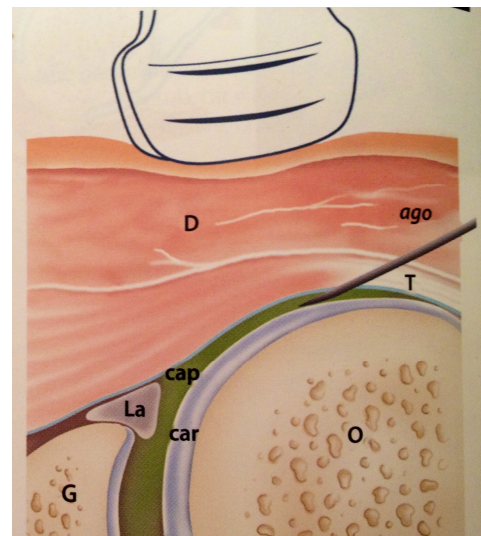


Fig.15



Posizionamento dell'ago in seno all'articolazione (Fig. 14 e 15):

cap: capsula, car: cartilagine (bersaglio); D: muscolo deltoide, G: gleno scapolare;
La: labbro posteriore; O: omero; T: tendine sottospinato.

PATOLOGIA DEL GINOCCHIO

Grafico N.5_PRIMA DELL'INIZIO DEL TRATTAMENTO (*TEMPO T0*)

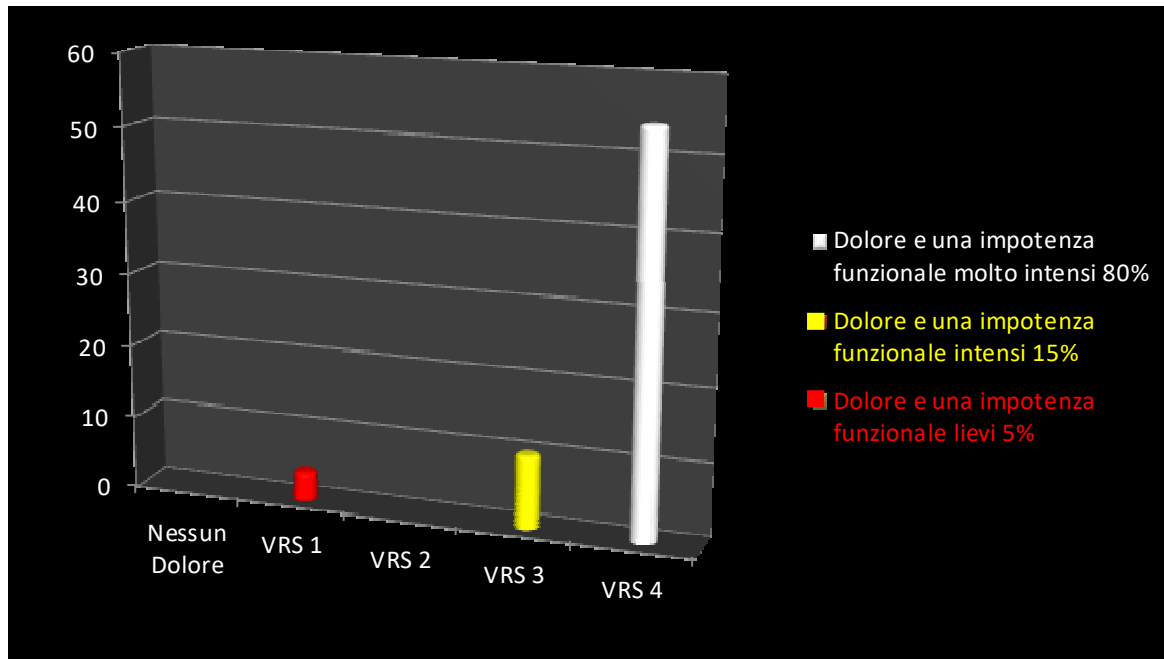


Grafico N.6 ALLA FINE DEL CICLO INFILTRATIVO (*TEMPO T1*)

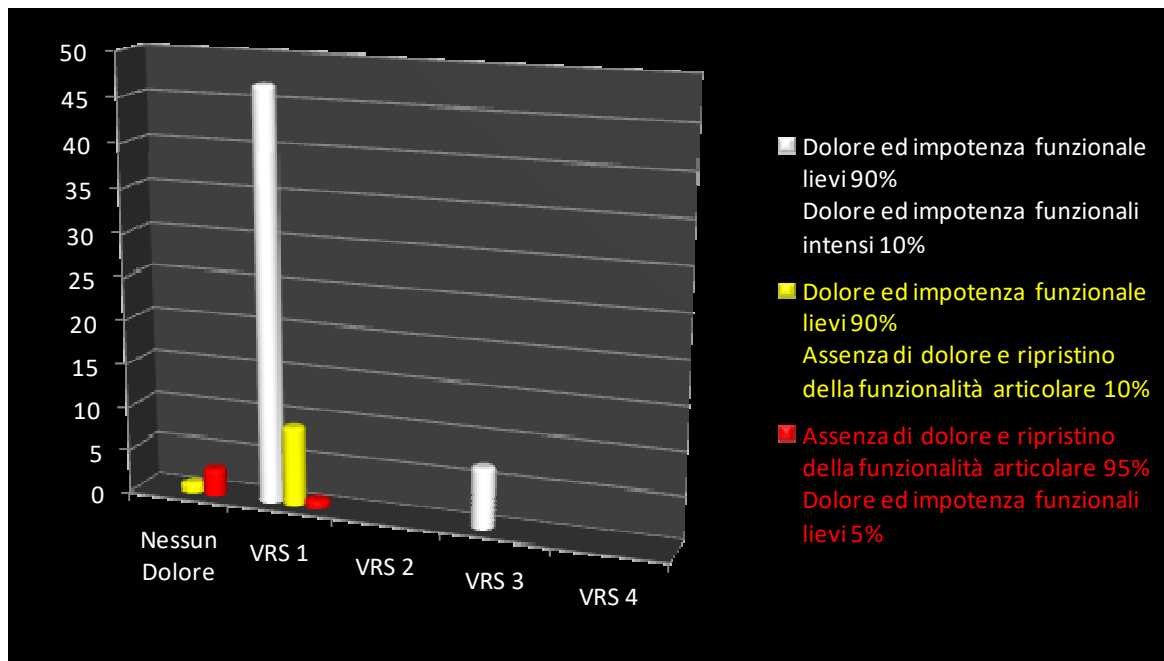


Grafico N.7 DOPO UN MESE DALLA FINE DEL CICLO INFILTRATIVO (TEMPO T2)

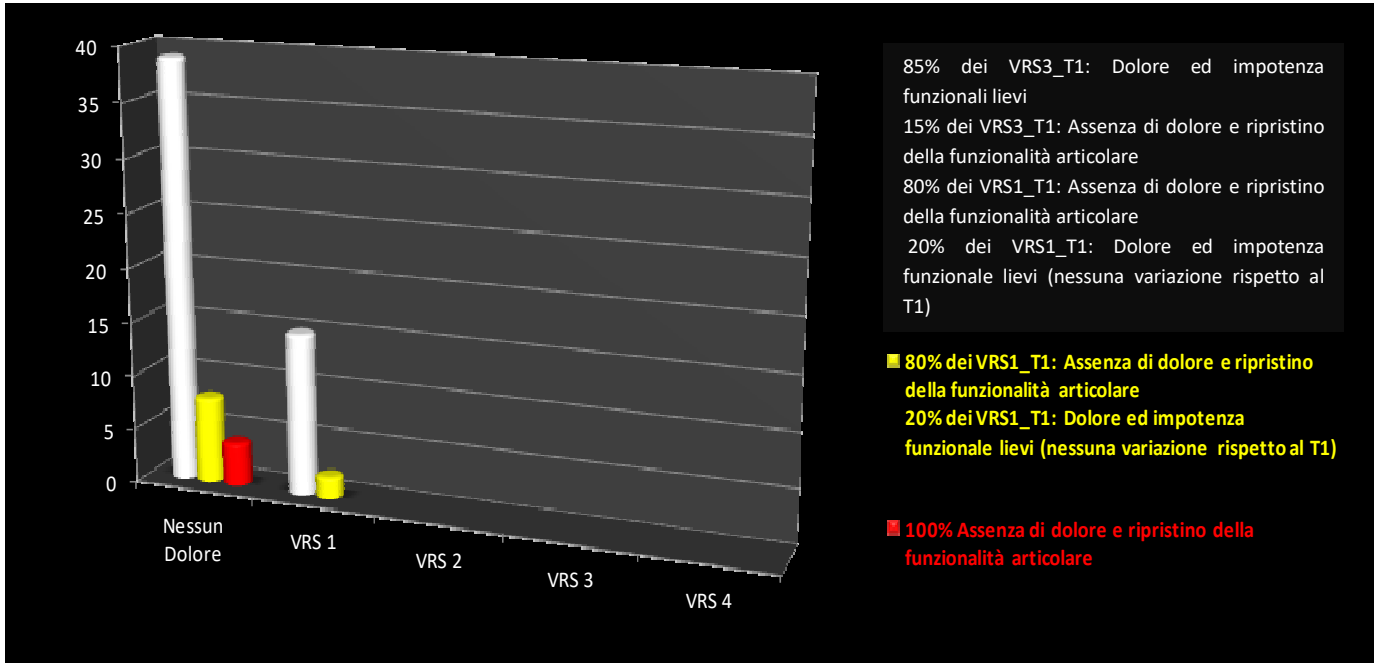


Grafico N.8

PATOLOGIA DEL GNOCCHIO

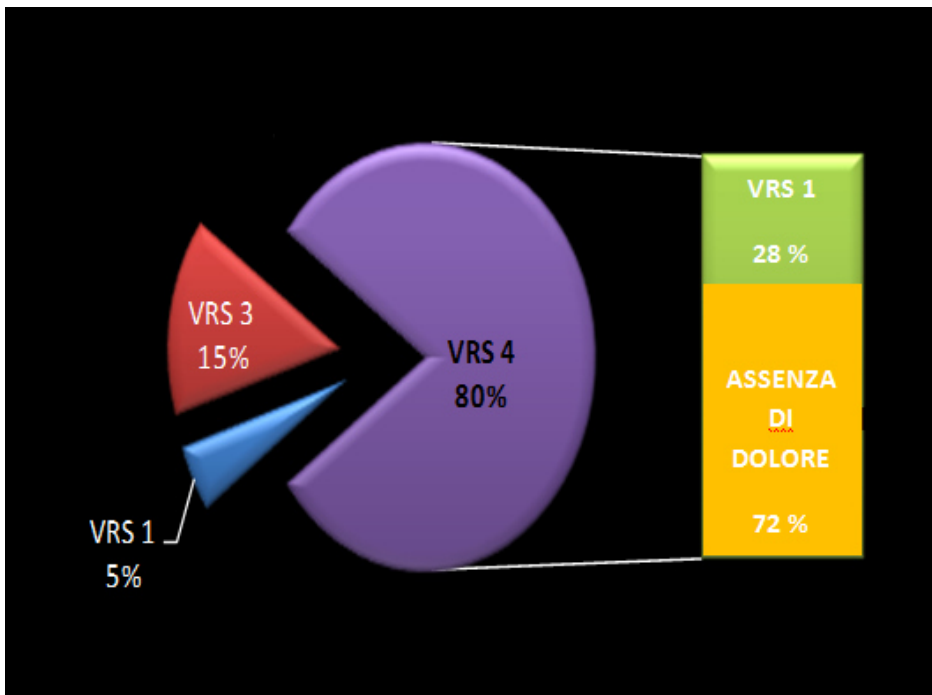
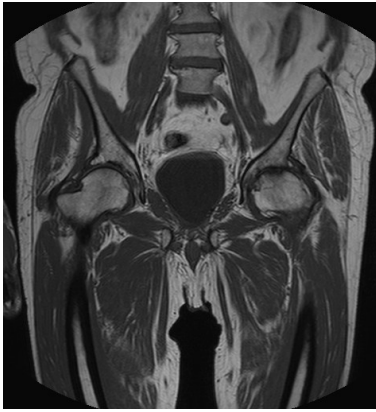
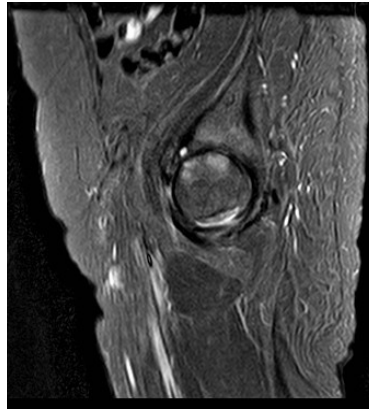


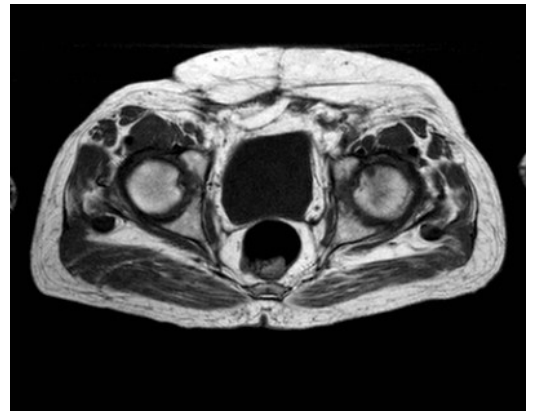
Figura N.16



a) COR T1 TSE

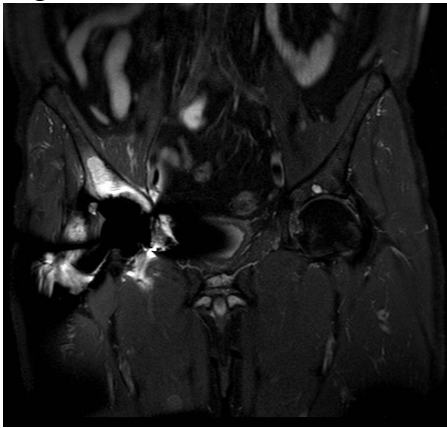


b) SAG DP FATSAT

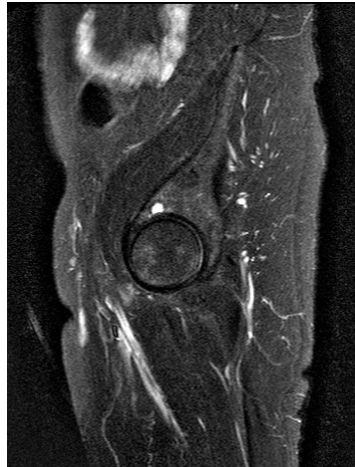


c) AX T1

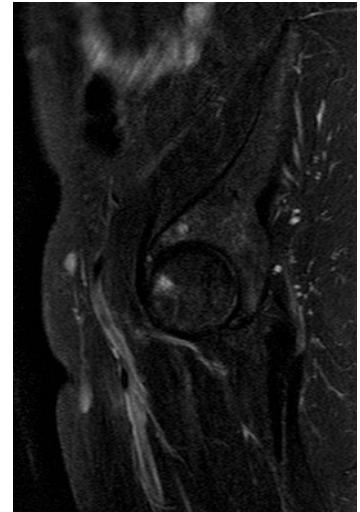
Figura N.17



a) AX DP FATSAT



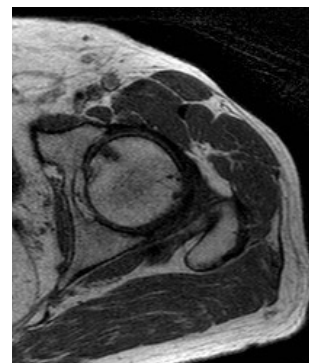
b) SAG DP FATSAT



c) SAG DP FATSAT

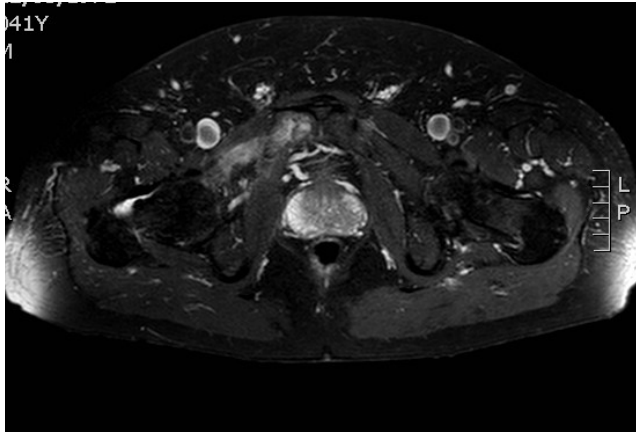


d) AX DP



e) Dettaglio

Figura N.18

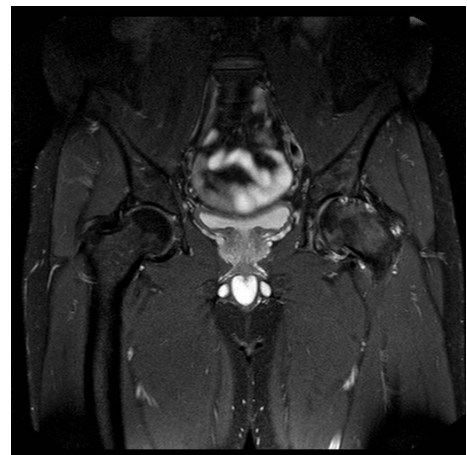


AX m FFE

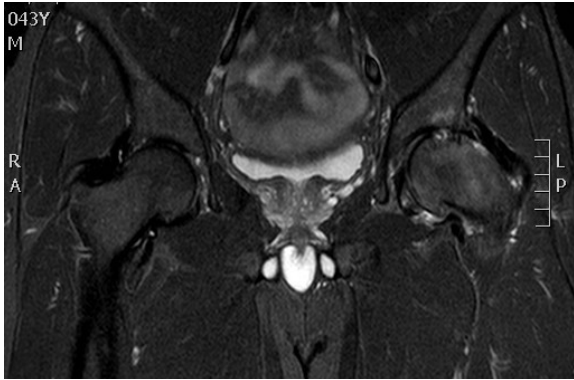
Figura N.19



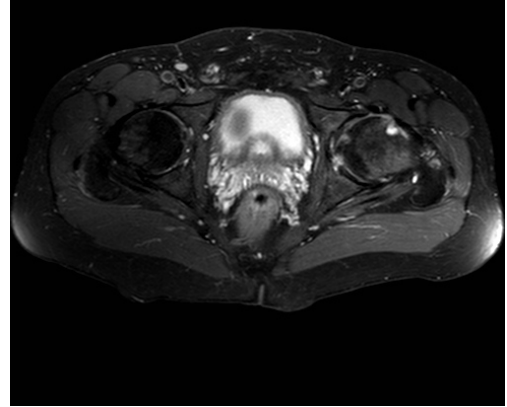
AX T1 TSE



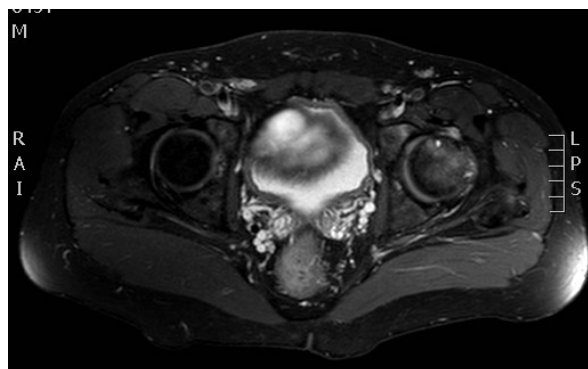
a) COR T1



d) COR DP FAT SAT



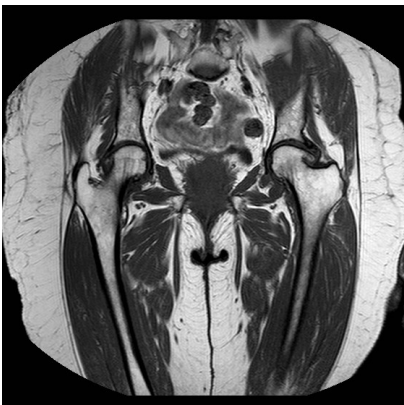
b) COR DP FAT SAT



e) COR DP FAT SAT

c) AX DP FAT SAT

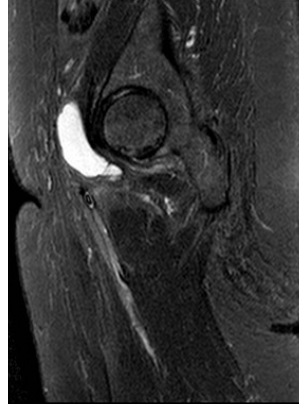
Figura N. 21



a) COR T1

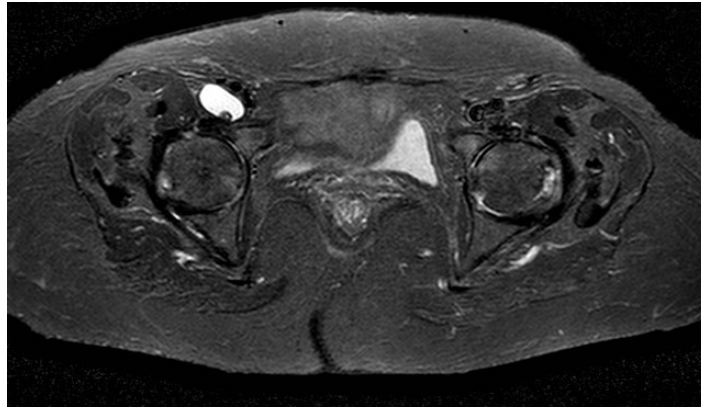


b) COR DP FAT SAT



c) COR DP FAT SAT

d) SAG DP FAT SAT

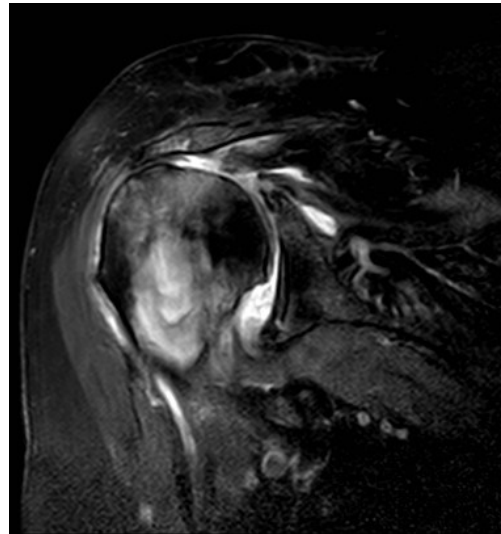


e) AX DP FAT SAT

Figura N.22



a) AX T2 SPAIR



b) COR T2 SPAIR



c) PDW TSE CLEAR

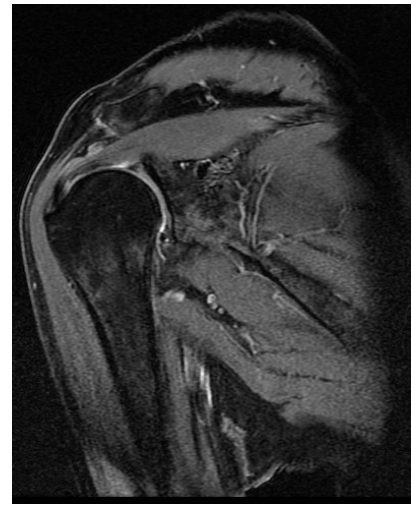


d) COR TSE CLEAR

Figura N.23

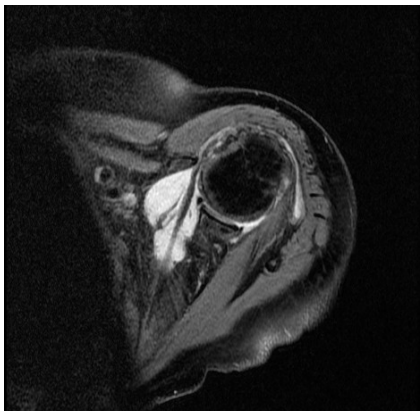


a) COR DP

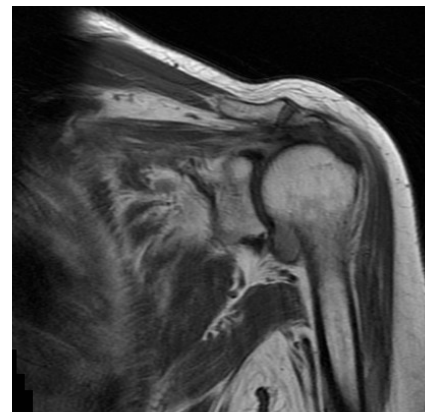


b) COR DP FAT -SAT

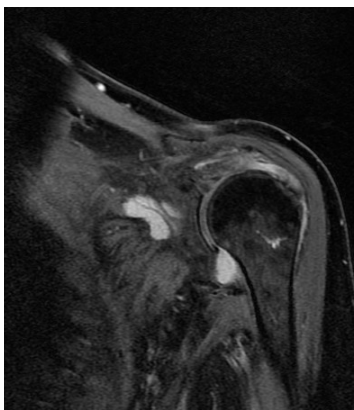
Figura 24



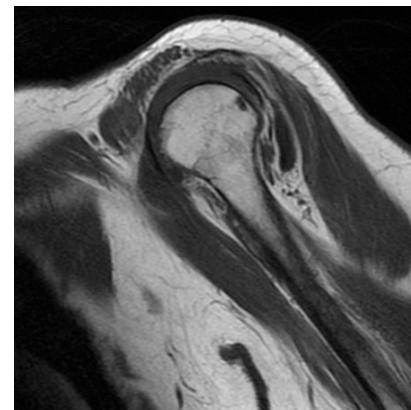
a) AX DP FAT SAT



b) COR DP



c) COR DP FAT SAT

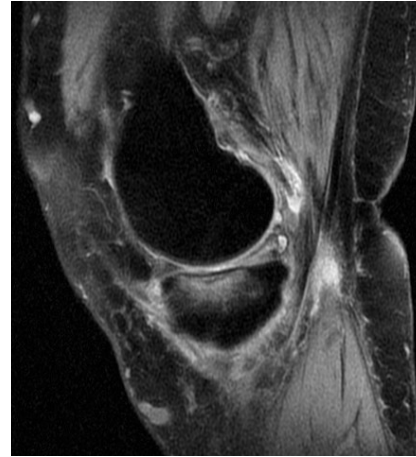


d) SAG T1

Figura N.25



a) SAG DP FSE



b) SAG DP FAT-SAT



c) COR T2* FGRE

Figura N. 26



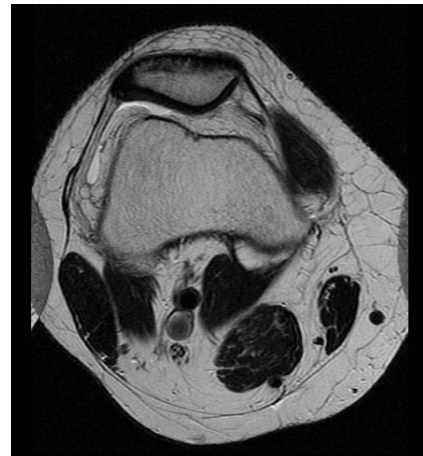
COR T2* FGRE

Figura N. 27



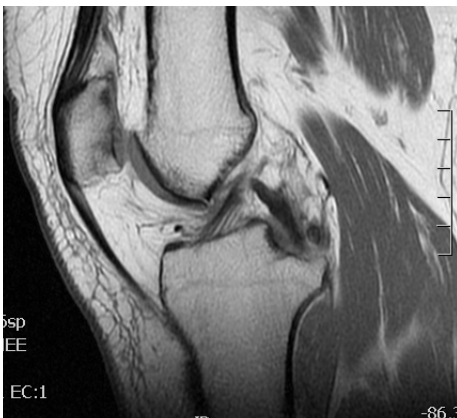
SAG DP FSE

Figura N. 28

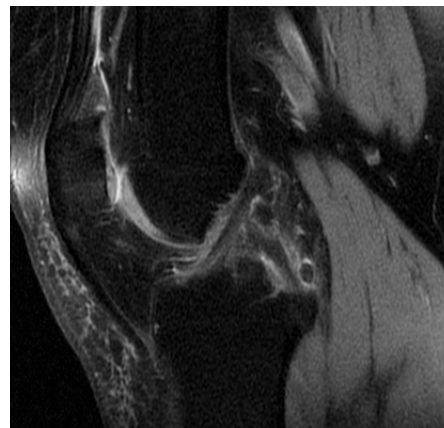


AX FSE T2

Figura N.29

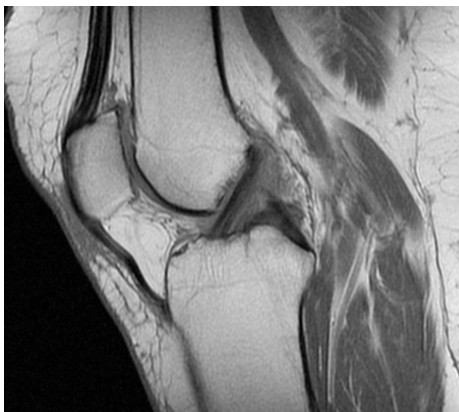


a) SAG SE T1

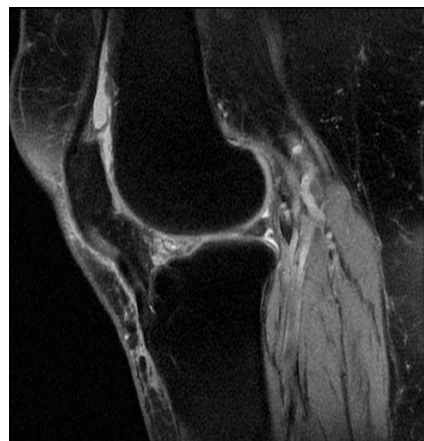


b) SAG STIR T2

Figura N. 30



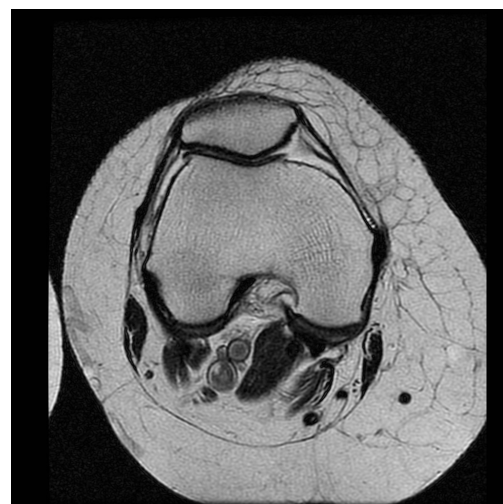
a) SAG DP FSE



c) SAG DP FAT SAT



b) COR T2* FGRE



d) AX FSE

BIBLIOGRAFIA

1. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, et al.: Autologous fibrin matrices: a potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities. *J Biomed Mater Res A*. 2006 May;77(2):285-93.
2. Grimaud E, Heymann D, Redini F.:Recent advances in TGF-beta effects on chondrocyte metabolism. Potential therapeutic roles of TGF-beta in cartilage disorders. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002 Jun;13(3):241-57.
3. Katsura T, Tohyama H, Kondo E, et al. Effects of administration of transforming growth factor (TGF)-beta1 and anti-TGF-beta1 antibody on the mechanical properties of the stressshielded patellar tendon. *J Biomech*. 2006;39(14):2566-72.
4. Dutta-Roy AK, Gordon MJ, Kelly C, Hunter K, et al. Inhibitory effect of Ginkgo biloba extract on human platelet aggregation. *Platelets*. 1999;10(5):298-305.
5. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Schummerth S, Butler E, Cerra F: Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg. Gynecol. Obstet*. 1990, 170:56–60.
6. Misso S., D'Onofrio M., Paesano L., et al. Our experience in the treatment of refractory ulcers with platelet gel. *Blood Transfus*. 2006; 4: 196-205.
7. Byrne DJ, Hardy J, Wood RA. et al. Effect of fibrin glues on the medical properties for healing wounds. *Br J Surg*. 1991; 78: 841-3.
8. Holloway GA, Steed DL, De Marco MJ, et al. A randomized, controlled, multicenter, dose response trial of activated platelet supernatant, topical CT-102 in chronic, nonhealing, diabetic wounds. *Wounds* 1993; 5: 198-206.
9. Ross R. Platelet-derived growth factor. *Ann. Rev. Med*. 1987; 38: 71-9.
10. Uhl E, Barker JH, Bondar I, et al. Basic fibroblast growth factor accelerates wound healing in chronically ischaemic tissue. *Br J. Surg*. 1993; 80: 977-80.
11. Bhora FY, Dunkin BJ, Batzri S, et al. Effect of growth factors on cell proliferation and epithelialization in human skin. *J. Surg. Res*. 1995; 59: 236-44.
12. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, et al: Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J. Sports Med*. 2007 Feb;35(2):245-51.
13. Sanchez A, Sheridan P, Kupp L: Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Int. J. Oral Maxillo-fac Implants*. 2003 Jan-Feb;18(1):93-103.
14. Martino F., Villani P.C.: Artrosi: quale imaging?. *Rad. Med*. 107. 2004 (Suppl. 3 al N.5-6): 1-9.

15. Barile A.: La risonanza magnetica della patologia cartilaginea e sinoviale del ginocchio. Gruppo Tipografico Ed. L'Aquila 2001.
16. Freedman B.R., Bade N.D., Riggin C.N.: The (dys)functional extracellular matrix. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr 27. S0167-4889(15)00134-2.
17. Stanish W.D., Curwin S., Rubinovich M.: Tendinitis: the analysis and treatment for running. *Clin Sports Med*. 1985;4:593-609.
18. Richards P.J., Braid J.C., Carmont M.R., et al.: Achilles tendon ossification: pathology, imaging and aetiology. *Disabil. Rehabil.* 2008;30(20-22):1651-65. Review.
19. Richards C.T., Sawicki G.S.: Elastic recoil can either amplify or attenuate muscle-tendon power, depending on inertial vs. fluid dynamic loading. *J. Theor Biol.* 2012 Nov 21;313:68-78.
20. Herrmann S.J., Izadpanah K., Südkamp N.P. et al: Tears of the rotator cuff. Causes--diagnosis--treatment. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2014;81(4):256-66.
21. Rizzo C., Vetro R., Angelo Vetro³, Mantia R. Mazzola G. et al.: The role of platelet gel in osteoarticular injuries of young and old patients. *al. Immunity & Ageing* 2014, 11:21.
22. Costa M.A., Wu C., Pham B.V., et al. ; Tissue engineering of flexor tendons: optimization of tenocyte proliferation using growth factor supplementation. *Tissue Eng.* 2006 Jul;12(7):1937-43.
23. Schmidt M.B., Chen E.H., Lynch S.E.: A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 May;14(5):403-12.
24. Mishra A., Pavelko T.: Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sport Med*. 2006;34(11):1774-78.
25. Renn T., . Kao Y.H. et al: Anti-inflammatory effects of platelet biomaterials in a macrophage cellular model. Article first published online: 20 APR 2015.
26. Torrero J.I., Aroles F., Ferrer D.: Treatment of knee chondropathy with platelet rich plasma. Preliminary results at 6 months of follow-up with only one injection. *J Biol. Regul. Homeost Agents*. 2012 Apr-Jun;26(2 Suppl 1):71S-78S.
27. Anitua E., Andia I. et al.: Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004 Jan;91(1):4-15.
28. Aspenberg P., Virchenko O.: Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Orthop Scand*. 2004 Feb;75(1):93-9.

29. Peerbooms J.C., Sluimer J, et al.: Platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am J. Sports Med.* 2010, 38:255–262
30. Stammers A.H., Trowbridge C.C.J., Marko M., et al.: Autologous platelet gel: fad or savoir? Do we really know? *Extra Corpor Technol.* 2009 Dec;41(4):P25-30.
31. Siclari A., Mascaro G., Gentili C.: Cartilage repair in the knee with subchondral drilling augmented with a platelet-rich plasma-immersed polymer-based implant. *Knee Surg Sports Traumatol. Arthrosc.* 2014 Jun;22(6):1225-34.
32. Weinreb J. H., Sheth C., Apostolakos J.:Tendon structure, disease, and imaging. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014 May 8;4(1):66-73. E Collection 2014.
33. Guerini H., Drapè J.L., Bellelli A.: *Infiltrazioni ecoguidate nelle patologie muscoloscheletriche.* Ed. italiana, Edra 2013.
34. Miller L. E., Parrish W.R, Roides B.and Bhattacharyya S: efficacy of platelet-rich plasma injections for symptomatic tendinopathy: systematic review and metaanalysis of randomised injection-controlled trials.*BMJ Open Sport Exerc Med.* 2017; 3(1): published online 2017 Nov.
35. Longxiang S., Yuan T., , Chen S., Xiel X. and Zhang C: The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* (2017) 12:16.
36. Montañez-Heredia E., Irizar S., Huertas P. J., Otero E., Marta del Valle,² Isidro Prat,³ Macarena S. Díaz-Gallardo,³ Macarena Perán,^{4,5} Juan A. Marchal,^{5,6,7} and María del Carmen Hernandez-Lamas³: Intra-Articular Injections of Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid in the Treatment of Osteoarthritic Knee Pain: A Randomized Clinical Trial in the Context of the Spanish National Health Care System. *Internal Journal of Molecular Sciences.* 2016 July; 17(7): 1064.