

ReaLiMe

Real Life Medicine

ESPERIENZE CLINICHE A CONFRONTO

109° CONGRESSO S.P.L.L.O.T. - Genova, 27-29 Settembre 2012

Tendinopatie: approcci terapeutici a confronto

- Aspetti fisiopatologici delle Tendinopatie - R. Leo (Milano)
- Dalla fisiopatologia all'approccio terapeutico - D. Tiso (Bologna)
- L'impiego di L-Arginina AKG dopo riparazione artroscopica della cuffia dei rotatori - S. Gumina (Roma)
- Onde d'urto ed L-Arginina AKG nelle tendinopatie inserzionali dell'Achilleo - B. Moretti, A. Notarnicola (Bari)
- Trattamento combinato delle tendinopatie calcifiche di spalla - M. Scarselli (Firenze)
- Proloterapia: un trattamento infiltrativo rigenerativo - A. Piccozzi (Trieste)

In una sede splendida e inusuale, la nave Suprema ancorata nel porto di Genova, si è tenuto lo scorso settembre il 109° Congresso S.P.L.L.O.T. (Società Piemontese, Ligure e Lombarda di Ortopedia e Traumatologia), evento che ha riscosso «un importante successo», come ricorda il presidente della Società Federico Grassi. Tra gli appuntamenti che hanno contrassegnato l'evento, il simposio organizzato da Agave Farmaceutici sul tema delle tendinopatie ha visto la partecipazione di sei esperti, provenienti da realtà cliniche diverse, dal nord al sud della penisola.

Clinici e ricercatori, hanno condiviso le proprie esperienze e i propri studi scientifici, da cui emerge l'attualità di un argomento che solo una ventina d'anni fa non sembrava riservare particolari sviluppi.

«Oggi invece - ricorda Stefano Gumina, che con Roberto Leo ha moderato l'incontro genovese - la tendinopatia si presta a diverse interpretazioni, è fonte di studi e oggetto di simposi, vi sono riviste scientifiche completamente dedicate».

Una delle ragioni sta nel fatto che questa patologia è fortemente correlata allo stile di vita delle persone. Gli anziani chiedono ai propri tendini prestazioni comple-

tamente diverse rispetto a pochi decenni fa; i giovani invece, con la sempre più estesa abitudine degli allenamenti in palestra, si trovano talvolta a fronteggiare problematiche che un tempo si riscontravano soltanto in chi svolgeva lavori usuranti.

Gli stili di vita possono dunque influenzare le tendinopatie. «Oggi sappiamo - spiega Gumina - che dieta sregolata, obesità, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa possono alterare il microcircolo periferico, creando i presupposti per uno scarso apporto vascolare ai tendini».

Per fortuna le conoscenze scientifiche acquisite in questi ultimi anni hanno migliorato l'approccio alla terapia delle patologie tendinee. A partire da una più precisa comprensione della fisiologia, oggi sappiamo quali sostanze intervengono nella guarigione.

L'utilizzo degli integratori si propone come valido supporto ai processi biologici di guarigione tissutale. È questo l'elemento comune delle relazioni presentate all'evento genovese, da cui emerge con forza la validità scientifica di questo approccio al trattamento delle tendinopatie.

Andrea Licenziato
Direttore responsabile

RLM

Real Life Medicine



Roberto Leo
Istituto Ortopedico Gaetano Pini - Milano

GLI ASPETTI FISIOPATOLOGICI DELLE TENDINOPATIE

Per anni noi chirurghi ci siamo accontentati di riparare fisicamente i tendini rotti e questo è ovviamente la base del nostro gesto. Tuttavia, a monte di queste rotture ci sono delle malattie e si è visto che esiste un ampio margine per prevenire queste degenerazioni e diverse modalità che si sono affinate nel tempo. Non possiamo però parlare di tendinopatie senza fare un minimo riferimento alla struttura e la microstruttura dei tendini, perché il trattamento delle patologie deve fondarsi su una precisa conoscenza anatomica e fisiologica.

Nei tendini, occorre prendere in considerazione che vi è una parte cellulare, costituita da tenociti e tenoblasti, cellule organizzate in fasci particolarmente ordinati, con una precisa microstruttura e una vera e propria gerarchica. C'è poi una parte extracellulare che è composta, fra l'altro, da proteoglicani, che hanno proprietà viscoelastiche, trasmettendo le forze meccaniche generate dai muscoli. Altre due componenti della porzione extracellulare sono l'elastina, che mitiga gli stress meccanici violenti al corpo tendineo e alla giunzione tendine-osso e la fibronectina, che conferisce resistenza fisica al tendine.

La struttura del tendine vista in tre dimensioni è affascinante, con il tropocollagene che risale in fasci primari, secondari e terziari (fig. 1). In particolare, occorre prestare attenzione all'endotenonio, lo strato interno che facilita lo scorrimento reciproco tra le fibre e che fornisce la possibilità al sangue di penetrare all'interno del tendine; abbiamo poi l'epitenonio, lo strato superiore e all'esterno il peritenonio, che avvolge l'intera struttura fisica del tendine.

L'apporto ematico è essenziale per una normale funzionalità del tendine e per mantenerlo vivo¹ (fig. 2),

come peraltro è vivo l'osso su cui il tendine si inserisce. È grazie a questo apporto ematico che il tendine è capace di autoripararsi ed è nostro compito capire come facilitare queste capacità autoriparatorie.

La vascolarizzazione del tendine può essere però talvolta compromessa e resa particolarmente difficile soprattutto a livello della entesi, una zona molto peculiare in cui il tendine si inserisce fisicamente sull'osso con una graduale trasformazione fisica delle fibre. Trazioni, compressioni, torsioni... il tendine è normalmente sottoposto a forti sollecitazioni meccaniche che possono comprometterne la vascolarizzazione; inoltre, purtroppo, il processo di invecchiamento è un altro fattore su cui non è possibile agire. Esso tende a peggiorare gradatamente l'afflusso ematico e quindi la tendinopatia.

Clinicamente si parla di tendinopatia quando sono presenti dolore, gonfiore, limitazione funzionale; a livello

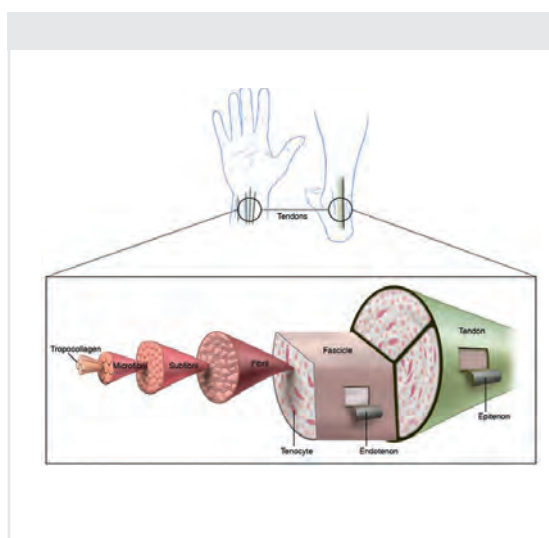


Fig. 1: Struttura tridimensionale del tendine

microscopico possiamo vedere una perdita della normale architettura dei fasci tendinei ed è qui che effettivamente nasce il vero e proprio danno tendineo.

Un effetto positivo è svolto da un esercizio fisico regolare e moderato², che aumenta il ricambio del collagene, aumenta il diametro delle micro fibrille e, rendendo più resistente il tendine (così come peraltro l'osso), migliora le sue potenzialità tensoelastiche e addirittura, secondo alcuni studi in vivo, si è visto che si associa a una tendenza alla riduzione della infiammazione, laddove il tendine dovesse essere leggermente infiammato.

ta la sintesi delle matrici extracellulari, riduce il danno prodotto dai radicali liberi e migliora addirittura le proprietà meccaniche (fig. 3). L'equilibrio emodinamico ha un ruolo importante nella terapia delle tendinopatie, per arrivare alla restituito ad integrum. Se un tendine è fisicamente danneggiato non basta limitare i danni dell'infiammazione, ma è necessario fermare questo processo a cascata che potrebbe altrimenti condurre fino alla rottura, elemento finale e, nel contempo, drammatico. Ed ecco quindi come dallo studio della fisiopatologia possiamo porre le basi per intra-

VASCOLARIZZAZIONE TENDINEA

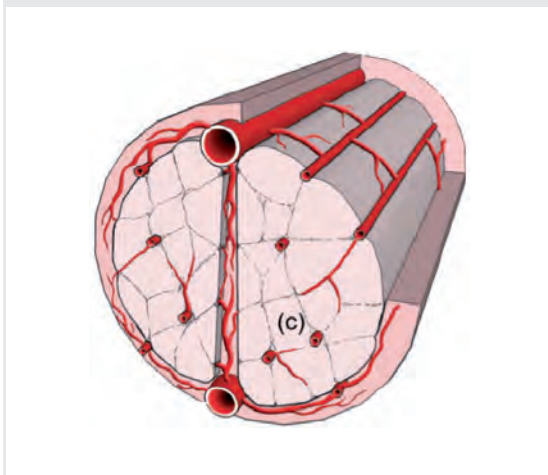


Fig. 2: L'apporto ematico è essenziale per la normale funzione dei tenociti e per le capacità auto-riparative proprie del tendine

Al contrario, l'esercizio fisico intenso, con i sovraccarichi e i microtraumi ripetuti che comporta, conduce a una riduzione dell'apporto ematico. In tale situazione si può generare una condizione di anossia o sub-anossia, in cui proliferano i radicali liberi che, come ben sappiamo, sono dannosi per le cellule. Questa situazione di anossia richiama sostanze come le citochine pro-infiammatorie, come le COX-2 e le prostaglandine, che favoriscono l'infiammazione, che a sua volta produce un danno cellulare ed extracellulare, destrutturando il tendine. L'infiammazione parte dalle microfibrille; la sua insorgenza è fondamentale per evitare che il danno si aggravi.

In questo contesto, possiamo aprire una finestra su un possibile razionale terapeutico parlando dell'ossido nitrico che, come dimostrato in numerosi studi, stimola la vasodilatazione e la perfusione locale, amen-

RUOLO DELL'OSSIDO NITRICO

- Stimola la vasodilatazione e la perfusione locale
- Aumenta la sintesi della matrice extracellulare
- Migliora le proprietà meccaniche dei tendini danneggiati
- Riduce il danno da radicali liberi

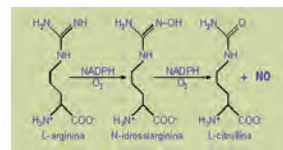


Fig. 3: Ruolo dell'Ossido Nitrico nella guarigione delle tendinopatie

prendere un percorso terapeutico basato sull'approccio scientifico.

BIBLIOGRAFIA

1. Gustav Andersson, Sture Forsgren, Alexander Scott, et al. - Tenocyte hypercellularity and vascular proliferation in a rabbit model of tendinopathy: contralateral effects suggest the involvement of central neuronal mechanism (Br J Sports Med published online July 6, 2010).
2. Ewa M. Roos, Mikael Engström, Annika Lagerquist, Bengt Söderberg - Clinical improvement after 6 weeks of eccentric exercise in patients with mid-portion Achilles tendinopathy - a randomized trial with 1-year follow-up (Article first published online: 5 MAR 2004 DOI: 10.1111/j.1600-0838.2004.378.x).



Domenico Tiso
Medico dello Sport, Bologna

DALLA FISIOPATOLOGIA ALL'APPROCCIO TERAPEUTICO

Nell'affrontare il tema della prevenzione e della terapia delle tendinopatie, una premessa è d'obbligo: dobbiamo ricordare che il tendine è un tessuto a lento metabolismo, che non risponde velocemente agli insulti, così come potrebbe una fibra muscolare, e ha più difficoltà a recuperare. Oggi sappiamo che il tendine è vascolarizzato, ma fino a pochi decenni fa si pensava che il tendine, come la cartilagine, fosse un tessuto avascolare e ancora oggi lo si considera poco degno di attenzione dal punto di vista *microcircolatorio*. Così non è, anzi la perfusione ematica diventa ancor più importante in un tessuto a basso metabolismo e meno vascolarizzato del muscolo contiguo.

La ridotta perfusione del tendine determina –come risul-

tato immediato– un minor afflusso distrettuale di sangue, una diminuzione dell'apporto di ossigeno e di nutrienti che si riflette negativamente sul trofismo del tessuto. In caso di tendine patologico, tutto ciò ostacola i processi riparativi, conduce verso la cronicizzazione, la degenerazione lenta e inesorabile della matrice extracellulare che, nei casi estremi, può portare alla rottura del tendine.

È necessario, tuttavia, fare una distinzione tra *perfusione* e *neoangiogenesi* (fig. 1). La perfusione rappresenta il flusso di sangue in un tessuto, nell'unità di tempo; la neoangiogenesi è la formazione di nuovi vasi che produce un aumento patologico del letto vascolare responsabile di un *indebolimento* della struttura tendinea. A questa produzione eccessiva di neo-vasi partecipa atti-

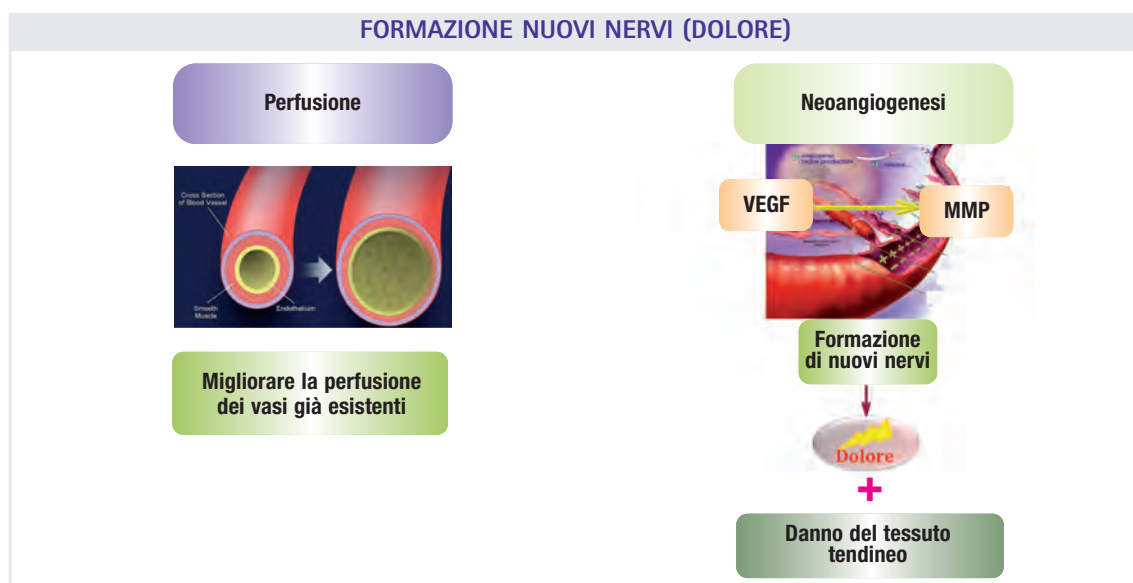


Fig. 1: Lo stimolo per la formazione dei nuovi vasi è dato da diversi fattori tra cui, il cui più importante, il vascular endothelial growth factor (VEGF). Ma il VEGF stimola anche la produzione di metalloproteasi, enzimi deputati alla degradazione delle matrici, con conseguente insorgenza del danno tissutale. Allo stesso tempo la neoangiogenesi dà origine alla formazione di nuovi nervi e questo inevitabilmente porta alla comparsa di dolore ulteriore a quello provocato già dall'infiammazione



Fig. 2: Il ciclo arginina-citrullina

vamente il *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) che stimola, in parallelo, la produzione di metalloproteasi (colpevoli della destrutturazione del tendine) e la formazione di neo-nervi responsabili dell'iperalgia.

Nel processo a cascata che dall'*overuse* conduce al danno tissutale (cellulare e della matrice) ci sono due direttrici importanti: una che porta all'ipossia, all'ipertermia e all'aumento dei radicali liberi, l'altra che conduce a una ridotta capacità rigenerativa del tessuto danneggiato. In entrambi i percorsi, la ridotta perfusione gioca un ruolo di primo piano e, pertanto, va contrastata prima di tutto. Per quanto riguarda la perfusione, un ruolo importante è giocato dall'esercizio fisico, che ha un'azione positiva se è moderato, mentre quando è intenso e prolungato produce radicali liberi, che riducono la disponibilità di ossido nitrico (NO). La diminuita disponibilità di NO può provocare una ridotta perfusione locale che innesca uno stato di sofferenza del tessuto e un aumentato rischio di danno tendineo. In condizioni fisiologiche l'ossido nitrico è prodotto soprattutto a livello dell'endotelio vascolare, ladove serve per attivare velocemente la perfusione distrettuale del tessuto.

La letteratura scientifica, negli ultimi anni, si è interessata sempre più spesso del ruolo dell'ossido nitrico in caso di tendinopatie e molti studi recenti mostrano come l'NO sia in grado di aumentare la velocità di rigenerazione del tendine patologico. L'unico vero precursore dell'ossido nitrico è l'arginina, che lo produce per opera dell'ossido-nitrico-sintetasi endoteliale (eNOS) attraverso il ciclo arginina-citrullina (fig. 2). Tuttavia, dire arginina non basta; la letteratura internazionale documenta che è la l-arginina alfa-chetoglutarato (AAKG) a esercitare l'attività specifica di precursore dell'ossido

nitrico. Inoltre, se alla l-arginina alfa-chetoglutarato – precursore del NO – associamo un principio attivo che stimola l'enzima eNOS (ad esempio il vitrox®) abbiamo un aumento dell'attività perfontente.

In qualsiasi reazione chimica esistono due elementi critici: il precursore da cui si estrae l'attivo finale e il catalizzatore che ne agevola l'estrazione. Noi possiamo agire su entrambi. Nel nostro caso, il vitrox esalta l'attività del catalizzatore eNOS e migliora l'estrazione di NO dalla l-arginina alfa-chetoglutarato.

Una volta migliorata la perfusione, ogni principio attivo può giungere al tessuto, veicolato dal flusso ematico. Il metilsulfonilmetano per migliorare la permeabilità delle membrane cellulari, la bromelina per prevenire e ridurre flogosi e edema, il collagene idrolizzato di tipo I – con forte trofismo tendineo – che serve a ricostruire quelle fibre che vengono perse fisiologicamente o in maggiore quantità in casi di *overuse*. Infine, la vitamina C che svolge due importanti funzioni nel tessuto tendineo: stimola la produzione di collagene e aumenta la disponibilità dell'ossido nitrico.

In conclusione, esistono tre fattori che intervengono nella genesi di una tendinopatia: la **ridotta perfusione**, su cui agisce la coppia l-arginina alfa-chetoglutarato/vitrox; la **flogosi** e l'**edema** su cui hanno un'azione specifica il metilsulfonilmetano e la bromelina; la **degenerazione** della matrice extracellulare che è contrastata dall'apporto di collagene di tipo I con forte trofismo per il tendine.

In definitiva, la possibilità di intervenire sulla fisiopatologia – a più livelli – agevola il raggiungimento degli obiettivi terapeutici e ne mantiene i risultati nel tempo.

BIBLIOGRAFIA

1. Maffulli N, Ajs A, Longo UG, Denaro V (2007). Chronic rupture of tendo Achillis. *Foot Ankle Clin.*;12(4):583-96.
2. Bokhari AR, Murrell GA (2012). The role of nitric oxide in tendon healing. *J Shoulder Elbow Surg.*;21(2):238-44.
3. Paoloni JA, Appleyard RC, Nelson J, Murrell GA (2005). Topical glyceryl trinitrate application in the treatment of chronic supraspinatus tendinopathy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Am J Sports Med.*;33(6):806-13.
4. Aiyegbusi AI, Olabiyi OO, Duru FI, Noronha CC, Okanlawon AO (2011). A comparative study of the effects of bromelain and fresh pineapple juice on the early phase of healing in acute crush achilles tendon injury. *J Med Food.*;14(4):348-52.



Stefano Gumina

Dip. di Scienze dell'apparato Locomotore
Università "Sapienza" - Roma

L'IMPIEGO DI L-ARGININA ALFA-CHETOGLUTARATO (AAKG) DOPO RIPARAZIONE ARTROSCOPICA DELLA CUFFIA DEI ROTATORI

La rottura della cuffia dei rotatori è un evento molto frequente, soprattutto in età adulto-senile. Studi autotopici indicano che, nell'ottava decade di vita, il 70-80% dei soggetti ha una rottura della cuffia che può essere asintomatica. Le cause della rottura si possono ricondurre a fattori intrinseci o estrinseci. Pochi decenni fa si riteneva che la causa principale della rottura della cuffia dei rotatori fosse una patologica ristrettezza dello spazio sottoacromiale; pertanto, durante il sollevamento dell'arto, i tendini della cuffia avrebbero sfregato contro il margine antero-inferiore dell'acromion. Lo sfregamento avrebbe condotto inizialmente a un processo infiammatorio cronico e a un assottigliamento dei tendini e, successivamente, alla rottura.

Personalmente credo più nei fattori intrinseci: due miei lavori, pubblicati sul *Journal of Shoulder and Elbow Surgery* nel 2012, dimostrano che il fumo di sigaretta e l'ipertensione predispongono alla rottura della cuffia dei rotatori e incidono anche sulle dimensioni della rottura. Il trattamento della rottura di cuffia può essere conservativo o chirurgico. La scelta dipende da molti fattori: età del paziente, le sue aspettative, le comorbidità e la qualità del tendine.

Generalmente il trattamento chirurgico dà buoni risultati sia in termini di recupero della mobilità che di gestione del dolore, ma le recidive delle rotture sono frequenti, soprattutto in caso di pazienti anziani, di tendini di cattiva qualità e di riabilitazione inadeguata.

Il ruolo degli integratori orali nella riparazione tendinea è motivo di discussione; tuttavia in letteratura non ci so-

no molti lavori a riguardo. Tra i vari supplementi orali, la l-arginina alfa-chetoglutarato è tra i più impiegati.

Un altro supplemento è la bromelina: pare abbia un ruolo nella proliferazione di tenociti e nella modulazione del dolore e dell'edema. Un ulteriore principio attivo frequentemente impiegato è il collagene di tipo I. Quest'ultimo conferisce al tendine una maggiore elasticità, favorisce la rigenerazione connettivale e ha effetti antinfiammatori. Visto che esiste in commercio un integratore, il Teno-san, che contiene tutte queste sostanze (l-arginina alfa-chetoglutarato (AAKG), bromelina e collagene di tipo I) abbiamo deciso di capire quale ruolo potesse avere questo integratore nella gestione del paziente con rottura della cuffia dei rotatori sottoposto a intervento chirurgico. Abbiamo dunque condotto uno studio prospettico randomizzato su 90 pazienti con rottura postero-superiore ampia e riparabile. Inizialmente abbiamo eseguito una power analysis in seguito alla quale abbiamo eliminato tutti i soggetti di età superiore a 70 anni, le rotture parziali o a tutto spessore di dimensioni piccole o massive, le rotture del sottoscapolare e i pazienti con importanti comorbidità.

Tutti i pazienti sono stati esaminati prima dell'intervento con una radiografia per escludere artropatie che potessero incidere nel dolore postoperatorio e con una risonanza magnetica per stabilire le dimensioni della rottura. È stata valutata anche la degenerazione grassa dei singoli muscoli che andavamo a riparare: è infatti inutile riparare un tendine il cui muscolo è atrofico. In artroscopia abbiamo verificato nuovamente le dimensioni della

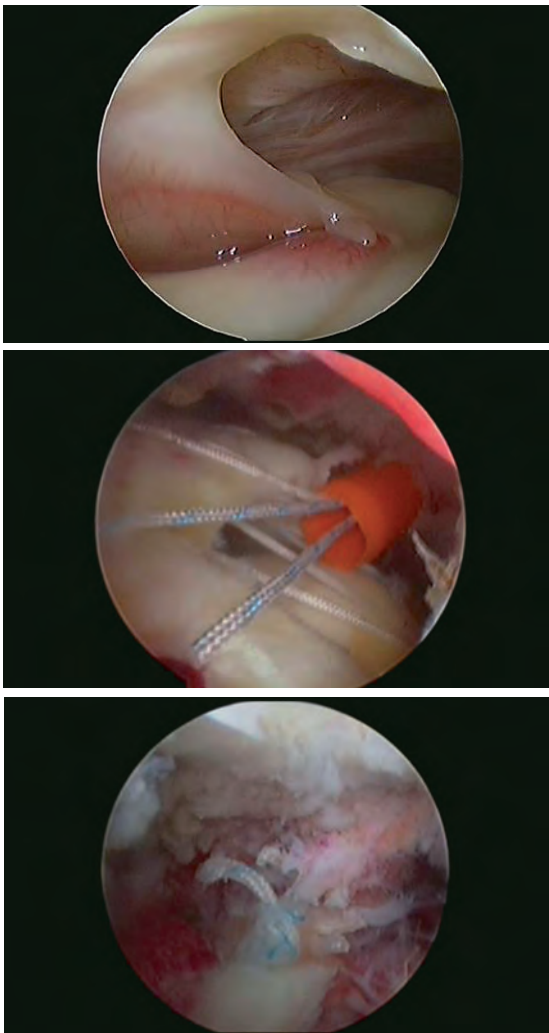


Fig. 1 a-b-c: Riparazione artroscopica con tecnica single row

rottura e la riparazione è stata fatta con la tecnica single row (fig. 1 a-b-c); dopo l'intervento il paziente ha indossato un tutore di nostra progettazione per quattro settimane ed è stato poi avviato al programma riabilitativo. I pazienti sono stati divisi in 2 gruppi: quelli che hanno assunto l'integratore e quelli che non l'hanno assunto. Abbiamo valutato a 6 mesi il dolore soggettivo con la scala Vas, e a 12 mesi la funzione della spalla con il Constant score (lo score adottato dalla Società Europea di Chirurgia di Spalla e Gomito). La funzione soggettiva è stata valutata con il Simple Shoulder Test (SST). Al termine del follow-up, i pazienti sono stati sottoposti a nuovo esame RM.

A sei mesi, abbiamo osservato una differenza statisticamente significativa dell'intensità del dolore tra i due gruppi. I pazienti che avevano assunto l'integratore avevano avuto un dolore post-operatorio di minore inten-

sità. La differenza (Constant score e SST) non è poi risultata statisticamente significativa ad 1 anno dall'intervento. In termini di "repair integrity" (secondo la classificazione di Sugaya) abbiamo osservato che i soggetti che hanno ricevuto l'integratore avevano, in un'alta percentuale, una integrity repair di tipo 1 o 2. Inoltre, la percentuale di recidiva della rottura è stata superiore nel gruppo di controllo (fig. 2).

Riassumendo, l'integratore attenua il dolore nell'immediato periodo post-operatorio. Ciò può essere dovuto all'azione anti-infiammatoria dell'ossido nitrico e della bromelina nella fase iniziale del processo di guarigione del tendine. Il paziente che ha meno dolore affronta meglio la riabilitazione e la conclude prima, riducendo i costi sociali legati al programma riabilitativo. Infine, i pazienti che hanno fatto uso dell'integratore hanno avuto, a 12

Repair integrity	Gruppo I	Gruppo II
type I	27 pts (61,4%)	17 pts (39,5%)
type II	11 pts (25,0%)	10 pts (23,2%)
type III	4 pts (9,1%)	12 pts (27,9%)
type IV (re-tears)	2 pts (4,5%)	3 pts (7,0%)
type V (re-tears)	0 pts (0%)	1 pts (2,3%)

Fig. 2: L'indice Repair integrity evidenzia una differenza significativa a favore del gruppo I (ricevente l'integratore) rispetto al gruppo II (controllo)

mesi, una migliore guarigione tendinea ed una percentuale più bassa di recidive.

BIBLIOGRAFIA

- Gumina S, Arceri V, Carbone S, Albino P, Passaretti D, Campagna V, Fagnani C, Postacchini F. The association between arterial hypertension and rotator cuff tear: the influence on rotator cuff tear sizes. *J Shoulder Elbow Surg.* 2012 Jun 27. [Epub ahead of print].
- Carbone S, Gumina S, Arceri V, Campagna V, Fagnani C, Postacchini F. The impact of preoperative smoking habit on rotator cuff tear: cigarette smoking influences rotator cuff tear sizes. *J Shoulder Elbow Surg.* 2012 Jan;21(1):56-60. Epub 2011 Apr 27.
- Gumina S, Campagna V, Ferrazza G, Giannicola G, Fratolocchi F, Milani A, Postacchini F. Use of platelet-leukocyte membrane in arthroscopic repair of large rotator cuff tears: a prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Aug 1;94(15):1345-52. doi: 10.2106/JBJS.K.00394.



Angela Notarnicola
U.O. di Ortopedia e Traumatologia
Università degli Studi di Bari

ONDE D'URTO E L-ARGININA ALFA-CHETOGLUTARATO (AAKG) NELLE TENDINOPATIE INSERZIONALI DELL'ACHILLEO

Il mio gruppo di lavoro dell'Università degli Studi di Bari ha condotto uno studio per verificare la possibilità di associare alla terapia con onde d'urto l'assunzione di integratori specifici per il tendine; abbiamo scelto come modello la tendinopatia dell'achilleo e abbiamo condotto un trial clinico, i cui risultati sono stati recentemente pubblicati sulla rivista *Advances in Therapy*.

Secondo le linee guida inglesi del *National institute for health and clinical excellence (Nice)*, il primo approccio alla tendinopatia deve essere di tipo conservativo: riposo, utilizzo di antinfiammatorio, applicazione di ortesi, con un ruolo importante che è svolto dalla fisioterapia; il trattamento chirurgico è riserva-

to alle forme refrattarie, resistenti alla scelta conservativa.

Tra le metodiche di trattamento conservativo rientrano le onde d'urto. L'onda d'urto, infatti, modula la neo-angiogenesi attraverso la via metabolica della sintesi dell'ossido nitrico; ha un'azione antinfiammatoria, inibendo la produzione delle citochine pro-infiammatorie e delle metalloproteasi; ha anche un'azione riparativa e di attivazione del metabolismo cellulare.

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia di un'associazione Onde d'urto/Integratori nel management della patologia tendinea. Tra gli integratori attualmente in commercio, ab-

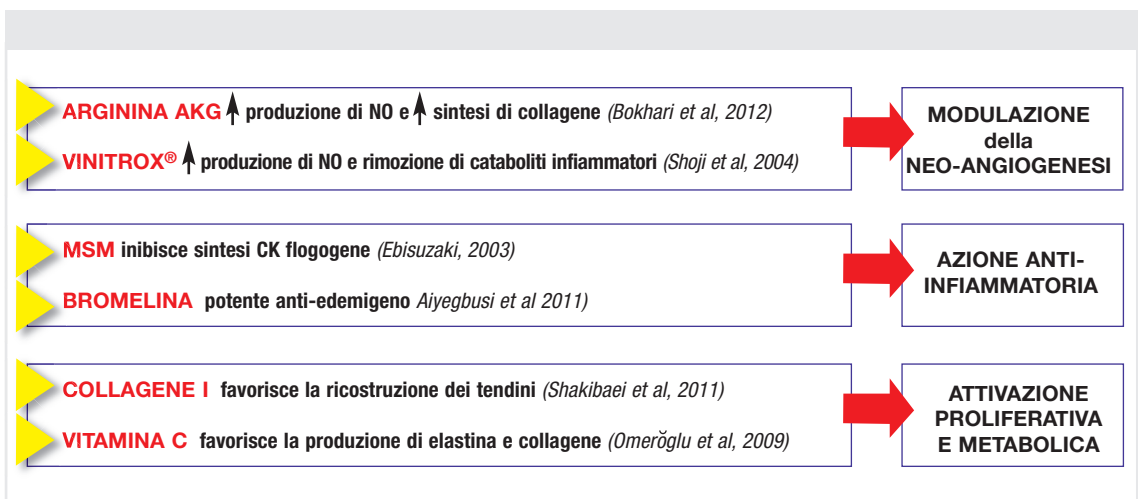


Fig. 1: I principi attivi contenuti nell'integratore mimano le principali azioni biologiche delle onde d'urto

biamo scelto il Tenosan (Agave srl), che ben ripropone tutti gli effetti biologici indotti dalle onde d'urto (fig. 1) e che contiene tutti i componenti necessari per la rigenerazione del tendine: la l-arginina alfa-chetoglutarato (AAKG), il vinitrox®, il metil-sulfonilmetano, la bromelina, il collagene di I tipo e la vitamina C.

Abbiamo disegnato uno studio prospettico randomizzato, scegliendo come modello patologico la tendinopatia inserzionale dell'achilleo e abbiamo reclutato pazienti che arrivavano al nostro ambulatorio specialistico di terapia con onde d'urto, già con l'indicazione per questo tipo di terapia. Il protocollo di terapia con onde d'urto prevedeva tre sedute, con frequenza settimanale.

I pazienti reclutati nello studio sono stati randomizzati in due gruppi omogenei: 32 hanno ricevuto il trattamento combinato di onde d'urto e integratori (gruppo sperimentale), gli altri 26 solo la terapia con onde d'urto (gruppo controllo). Abbiamo monitorato, come end-point primario, gli effetti clinici e funzionali (Visual Analogue Scale, Ankle-Hindfoot Scale e and Maudsley Score) e come end-point secondario l'ossimetria tissutale, che ci forniva indicazioni sulla neo-angiogenesi. Abbiamo utilizzato un ossimetro INVOS 5100C (Somanetics Corporation, Troy, Michigan, USA) che consente di misurare l'ossigenazione tissutale, avendo, preventivamente in fase preparatoria allo studio, escluso di adottare la metodica di power-doppler, che si era rivelata non adeguatamente sensibile per misurare le variazioni a carico del microcircolo.

Riguardo al dolore, abbiamo avuto in entrambi i gruppi una buona risposta, con una riduzione del valore VAS già a due mesi e successivamente a 6 mesi, quando la differenza tra i due gruppi diventava statisticamente significativa a vantaggio di chi aveva assunto l'integratore (fig. 2).

Sulla Ankle-Hindfoot Scale, che misurava gli esiti clinico-funzionali, abbiamo registrato fin da subito una buona risposta nel gruppo di pazienti trattati con onde d'urto e integratore, con una differenza che era già statisticamente significativa a due mesi e che si è poi mantenuta a 6 mesi (fig. 3).

Anche riguardo al Roles and Maudsley Score (fig. 4), che misura la percezione di miglioramento da parte del paziente, abbiamo rilevato già a due mesi una

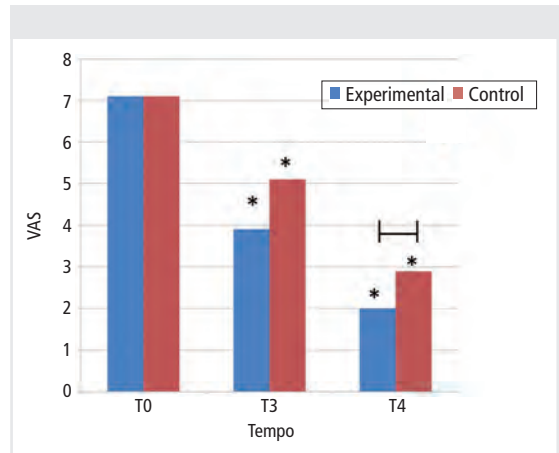


Fig. 2: Risultati del Visual Analogic Scale: ai due follow up, a 2 e 6 mesi, è stata registrata una riduzione statisticamente significativa della VAS nei due gruppi (rispetto al baseline)

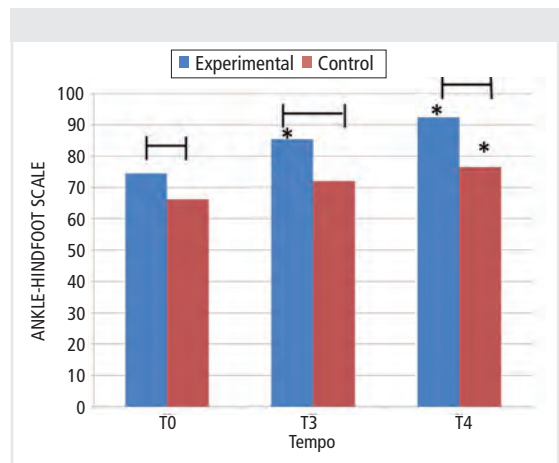


Fig. 3: Risultati relativi all'Ankle-Hindfoot Scale: a 2 mesi si è verificato un miglioramento statisticamente significativo solo nel gruppo sperimentale, mentre a 6 mesi il miglioramento è stato statisticamente significativo nei due gruppi

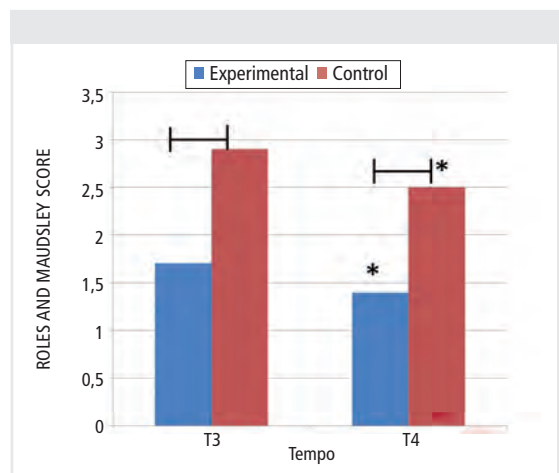


Fig. 4: Risultati del Roles and Maudsley Score: a 2 e 6 mesi i migliori risultati sono stati verificati nel gruppo sperimentale

differenza statisticamente significativa a favore del gruppo di pazienti che hanno assunto l'integratore. Il secondo end-point ha confermato quanto aveva già verificato in un precedente studio. Durante la terapia con onde d'urto, avevamo monitorato l'ossigenazione tissutale della tendinopatia della cuffia dei rotatori e l'avevamo confrontata con quella rilevata sulla spalla sana controlaterale. Durante le sedute con onde d'urto, avevamo assistito a una progressiva riduzione della ossimetria tissutale e avevamo interpretato questo risultato come un re-settaggio della situazione di iperemia reattiva al processo flogistico in atto a carico della tendine patologico. In questo studio abbiamo ritrovato che a due e sei mesi i valori di ossimetria sono progressivamente ritornati a livelli fisiologici più bassi, quindi a bassa tensione di ossigeno, anche se non abbiamo registrato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi di studio.

In conclusione, la nostra esperienza clinica supporta l'uso delle onde d'urto nel trattamento della tendinopatia, con un buon margine di successo; abbiamo evidenziato l'azione anti-infiammatoria e

di ribilanciamento della neoangiogenesi. Abbiamo mostrato come l'associazione con l'integratore Tenosan possa permettere di anticipare e potenziare gli effetti ottenuti dalla terapia con onde d'urto. A questo punto casistiche più ampie, che prevedano l'approfondimento anche in tendinopatie di altri distretti, permetterà di validare questa combinazione terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Notarnicola A, Pesce V, Vicenti G, Tafuri S, Forcignanò M, Moretti B. SWAAT Study: Extracorporeal Shock Wave Therapy and Arginine Supplementation and Other Nutraceuticals for Insertional Achilles Tendinopathy. *Adv Ther.* 2012 Sep;29(9):799-814.
2. Mariotto S, de Prati AC, Cavaliere E, Amelio E, Marlinghaus E, Suzuki H. Extracorporeal shock wave therapy in inflammatory diseases: molecular mechanism that triggers anti-inflammatory action. *Curr Med Chem.* 2009;16(19):2366-72.
3. Notarnicola A, Moretti L, Tafuri S, Forcignanò M, Pesce V, Moretti B. Reduced local perfusion after shock wave treatment of rotator cuff tendinopathy. *Ultrasound Med Biol.* 2011 Mar;37(3):417-25.

**Matteo Scarselli**

Agenzia di Recupero e Riabilitazione
AOU Careggi - Firenze

TRATTAMENTO COMBINATO DELLE TENDINOPATIE CALCIFICHE DI SPALLA

Presso l'agenzia di Recupero e Riabilitazione dell'ospedale Careggi di Firenze abbiamo condotto uno studio pilota sull'efficacia del trattamento con onde d'urto radiali associate all'integrazione di Ossido Nitrico per la cura della tendinopatia calcifica di spalla.

Si tratta di una patologia piuttosto frequente, caratterizzata dall'accumulo di depositi di calcio nel tessuto vitale intratendineo. Gli accumuli di calcio si sviluppano per il 70% nel tendine sovraspinato, nella zona poco vascolarizzata che si trova a un paio di centimetri dall'inserzione del tendine sull'omero; meno spesso a livello del sottospinoso, del sottoscapolare e del piccolo rotondo.

La tendinopatia calcifica di spalla è una patologia frequente, che colpisce il 20% della popolazione e soprattutto le donne nella terza e quarta decade di

vita; si localizza soprattutto nella spalla destra, probabilmente perché è più utilizzata e sottoposta a "overuse".

La clinica è caratterizzata dal dolore e dal blocco articolare soprattutto nei movimenti di abduzione e di extrarotazione. L'evoluzione della tendinopatia è lunga e varia da un anno a due anni; ha un andamento cronico recidivante con momenti di relativo benessere (riassorbimento temporaneo della calcificazione) intervallati da altri in cui il dolore talvolta è molto intenso, soprattutto durante la notte, dovuto al fatto che, durante il periodo di riassorbimento della calcificazione, i sali di calcio che si liberano nella matrice extracellulare sono fortemente irritanti per i tessuti circostanti. Nel 20% dei casi è invece asintomatica.

L'eziologia è ancora sconosciuta, anche se ci sono molti studi che dimostrano come l'ipossia tissutale cronica (ossia, la bassa tensione di ossigeno) determini delle modificazioni anatomo-patologiche caratteristiche, come un maggior livello di apoptosi cellulare che comporta l'emissione di sali di calcio all'esterno della cellula e il loro accumulo nella matrice (fig 1); si osserva, inoltre, un aumentato livello di metaplasia cartilaginea, cioè la trasformazione dei tenociti in cellule già geneticamente destinate alla calcificazione.

La diagnosi strumentale si avvale della tradizionale radiografia per la localizzazione della calcificazione, e dell'ecografia che, oltre a evidenziare il caratteristico cono d'ombra della calcificazione, offre la possibilità di visualizzare l'integrità del tendine.

L'onda d'urto radiale, grazie ad elevati picchi pres-

EZIOLOGIA

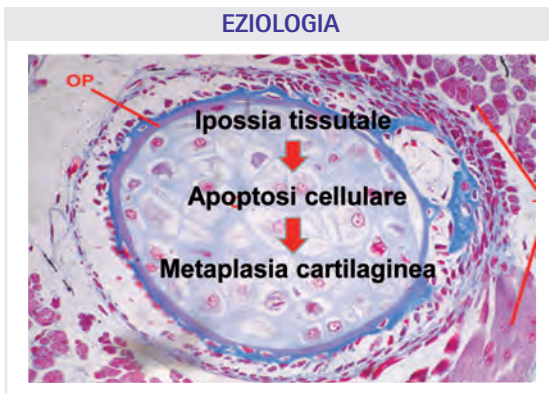
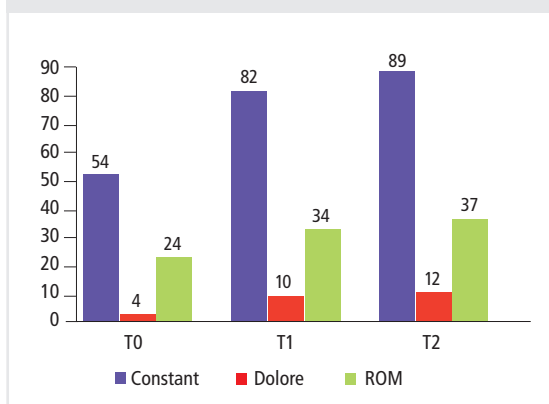


Fig. 1: Tra i fattori coinvolti nell'eziopatogenesi delle tendinopatie calcifiche, concorre l'ipossia tissutale, responsabile di un progressivo processo apoptotico, che causa il deposito di sali di calcio nella matrice extracellulare

GRUPPO A – Percentuale Constant, Dolore e ROM



GRUPPO B – Percentuale Constant, Dolore e ROM

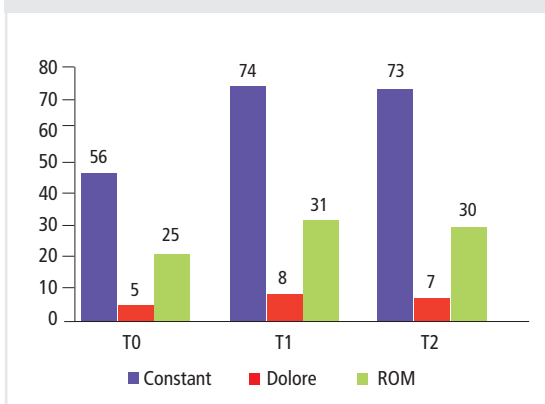


Fig. 2 a-b: Lo studio evidenzia che, l'associazione onde d'urto/integratore in un periodo di tre mesi, determina un incremento dei parametri rilevati con la scala di Constant (Blu= punteggio totale; rosso=dolore; verde=Range of Motion). L'incremento dei valori è associato ad un miglioramento di tali parametri

sori, è responsabile della produzione di effetti biologici come la rottura delle calcificazioni, ma anche la perforazione delle strutture come membrana basale e parete cellulare. Ne consegue un'azione antiflogistica, analgesica, riparativa. L'azione più importante è la liberazione di ossido nitrico in loco da parte delle cellule muscolari lisce della parete dell'endotelio vasale che determina un miglioramento della perfusione locale.

Il nostro studio è stato condotto su 200 pazienti, suddivisi in due gruppi omogenei e trattati entrambi con onde d'urto radiali e, uno dei due gruppi, ricevente somministrazione di ossido nitrico ad alto dosaggio.

Sono stati inclusi pazienti con tendinopatia calcifica cronica sintomatica, presente da almeno sei mesi e resistente ai comuni trattamenti medici e fisioterapici e sono state esclusi soggetti con patologie preesistenti come fratture di spalla e pregressi interventi chirurgici, disordini della coagulazione, ecc. I due gruppi sono stati trattati con onde d'urto radiali in quattro sedute settimanali, che è stata l'unica terapia nel gruppo B, mentre il gruppo A è stato integrato con la somministrazione di ossido nitrico per otto settimane.

I controlli sono avvenuti al basale, subito dopo il trattamento e a distanza di tre mesi (radiografia, ecografia, visita fisiatrica e somministrazione di scale di valutazione). È stata inoltre utilizzata la scheda di valutazione Constant-Murley per valutare non solo il dolore, ma anche la mobilità, la forza, la

funzionalità della spalla nelle ADL e il benessere generale.

Il risultato positivo si è mantenuto nel tempo, nel controllo a tre mesi (fig. 2 a-b). Anche nel gruppo B, trattato solo con onde d'urto, si è ottenuto un incremento dei valori di Constant, seppure in minor misura, ma di breve durata.

All'esame radiografico effettuato dopo tre mesi, la scomparsa delle calcificazioni è stata del 45% nel gruppo A e soltanto nel 27% nel gruppo di controllo B.

Si può concludere che si ha sicuramente una maggiore efficacia nella terapia sinergica con la somministrazione di ossido nitrico, sia nei parametri soggettivi che oggettivi, in termini di riduzione delle calcificazioni, riduzione del dolore e di aumento della mobilità e della forza muscolare e del be-

DIAGNOSI STRUMENTALE



Fig. 3: L'esame radiografico evidenzia, dopo 3 mesi, la notevole riduzione del processo di calcificazione

nessere generale e, soprattutto, si è ottenuta una riduzione delle ricadute della tendinopatia calcifica.

BIBLIOGRAFIA

1. Benson RT et al, Tendinopathy and tears of the rotator cuff are associated with hypoxia and apoptosis. *J Bone Joint Surg Br.* 2010 Mar;92(3):448-5.
2. Berta L et al, Extracorporeal Shock wave enhance normal fibroblast proliferation in vitro and active mRNA expression for TGF-B1 and for collagen types I and III, *Ata Orthopaedica* 2009; 80 (5):612-617.
3. Chao YH et al, Effect of extracorporeal shock wave therapy on tenocyte proliferation and extracellular matrix metabolism, *Ultrasound med Biol.*2008, 34 (5): 841-52.
4. Gosens T et al, Calcifying tendinitis of the shoulder: advances in imaging and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2009 Apr;11(2):129-34.
5. Lewis JS et al, Rotator cuff tendinopathy: a model for the continuum of pathology and related management. *Br J Sports Med.* 2010 Oct;44(13):918-23. Epub 2009 Apr 12.
6. Mattia B et al, ESWT extracorporeal Shock wave therapy, *Uni-med* 2009.
7. Mariotti S et al, extracorporeal Shock wave therapy in inflammatory diseases: Molecular mechanism that trigger anti-inflammatory action, *Current medicinal chemistry*, 2009; 16: 2366-2372.
8. Ottenheim RP et al, Accuracy of diagnostic ultrasound in patients with suspected subacromial disorders: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010 Oct;91(10):1616-25.
9. Seitz AL, et al, Mechanisms of rotator cuff tendinopathy: Intrinsic, extrinsic, or both? *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2010 Sep 14.
10. Valen PA et al, Evidence supporting the use of physical modalities in the treatment of upper extremity musculoskeletal conditions. *Curr Opin Rheumatol.* 2010 Mar;22(2):194-204.
11. Porcellini G., Castagna A. et al., "Tendinopatia calcifica della cuffia dei rotatori". *Verduci ed.*, 2003, p. 203-210.
12. CR Constant, AHG Murley : A clinical method of functional assessment of the shoulder. *Clin. Orthop. And Rel. Res.*, 1987, 217:160-164.



Andrea Piccozzi
U.O. di Medicina Riabilitativa
Ospedale Motta di Livenza - Treviso

PROLOTERAPIA: UN TRATTAMENTO INFILTRATIVO RIGENERATIVO

La proloterapia è ancora poco conosciuta in Italia; è un acronimo che deriva da proliferation therapy (prolo-therapy), coniato negli anni cinquanta da G. Hackett, un chirurgo ortopedico americano. È una terapia infiltrativa ormai consolidata e molto diffusa negli Stati Uniti, soprattutto in ambito medico-sportivo, inclusa nei protocolli evidence-based di trattamento delle patologie del tessuto connettivo (tendinopatie e lesioni legamentose non chirurgiche).

La proloterapia è una metodica infiltrativa indicata per le tendinopatie, nelle forme caratterizzate da tendinosi ed è molto efficace quando non vi siano rotture sub-totali o a tutto spessore per le quali l'indicazione rimane, ovviamente, chirurgica. Nei casi di tendinosi di qualsiasi distretto anche associate a rotture parziali, si riescono a ottenere risultati molto soddisfacenti (sia dal punto di vista funzionale che sul dolore) e si tratta inoltre di un trattamento molto valido delle instabilità dovute a lesioni di primo e secondo grado dei legamenti.

Quello che oggi è sicuramente cambiato è la terapia d'attacco. In ambito specialistico, l'intervento con antinfiammatori è sempre meno utilizzato, così come anche le infiltrazioni con corticosteroidi: già nel 1998, infatti, una revisione della letteratura aveva evidenziato uno scarso livello di efficacia nell'utilizzo di FANS nel trattamento delle tendinopatie e uno studio più recente, del 2006, mostra come la semplice attività fisica e in particolare gli esercizi di contrazione eccentrica siano superiori, in una patologia comune come l'epicondilite, rispetto all'infiltrazione con steroidi.

Altri studi confermano che la terapia con corticosteroidi, nel contrastare il processo infiammatorio, induce una diminuzione, anche a bassi dosaggi, della vitalità dei tenociti che perdono la capacità di depositare col-

lagene. Già nel 2002 autori importanti come Maffulli sostenevano l'esigenza di cambiare la terminologia sulla base delle scoperte eziopatologiche e di abbandonare l'abitudine di chiamare queste patologie tendiniti, poiché l'eziopatogenesi vede una prevalenza dei fenomeni degenerativi e non infiammatori: in tal senso è quindi più corretto chiamarle tendinosi.

La proloterapia ha il vantaggio di stimolare la guarigione dei tessuti attraverso l'uso di diverse sostanze. In Italia (su indicazione della Società Italiana di Proloterapia) si utilizza prevalentemente una soluzione di glucosio in concentrazioni dal 15 al 25% (aggiunta con lidocaina all'1%) con lo scopo di stimolare il tenocita a svolgere la sua funzione fisiologica.

Ciò che è ancora poco considerato, oltre alla fase infiammatoria classica, è il ruolo della fase dell'infiammazione neurogena, che interferisce col processo di guarigione e giustifica la sintomatologia tipica di questi pazienti, soprattutto quando la patologia cronicizza per una guarigione incompleta.

È sicuramente importante agire sulla rigenerazione tissutale e modulare l'infiammazione neurogena. Studi in vitro hanno dimostrato la capacità del destrosio di stimolare il rilascio di fattori di crescita da parte delle cellule mesenchimali, attivando i geni che codificano per i fattori di crescita mediante un meccanismo di trasduzione del segnale chimico-fisico entro 20 minuti dall'esposizione a concentrazioni di glucosio dello 0,45% (in condizioni fisiologiche i livelli basali si aggirano intorno allo 0,1%).

Inoltre, un effetto secondario ma poco conosciuto del destrosio e del glucosio è quello di andare a modulare l'azione dei recettori vanilloidi (TPRV1) che sono responsabili dell'infiammazione neurogena, inibendo

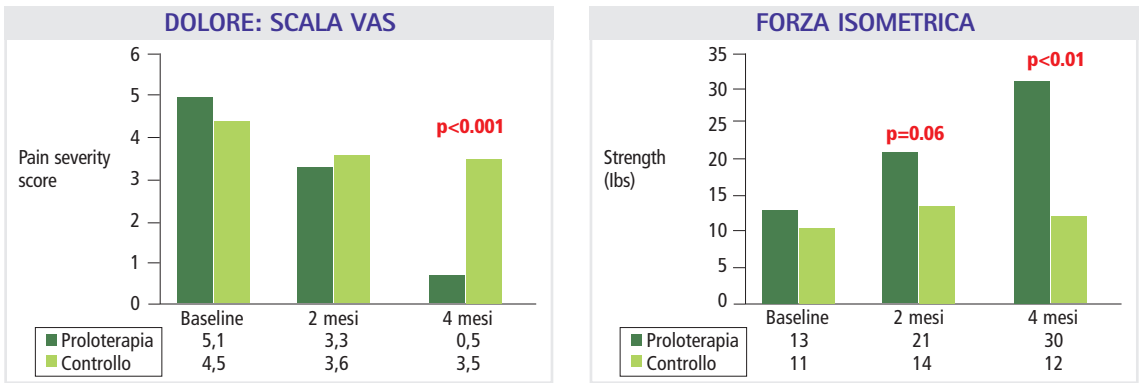


Fig. 1 a-b: Dopo 4 mesi di trattamento si rileva un miglioramento della sintomatologia dolorosa e della forza isometrica (Scarpone et. al 2008)

l'azione nocicettiva di neuropeptidi come la sostanza P. Non esistono indicazioni precise riguardo alla frequenza delle infiltrazioni, ma bisogna rispettare i tempi fisiologici del rimodellamento tissutale; è quindi necessario intervallarle di almeno due settimane (personalmente quando possibile ritengo utile attendere almeno 20 giorni).

Studi clinici e case report sulla proloterapia sono reperibili su diverse riviste specialistiche e su motori di ricerca scientifici come PubMed.

Esistono studi condotti su modello animale che confermano l'effetto trofico sui tendini, mentre studi clinici randomizzati contro placebo, che permettono di fornire un elevato livello di evidenza, esistono solo per alcune tendinopatie. In particolare esistono diversi studi in doppio cieco sulle epicondiliti (fig. 1 a-b) e indicano che la proloterapia andrebbe privilegiata rispetto al trattamento con corticosteroidi. Inoltre esiste un livello di evidenza sufficiente che ne supporta l'utilizzo per tendinopatia achillea e fascite plantare.

Possiamo dunque affermare che la proloterapia si propone come valida opzione terapeutica nel trattamento infiltrativo delle tendinopatie di difficile soluzione con i metodi tradizionali; è sicura, a differenza dei corticosteroidi non ha effetti collaterali (quali l'effetto atrofizzante e di immunosoppressione locale) e inoltre non va a interferire con il potenziale atto chirurgico. Concludendo, in base alla letteratura corrente, bisognerebbe evitare o limitare l'utilizzo di FANS nella fase algica acuta preferendo un controllo dell'analgia con farmaci come il paracetamolo, il tramadolo e analoghi. Nel caso in cui si opti per una terapia rigenerativa, è sicuramente utile l'integrazione con i precursori dell'ossido nitrico e con esercizi di contrazione ec-

centrica a partire dalla II-III settimana, in concomitanza con la fase di rimodellamento tissutale del collagene.

Infine, occorre fare attenzione a non tornare all'attività fisica quando il tendine non è ancora pronto a sopportare certi carichi biomeccanici e prendere questa decisione solo dopo un esame clinico rigoroso e possibilmente con il supporto dell'imaging ecografico.

BIBLIOGRAFIA

1. Hackett G. Ligament and tendon relaxation treated with prolotherapy. Springfield(MA): CC Thomas; 1956.
2. Borg-Stein J, Zaremski J, Hanford M. New concepts in the assessment and treatment of regional musculoskeletal pain and sports injury. PM R 2009;1:744-54.
3. Reeves D. Prolotherapy: regenerative injection therapy. In: Waldman SD, editor. Pain management. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p. 1106-27.
4. Reeves KD, Lyftogt J Prolotherapy: Regenerative Injection Therapy. In: Waldman SD (ed): Pain Management. Philadelphia; Saunders (Elsevier), 2nd ed; 2011:1027-1044.
5. Scarpone M, Rabago D, Zgierska A, Arbogest J, Snell ED. The efficacy of prolotherapy for lateral epicondylitis: a pilot study. Clinical J Sports Med. 2008;18:248-254.
6. Ryan MB, Wong AD, Gillies JH, Wong J, Taunton JE. Sonographically guided intratendinous injections of hyperosmolar dextrose/lidocaine: a pilot study for the treatment of chronic plantar fasciitis. Br J Sports Med 2009;43:303-306. doi:10.1136/bjsm.2008.050021.
7. Reeves KD Topol GA Fullerton BD Evidence-based regenerative injection therapy (prolotherapy) in sports medicine. In Seidenberg PH, Beutler PI. (Eds). The Sports Medicine Resource Manual. Saunders (Elsevier); 2008: 611-619
8. Bradley D. Fullerton,MD, K. Dean Reeves, MD Ultrasonography in Regenerative Injection (Prolotherapy) Using Dextrose, Platelet-rich Plasma, and Other Injectants- Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America, Volume 21-Musculoskeletal Ultrasound, Issue 3, August 2010, Pages 585-605.

FORMAT PER GLI AUTORI

Gli Autori che proporranno casi clinici alla redazione di ReaLiMe*, dovranno attenersi alle norme riportate nel format descritto di seguito.

Formato file: .doc, .docx

Testo definitivo: max 5.500 battute spazi inclusi

Immagine/grafici/tabelle: max 4; formato .jpeg

Nello specifico l'articolo dovrà contemplare i seguenti elementi:

Titolo	
Autore	nome, cognome, qualifica e fotografia (formato .jpeg)
Introduzione (max 800 battute spazi inclusi)	cenni sulla patologia e sui principali aspetti clinico-diagnostici
Anamnesi ed esame obiettivo (max 1.200 battute spazi inclusi)	breve storia clinica
Diagnosi (max 100 battute spazi inclusi)	tipo di diagnosi, eventuale diagnosi differenziale
Trattamento (max 1.500 battute spazi inclusi)	modalità di trattamento (farmaci, tecniche chirurgiche, strumenti utilizzati, tecniche conservative, percorso riabilitativo ecc.)
Follow up (max 600 battute spazi inclusi)	valutazione post-trattamento ed evoluzione del caso clinico
Conclusioni (max 500 battute spazi inclusi)	sintesi del caso clinico
Bibliografia essenziale (max n. 7 riferimenti)	

ReaLiMe è un progetto realizzato grazie all'impegno di



www.agavefarmaceutici.it

*L'Editore si riserva il diritto di non pubblicare i contenuti che riterrà non idonei al progetto.

Direttore responsabile
Andrea Licenziato

Redazione
Griffin srl, *coordinamento*
Piazza Castello 5/E - 22060 Carimate (CO)
Tel. 031.789085
info@griffineditore.it

Progetto grafico e impaginazione
Fiorangela Aquilino

BOARD SCIENTIFICO

Coordinatore:

Giuseppe Porcellini
Ospedale Cervesi di Cattolica, Rimini

Membri:

Alessandro Castagna - Istituto Clinico Humanitas, Milano

Fabio Catani - Policlinico di Modena

Stefano Gumina - Università degli studi "La Sapienza", Roma

Stampa

Alpha Print srl
via Bellini, 24
21052 Busto Arsizio (VA)

ReaLiMe periodico di aggiornamento scientifico
Anno III - numero 1

Copyright© Agave Farmaceutici
Via Isonzo 65 - 40033 Casalecchio di Reno (BO)
Iscrizione al ROC n. 14370

Stefano Respizzi - Istituto Clinico Humanitas, Milano

Giuseppe Rollo - Azienda Ospedaliera "Vito Fazzi", Lecce

Paolo Rossi - Università degli studi, Torino

Domenico Tigani - Ospedale Maggiore "Pizzardi", Bologna

