

# Storia della terapia infiltrativa intra-articolare

Giovanni Iolascon

## INTRODUZIONE

L'articolazione è la struttura anatomica che unisce due o più ossa in modo da renderle biomeccanicamente e funzionalmente efficienti. Il movimento dei capi articolari causa attrito che se non controllato può generare usura cartilaginea ed innescare una progressiva degenerazione che coinvolge, in diverso modo, tutti i componenti strutturali dell'articolazione.

Il processo di lubrificazione articolare è pertanto cruciale per il mantenimento delle funzioni fisiologiche nei sistemi viventi ogni qualvolta delle superfici a contatto scivolano l'una sull'altra, in particolare in strutture sollecitate da significativi carichi meccanici. Il liquido sinoviale, prodotto dalla membrana sinoviale, ha lo scopo essenziale di lubrificare le superfici articolari rendendo possibile la nutrizione dei tessuti non

vascolarizzati e l'efficienza biomeccanica dell'articolazione.

L'identificazione di una sostanza fluida che ricopriva le superfici articolari può essere fatta risalire a Ippocrate, che come riportato in uno scritto di Galeno, riteneva importante che i medici dovessero esaminare, attraverso un'incisione, l'“*umor che in piccole quantità ricopriva le articolazioni, perché molti rigonfiamenti articolari dovuti a questi umori non divengono purulenti.*”<sup>1</sup>

La struttura anatomica che produce il liquido sinoviale fu però identificata molti secoli dopo da Paracelso che la denominò “sinovia”.

L'importanza del ruolo dell'articolazione e delle possibili malattie che la potevano colpire non era solo patrimonio della cultura occidentale europea ma, più o meno alla stessa epoca di Paracelso, nel centroamerica, sono documentate le prime descrizioni di una artrocentesi, etimologica-

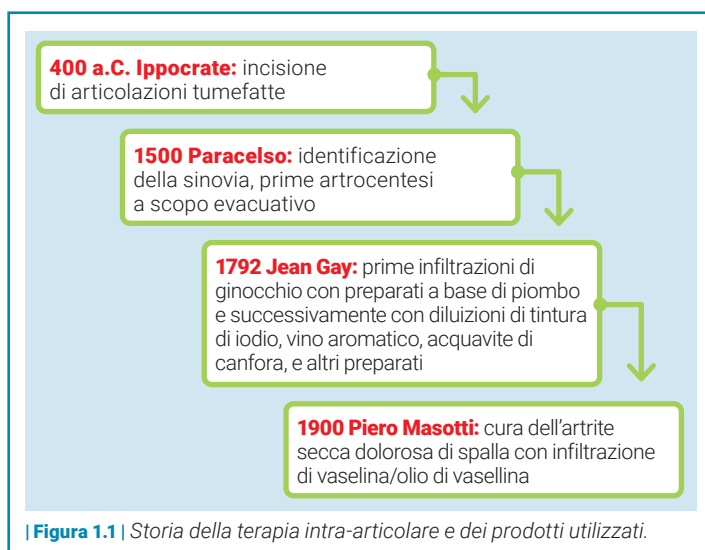
mente una puntura dell'articolazione, che veniva eseguita, secondo le regole della medicina Precolombiana, mediante l'uso di spine di cactus o di ossa d'animali, a scopo evacuativo e diagnostico.<sup>2</sup>

La puntura articolare allo scopo di introdurre una sostanza ad attività biologica all'interno di un'articolazione viene attribuita al francese Jean Gay, che nel 1792, per curare due pazienti con versamento articolare dolente e resistente ad ogni trattamento all'epoca attuato, inoculò nell'articolazione del ginocchio affetto, previa evacuazione dell'idrartro, un preparato a base di piombo utilizzato all'epoca per la cura della sifilide. Nel secolo successivo la terapia intra-articolare fu sperimentata per la cura di diverse malattie caratterizzate da dolore e versamento articolare provando ad inoculare le più svariate sostanze con ipotizzata attività farmacologica (vino aromatico, acquavite di canfora, tintura di iodio diluita con acqua, soluzione di iodio in acqua con aggiunta di ioduro di potassio, e così via). Le sostanze iniettate venivano spesso lasciate per qualche tempo in articolazione per

poi essere evacuate dopo aver esplicitato la supposta attività benefica. Nella gran parte dei casi si trattava di patologie flogistiche infettive che talvolta rispondevano alla terapia infiltrativa.<sup>3</sup>

Ad un medico italiano, Piero Masotti probabilmente si deve la prima esperienza di una terapia infiltrativa intra-articolare per la cura di una "artrite secca dolorosa" della spalla in una donna. Egli utilizzò una miscela di vaselina/olio di vaselina allo scopo di lubrificare le superfici articolari, e quindi di ridurre l'attrito all'interno dell'articolazione colpita rendendone libera da dolore l'escursione articolare.

Per gran parte del secolo scorso, comunque, la terapia intra-articolare utilizzò soprattutto preparati a base di iodio per la cura delle artriti croniche | **Figura 1.1** |.



## LA SINOVIORTESI

A partire dal secondo dopoguerra cominciò ad essere utilizzata la “sinoviortesi”, che non è altro che una sinoviectomia ottenuta con l’iniezione intra-articolare di sostanze chimiche che distruggono il tessuto sinoviale, spesso iperplastico, come l’acido osmico o la rifampicina oppure utilizzando alcuni colloidi radioattivi iniettabili come l’ittrio-90 o l’oro-198.<sup>4</sup> Queste sostanze venivano utilizzate in pazienti con artrite reumatoide, con sinovite villonodulare pigmentata, e in caso di emartrosi recidivante in emofilici. Attualmente si ritiene che gli agenti chimici siano meno efficaci dei colloidi radioattivi e tra questi radioisotopi sono da preferire quelli che emettono radiazioni beta come ittrio-90, mentre quelli che emettono radiazioni gamma, come oro-198 causano l’irradiazione totale del corpo. Ad oggi, la sinoviortesi con colloidi radioattivi, può essere considerata una procedura ambulatoriale a basso rischio, e a basso costo, rispetto alla sinoviectomia chirurgica, in pazienti accuratamente selezionati.

## LA TERAPIA INTRA-ARTICOLARE CON CORTICOSTEROIDI

Possiamo sicuramente identificare il punto di svolta nella terapia intra-articolare nella scoperta del cortisone avvenuta negli anni ‘20 presso la Mayo Clinic ne-

gli USA. Nel decennio successivo Edward C. Kendall e i suoi collaboratori, separarono, in sperimentazioni su animali, i primi composti derivati dalla corteccia surrenalica che furono denominati Composti A, D, E ed F.<sup>5</sup> Di questi solo il composto E (denominato cortisone) mostrò avere effetti marcati sull’attività muscolare, sul metabolismo dei carboidrati e sulla resistenza fisiologica al freddo, allo stress e alle sostanze tossiche. Sulla scorta di questi risultati su animali da esperimento, i ricercatori progettarono uno studio pilota sull’uomo che prevedeva l’iniezione intra-articolare di cortisone in 14 pazienti affetti da artrite reumatoide, ottenendo un rapido miglioramento dei sintomi, ma con scomparsa degli effetti benefici dopo la sospensione del trattamento.

Successivamente il cortisone mostrò di essere efficace non solo nei pazienti affetti da patologie articolari infiammatorie (artrite reumatoide e lupus eritematoso), ma anche in soggetti affetti da patologie articolari ed extra-articolari metaboliche e degenerative, immunologiche, irritative e traumatiche come pure nelle sindromi del dolore regionale complesso (algodistrofia). Il cortisone sembrava avere effetti indubbiamente benefici, anche se con un meccanismo d’azione ancora non del tutto chiaro, agendo su diverse pathway dell’infiammazione, del dolore e dell’allergia.

Altri ricercatori studiarono in particolare il Composto F (l’idrocortisone),

poiché alcuni dati preliminari mostravano che avesse maggiori effetti antinfiammatori e ridotti effetti sistemici rispetto al cortisone. In particolare, Thorne sperimentò una somministrazione intra-articolare del composto nelle ginocchia di alcune pazienti con artrite reumatoide, riportandone un significativo miglioramento clinico senza la comparsa di effetti collaterali osservati negli studi sulla somministrazione orale. In base a questi dati preliminari Hollander analizzò l'efficacia dell'idrocortisone in uno studio su 26 pazienti affetti da artrite reumatoide nei quali iniettò in una sola articolazione delle ginocchia il composto mentre l'altra articolazione costituiva il gruppo di controllo. I risultati mostrarono un netto miglioramento clinico del ginocchio trattato con riduzione della flogosi ed un calo della conta delle cellule del liquido sinoviale. Un'ulteriore sperimentazione su più ampia casistica (700 iniezioni intra-articolari in 129 articolazioni affette da artrite reumatoide e artrosi) dimostrò che un terzo dei pazienti con artrite reumatoide aveva avuto un miglioramento sintomatico che si manifestava entro 3 giorni e durava in media 8 giorni, mentre i pazienti con artrosi avevano un miglioramento più rapido (entro 24 ore), e più prolungato (in media 3 settimane). Gli studi inoltre confermarono che con le somministrazioni intra-articolari non comparivano gli effetti collaterali sistemici, e non si

aveva un aumentato rischio di infezioni o di altri eventi avversi locali.

Hollander e coll. hanno successivamente sperimentato nuove formulazioni dell'idrocortisone sotto forma meno solubile (l'acetato di butile terziario) in pazienti con artrite reumatoide e artrosi, che ha mostrato una maggiore efficacia nel 65% dei pazienti con un miglioramento significativo dei sintomi più duraturo.<sup>6</sup> Nei primi anni '60 Hollander *et al.* pubblicarono un'analisi retrospettiva sulla propria casistica di pazienti trattati per anni con idrocortisone intra-articolare. Gli autori sottolinearono che su 100 pazienti con artrite reumatoide, 48 avevano avuto necessità di iniezioni periodiche, 31 non richiesero ulteriori infiltrazioni, mentre 8 non ebbero significati miglioramenti della propria condizione. Nei pazienti trattati, quelli con artrosi dell'anca avevano benefici inferiori rispetto a quelli con artrosi del ginocchio, fatto che gli autori attribuirono non ad una minore efficacia del farmaco in quella articolazione, ma piuttosto alla difficoltà di iniettare con successo il farmaco in un'anca rispetto ad iniettarlo nel ginocchio. La conclusione degli autori fu che, nonostante la provata efficacia dell'uso dell'idrocortisone per via intra-articolare, tale terapia avrebbe dovuto sempre essere inserita in un approccio multimodale poiché favoriva, ad esempio, la compliance alla riabilitazione. Nei decenni successivi, sono state create nuove formulazioni dell'idrocortisone

allo scopo soprattutto di prolungarne l'attività biologica mediante la creazione di sospensioni microcristalline di cortisonici semisintetici, come il prednisolone, il desametasone, il triamcinolone acetoneide ed il triamcinolone esacetoneide, che grazie al loro effetto prolungato avrebbero una maggiore indicazione per la somministrazione per via intra-articolare.

Come è noto, i corticosteroidi somministrati per via generale circolano in forma libera o legati alla globulina legante i corticosteroidi (la transcortina): la forma libera diffonde passivamente attraverso la membrana plasmatica e si lega a recettori intracellulari dei glucocorticoidi, mentre la forma legata interagisce con i fattori di trascrizione ligando-dipendenti. All'interno della cellula, i corticosteroidi regolano l'espressione genica attraverso meccanismi trascrizionali, post-trascrizionali e post-traduzionali.<sup>7</sup>

In breve, i corticosteroidi agiscono con 2 principali meccanismi d'azione: inibiscono la produzione di citochine, chemochine e molecole di adesione e antagonizzano l'azione delle citochine proinfiammatorie, tra cui la IL-1 e il TNF. Effetto di tali attività è l'inibizione della vasodilatazione e della permeabilità vascolare, con conseguente diminuzione dell'essudazione plasmatica, dell'eritema e del gonfiore. Tali effetti antiinfiammatori giustificano l'efficacia dei corticosteroidi nella cura delle patologie articolari infiammatorie, ma non chiariscono del tutto i risultati positivi ottenuti anche in malattie

a prevalente componente degenerativa come l'artrosi. È stato ipotizzato che i corticosteroidi attraverso l'inibizione di IL-6 e IL-8, la soppressione di NF- $\kappa$ B e STAT3 e la riduzione dell'espressione di collagene I, MMP-1 e MMP-13 giochino un ruolo protettivo nell'artrosi.

Studi recenti hanno cercato di mettere in luce le eventuali differenze di efficacia clinica tra i vari tipi di corticosteroidi utilizzati per via intra-articolare. Gli studi di confronto generalmente concludono che hanno un'efficacia abbastanza simile, con differenze non significative. Ad ogni modo, i soggetti che erano stati infiltrati con triamcinolone acetoneide o betametasona presentavano risultati migliori nel breve termine, ma non a lungo termine.

L'analisi della letteratura scientifica ad oggi non consente di trarre delle conclusioni sull'uso dei corticosteroidi per via intra-articolare e di formulare delle raccomandazioni basate sull'evidenza. Diverse società scientifiche non danno una forte raccomandazione a favore o contro l'uso di infiltrazioni intra-articolari di corticosteroidi nel paziente con artrosi del ginocchio, consigliando agli specialisti di curare attentamente l'aggiornamento scientifico al fine di identificare immediatamente la comparsa in letteratura di nuove prove sulla terapia infiltrativa corticosteroidica nel paziente artrosico. Ad oggi si può riconoscere a questo approccio terapeutico almeno nella gonartrosi, un beneficio immediato a breve

termine, non oltre le tre settimane. Ad ulteriore conferma di questa posizione prudente anche una recente meta-analisi Cochrane afferma che gli studi scientifici a riguardo sono di bassa qualità, con piccola campionatura ed eterogenei nei vari aspetti metodologici e pertanto tale approccio dovrebbe essere considerato sperimentale nella gonartrosi e non essere utilizzato come approccio routinario.<sup>8</sup>

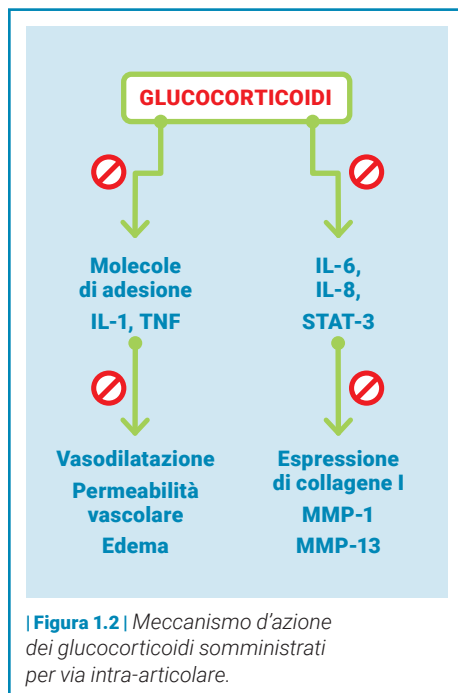
L'uso di preparati corticosteroidi si accompagna talvolta a significativi eventi avversi. A parte le alterazioni endocrinologiche ed immunologiche presenti più di frequente nell'uso per via sistemica di questi prodotti, l'infiltrazione articolare di cortisonici può determinare diversi effetti indesiderati nel tessuto articolare. In anni recenti è cresciuta l'attenzione al danno cartilagineo da corticosteroidi intra-articolari, particolarmente preoccupante nei pazienti artrosici.

Vari studi hanno dimostrato che ripetute iniezioni intra-articolari di glucocorticoidi provocano la degenerazione cartilaginea, la cosiddetta artropatia indotta da steroidi. Essa è in parte dovuta a una ridotta espressione dei principali componenti della matrice cartilaginea e del collagene di tipo II nei condrociti articolari. Inoltre, i glucocorticoidi determinano una significativa riduzione del numero e della proliferazione degli osteoblasti subcondrali causando osteoporosi e microfratture in questa regione con possibile compromissione della sopravvivenza della cartilagine soprastante | **Figura 1.2** |.

## LA TERAPIA INTRA-ARTICOLARE CON IALURONATI

Una pietra angolare nella terapia intra-articolare è stata l'idea di iniettare in tale sede uno dei componenti fondamentali del liquido sinoviale, l'acido ialuronico (HA).

In realtà questa sostanza venne prima identificata a livello del corpo vitreo dove Portes nel 1880, osservò che la mucina era diversa dagli altri mucoidi della cornea e della cartilagine e la denominò "ialomucina". La molecola fu comunque isolata nel 1934 da Meyer e



| **Figura 1.2** | Meccanismo d'azione dei glucocorticoidi somministrati per via intra-articolare.

Palmer dall'umor vitreo bovino e fu identificata come un polisaccaride contenente un amminozucchero e un acido uronico per cui venne denominata acido ialuronico dalla crasi di "ialoid" (vitreo) e "uronic acid". Successivamente la sostanza venne isolata anche dal cordone ombelicale umano, dalla cresta di gallo e dagli streptococchi.<sup>9</sup> Negli anni '50 fu definita la sua struttura chimica da Meyer e Weissmann e successivamente furono studiate le sue funzioni biologiche. A quel punto si impose l'idea di come poter utilizzare la sostanza a fini terapeutici e di come produrla per le sue applicazioni cliniche.

La produzione fu rivolta soprattutto allo studio dell'estrazione della sostanza da tessuti animali che seppur con metodi sempre più raffinati hanno manifestato problemi di purificazione da contaminanti indesiderati sia di natura chimica che biologica. Successivamente fu proposta una produzione di HA attraverso la fermentazione batterica o la sintesi chimica. Lo sviluppo di un metodo di estrazione e purificazione della molecola da creste di gallo e da cordoni ombelicali umani permise la commercializzazione del prodotto farmaceutico alla fine degli anni '70.

Nei decenni successivi l'HA è stato studiato ed utilizzato in oftalmologia, in dermatologia, in chirurgia plastica, cosmetologia e nella cura delle malattie reumatiche. Inoltre, l'HA è stato studiato come veicolo per la somministrazione

di altre sostanze in tessuti organici. L'HA è un glicosaminoglicano (GAG), presente nell'epitelio, nei connettivi e nel tessuto nervoso dei vertebrati. Come gli altri GAG è caratterizzato da una struttura di base costituita da unità disaccaridiche di N-acetil-galattosamina o N-acetil-glucosamina e uno zucchero uronico (acido glucuronico, acido iduronico o galattosio). L'HA, sintetizzato sulla faccia interna della membrana plasmatica senza legami con proteine, può raggiungere un peso molecolare molto elevato ed è altamente idrofilo. In soluzione acquosa, le doppie eliche di HA formano una struttura terziaria con interazioni idrofobiche e legami H intermolecolari, che consentono l'aggregazione di polimeri con la formazione di un reticolo esteso. Le caratteristiche del reticolo dipendono dal peso molecolare e dalla concentrazione di HA. Con l'aumento del peso molecolare e della concentrazione, le reti di HA si rafforzano con progressivo incremento della viscosità e della viscoelasticità.

È da sottolineare che l'acido ialuronico è un polielettrolita, pertanto le sue proprietà reologiche in soluzioni acquose sono influenzate anche dal pH e dalla temperatura che se aumenta riduce notevolmente la viscosità dell'HA, mentre se il pH è inferiore a quattro o superiore a 11, l'HA viene degradato per idrolisi. Biomeccanicamente, le soluzioni di HA sono caratterizzate da un compor-

tamento viscoelastico e di assottigliamento se sottoposte a forze di taglio, per rottura dei legami idrogeno intermolecolari e delle interazioni idrofobiche con conseguente deformazione delle catene di HA e diminuzione della viscosità. Alla rimozione delle forze di taglio la struttura recupera le caratteristiche reologiche originali.

Il peso molecolare è fattore chiave per definire le azioni biologiche dell'HA, dal momento che quello ad alto peso molecolare può manifestare effetti anche opposti rispetto a quello a basso peso molecolare.

L'HA ad alto peso molecolare agisce come agente lubrificante nel liquido articolare sinoviale, proteggendo così la cartilagine articolare; esso inoltre esercita attività anti-angiogenica, anti-infiammatoria, di riparazione tissutale, e di immunosoppressione.

All'opposto, lo ialuronato a basso peso molecolare stimola la produzione di citochine proinfiammatorie, chemochine e fattori di crescita e promuove il rimodellamento della matrice extracellulare.

L'attività biologica dell'HA viene realizzata sia attraverso un meccanismo passivo legato alle proprietà fisico-chimiche dell'alto peso molecolare di HA, che ad un meccanismo attivo correlato alle proprietà di molecola di segnale.

Grazie alle sue dimensioni macromolecolari, alla marcata igroscopicità e viscoelasticità, l'HA è in grado di modu-

lare l'idratazione dei tessuti, l'equilibrio osmotico e le proprietà fisiche della matrice extracellulare, condizionando uno spazio extracellulare idratato e stabile dove le cellule, il collagene, le fibre di elastina e gli altri componenti della matrice sono saldamente mantenuti.

L'attività di segnale biologico dell'HA avviene mediante il legame con alcune proteine, che possono variare nel risultato finale in dipendenza del peso molecolare. Il legame con le proteine leganti l'HA può attivare meccanismi autocrini nella stessa cellula o paracrini, con attivazione di diverse cascate di segnali intracellulari in cellule vicine.

L'insieme del meccanismo passivo e di quello attivo rende l'HA una molecola coinvolta nella conservazione della struttura e della funzionalità dei tessuti connettivi, nonché nella loro protezione da fattori perturbanti esterni.

In anni recenti vi è stato un crescente interesse nei processi produttivi dell'HA al fine di ottenere prodotti con elevati standard qualitativi e ottima resa e bassi costi di produzione.

Poiché la struttura dell'HA è stata sostanzialmente conservata durante la filogenesi, l'HA ottenuto mediante processi di fermentazione microbica da microrganismi è biocompatibile.

La ricerca biotecnologica ha recentemente proposto modifiche chimiche della struttura dell'HA nell'ottica di una strategia tesa ad estendere i campi