

**MASTELLI**  
*Academy*



**16 APRILE**

dalle ore 14.00 alle ore 15:00

Master Lessons

## **Polinucleotidi**

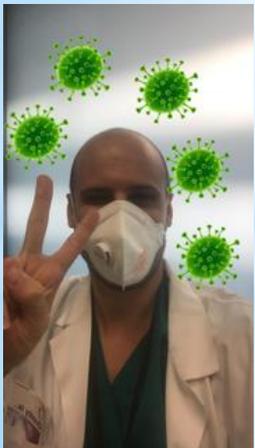
Applicazione e utilizzo  
nella patologia osteoarticolare

PATROCINATO DA AMS FMSI BERGAMO

**Relatore:**  
Dott.ssa Maria Conforti

MEDICI E INFERMIERI  
I NOSTRI EROI PIU' VERI

GMS

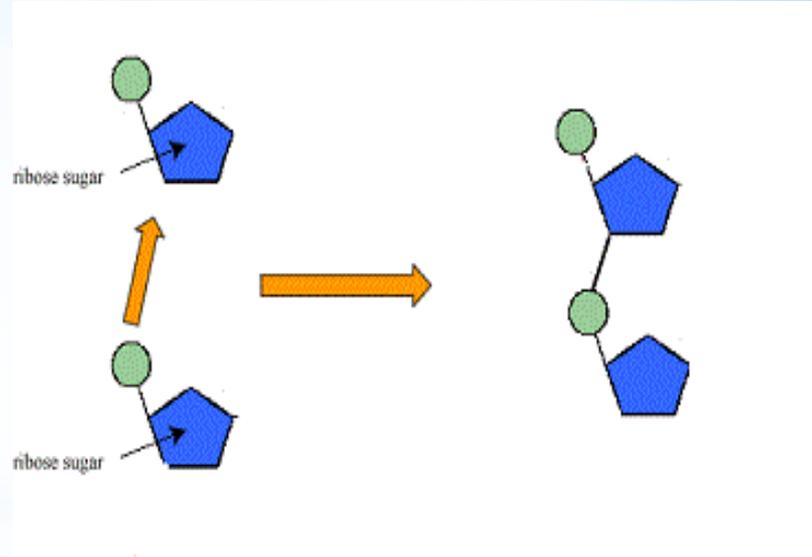


*Io eroe?! Ma siamo seri. Non sapevo cosa fare in quel reparto, guardavo gli anestesisti e gli infermieri della terapia intensiva, e chiedevo: “come posso aiutarti?”.*



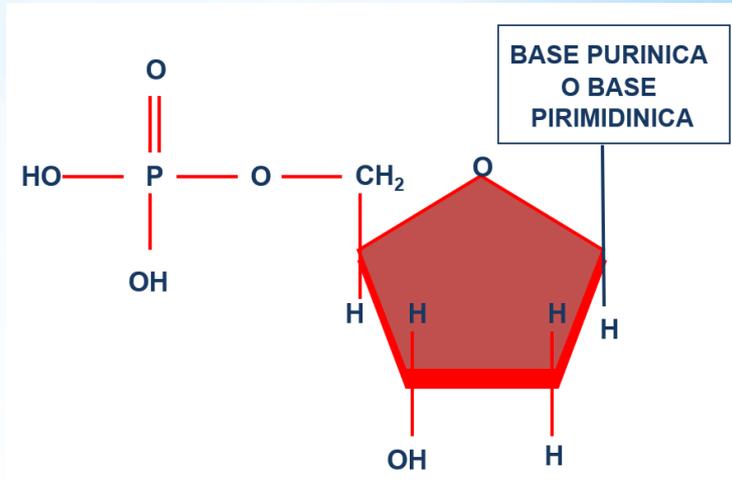
# I POLINUCLEOTIDI

i polinucleotidi si trovano in tutti gli organismi viventi. Sono dei polimeri di nucleotidi con uno scheletro costituito da una sequenza di **unita' monomeriche** detti desossiribonucleotidi .



# STRUTTURA CHIMICA

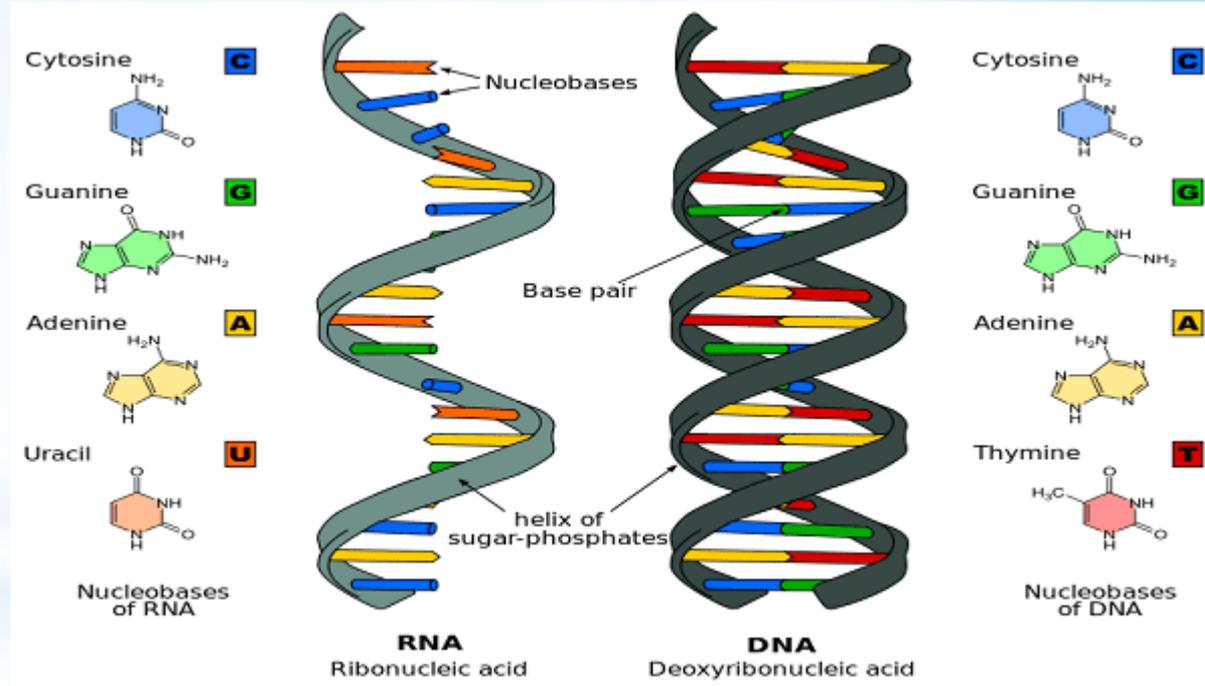
- Un desossiribonucleotide è un monomero di DNA
- Ogni **desossiribonucleotide** è composto da tre parti: una base azotata, uno zucchero desossiribosio e uno o più gruppi fosfato



- BASI PURINICHE:
  - ADENINA
  - GUANINA
- BASI PIRIMIDINICHE:
  - CITOSINA
  - TIMINA

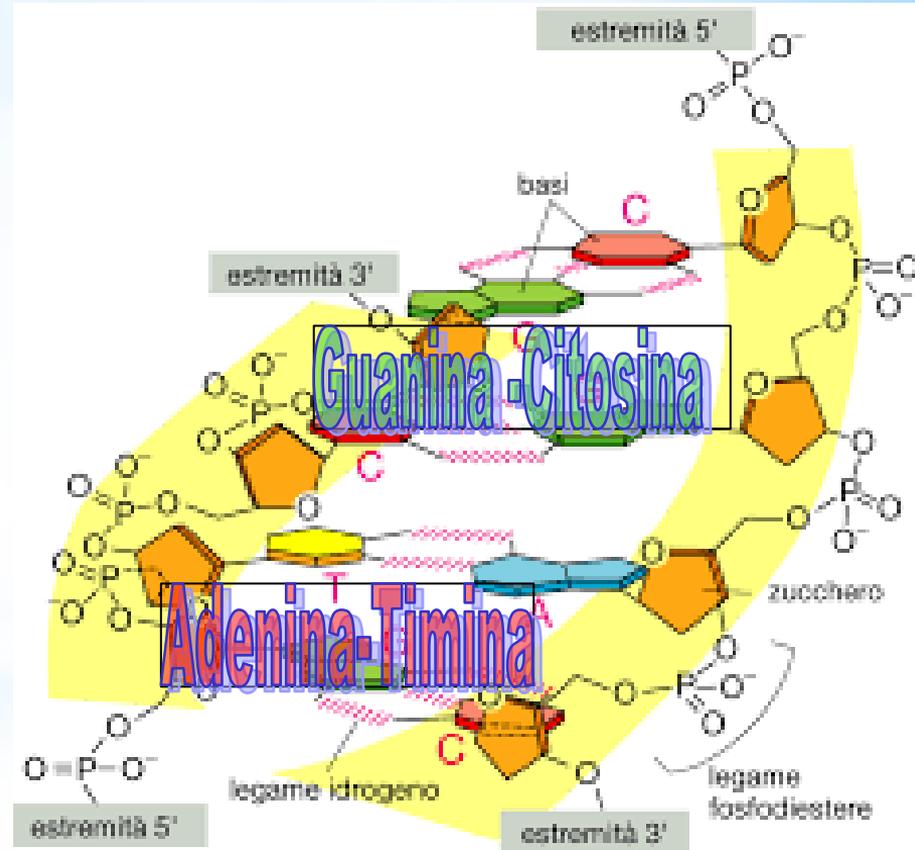
# STRUTTURA CHIMICA

I Polinucleotidi sono costituiti da più monomeri uniti insieme da legami fosfodiesterici a formare un polimero lineare.



# STRUTTURA STERICA

- due catene polinucleotidiche sono legate mediante legami idrogeno tra le coppie di basi tra una purinica (adenina e guanina) con una pirimidinica ( citosina e timina)
- Le catene polinucleotidiche sono accoppiate a formare una doppia elica

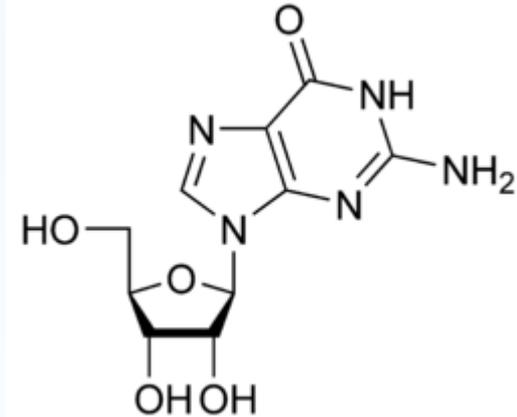


# LETTERATURA INTERNAZIONALE

In ambito scientifico è nota l'importanza delle frazioni del DNA. In particolare, [Michel P. Rathbone](#) ha dimostrato che:

frazioni del DNA hanno il ruolo di innescare il processo riparativo attivando il recettore adenosine  $A_{2A}$  e aumentando AMPc intracellulare e accelerando la guarigione di ferite

una grande varietà di cellule (fibroblasti, osteoblasti, cellule endoteliali, linfociti, cellule della neuroglia) se messe in coltura con metaboliti del DNA, aumentano la propria capacità replicativa.



[Purinergetic Signal](#). 2006 Nov; 2(4): 651–661.

Published online 2006 Jul 26. doi: [10.1007/s11302-006-9022-2](https://doi.org/10.1007/s11302-006-9022-2)

Non-adenine based purines accelerate wound healing

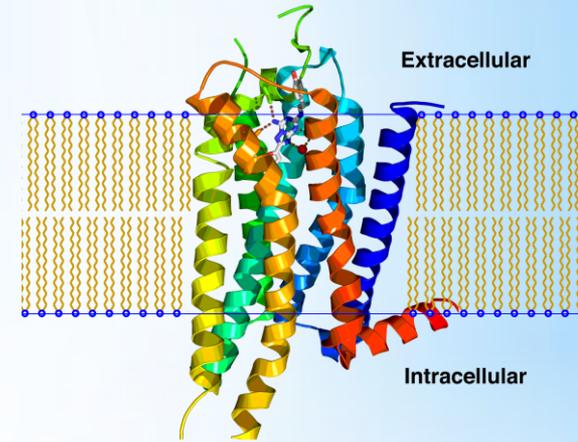
[Shucui Jiang](#), [Caleb C. J. Zavitz](#),<sup>2</sup> [Jian Wang](#),<sup>2</sup> [Amit Saraf](#),<sup>2</sup> [Robert Zielinski](#),<sup>2</sup> [James D. Ramsbottom](#),<sup>2</sup> [Patrizia Ballerini](#),<sup>3</sup> [Iolanda D'Alimonte](#),<sup>3</sup> [Silvia Romano](#),<sup>3</sup> [Gemma Fischione](#),<sup>3</sup> [Ugo Traversa](#),<sup>4</sup> [Eva S. Werstiuk](#),<sup>2</sup> and [Michel P. Rathbone](#),<sup>2,3</sup>

I polidossiribonucleotidi (PDRN) sono molecole di DNA a basso peso molecolare di origine naturale che stimolano la migrazione e la crescita cellulare, la produzione di proteine della matrice extracellulare (ECM) e riducono l'infiammazione.

Un totale di 29 studi sono stati trovati da PubMed e ricerche di [www.webofknowledge.com](http://www.webofknowledge.com): 20 erano sulla pelle (sei in vitro, sei in vivo, uno in vitro/vivo, sette studi clinici), mentre gli altri nove riguardavano l'osso (uno in vitro rigenerazione dei tessuti, due in vivo, uno clinico), 4 cartilagine (uno in vitro, uno vitro / vivo, due studi clinici) o tendinei (uno studio clinico).

I PDRN vengono generalmente somministrati da un minimo di tre a un massimo di cinque volte e agiscono attraverso l'attivazione del recettore A<sub>2A</sub>. Questa proteina appartiene alla famiglia dei recettori accoppiati a proteine G (GPCR) che possiede sette eliche alfa transmembrana, nonché un N-terminale extracellulare e un C-terminale intracellulare.

Gli A<sub>2A</sub>R sono il principale mediatore degli effetti antinfiammatori dell'adenosina. Il risultato è stato un miglioramento della crescita cellulare, della riparazione dei tessuti e riduzione del dolore e dell'infiammazione .



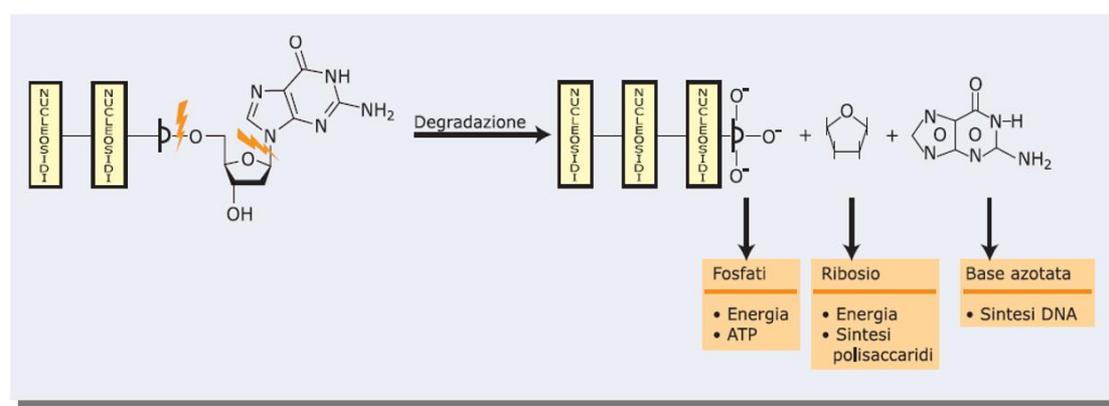
J Cell Physiol 232 (9), 2299-2307 Sep 2017 232 (9), 2299-2307 Sep 2017

**Polydeoxyribonucleotides (PDRNs) From Skin to Musculoskeletal Tissue Regeneration via Adenosine A<sub>2A</sub> Receptor Involvement**

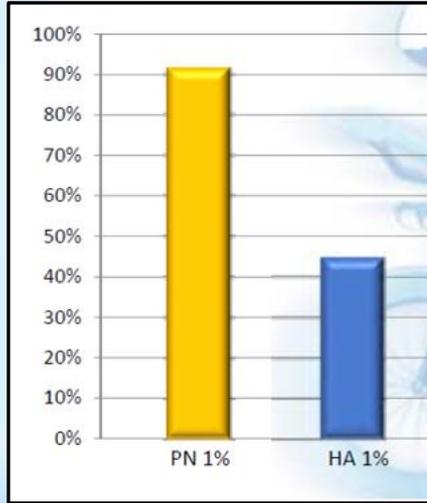
[Francesca Veronesi<sup>1</sup>](#), [Dante Dallari<sup>2</sup>](#), [Giacomo Sabbioni<sup>2</sup>](#), [Chiara Carubbi<sup>2</sup>](#), [Lucia Martini<sup>1</sup>](#), [Milena Fini<sup>1</sup>](#)

## MECCANISMO D'AZIONE

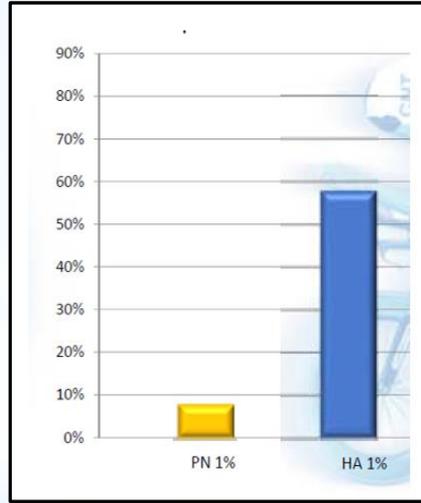
I PN si scompongono in semplici nucleotidi, nucleosidi e basi azotate, fisiologicamente presenti nell'ambiente extracellulare e vengono usati dal tessuto come substrati energetici e trofici per promuovere meccanismi di riparazione, e rigenerazione cellulare e sintesi di nuova ECM.



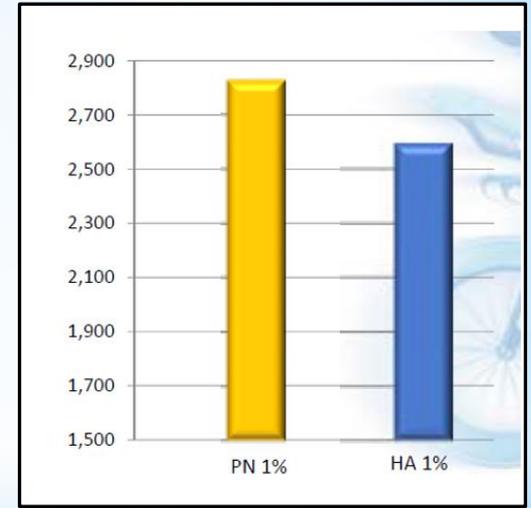
This study investigated the effect of polydeoxyribonucleotides (PDRNs) on cartilage degradation in vitro and on cartilage extracted cells. Human nasal cartilage explants were cultured, and the degree of proteoglycan degradation was assessed by measuring the amount of glycosaminoglycans released into the culture medium.



**Sopravvivenza cellulare**



**Mortalità cellulare**



**Concentrazione GAG**

# Chondrocytes treated with PDRNs showed a physiological deposition of extracellular matrix (aggrecan and type II collagen) PDRNs were able to inhibit proteoglycan degradation in cartilage explants

- Stimolo a geni catabolico come MMP-1, 3, and 13,
- COX2 → PGE-2
- NO
- Apoptosi condrociti
- Degradazione proteoglicani
- Degradazione collagene

- Ridotta sintesi proteoglicani
- Ridotta sintesi collagene
- Perdita di acqua
- Ridotta elasticità e comprimibilità

**DANNO**

**RIPARAZIONE**

## COSTITUENTI DELLA CARTILAGINE

**Componente cellulare** Condrociti che sintetizzano fibre collagene tipo II

**Matrice extracellulare formata da sostanza amorfa e da macromolecole strutturali**

1) Proteoglicani PG costituiti da un core proteico a cui è legato un numero molto elevato di catene polisaccaridiche che prendono il nome di glicosamminoglicani (GAG).

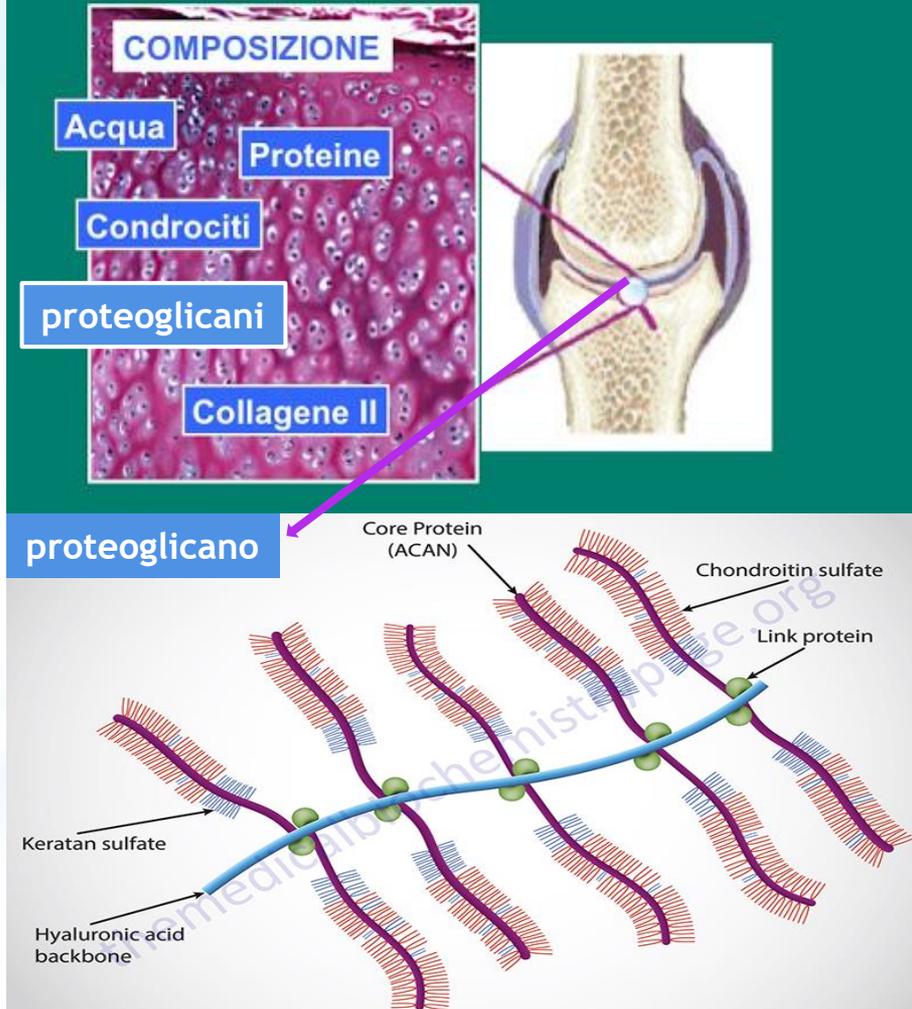
Acido ialuronico è la principale componente del GAG Dermatan Solfato (DS) e dell'eparina. E' uno zucchero esapiranoso.

2) Collagene di tipo II (95% di tutto il collagene e collagene minori)

3) Proteine non collageniche

4) Idrossiapatite di calcio

5) Acqua 60-80%



# ACIDO IALURONICO

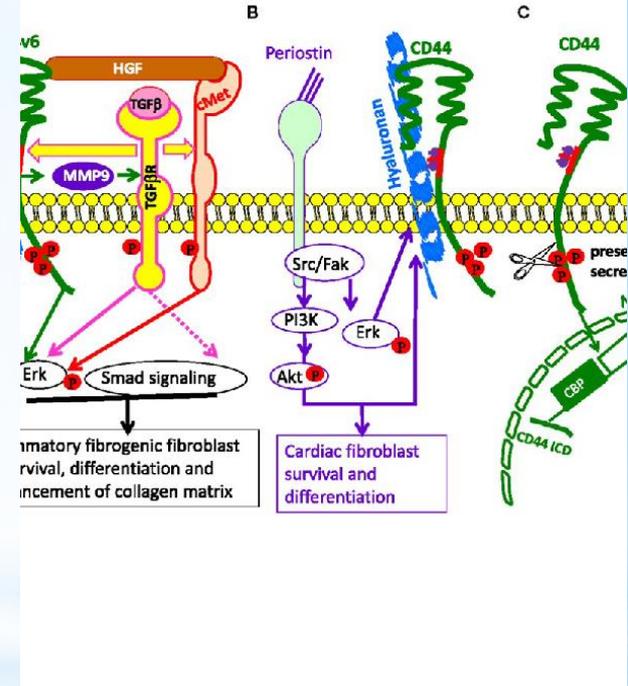
Acido ialuronico a Pm compreso tra 700 /900 K



Il CD 44 RECETTORE del SINOVIOCITA B è una molecola transmembranale composta di diversi domini. La terminazione N-terminale extracellulare può legare vari ligandi, inclusi ialuronato (HA), glicoproteine e proteoglicani a matrice extracellulare (ECM), fattori di crescita, citochine e metalloproteinasi della matrice



Produce nuovo acido ialuronico



# ACIDO IALURONICO

**Polisaccaride (glicosaminoglicano) formato dal ripetersi di lunghe sequenze di due zuccheri semplici, l'acido glucuronico e la N-acetilglucosamina uniti fra loro da legami glicosidici  $\beta$ -1,4 e  $\beta$ -1,3 •**

**Polimero lineare, di grandi dimensioni, flessibile ed estremamente polare**

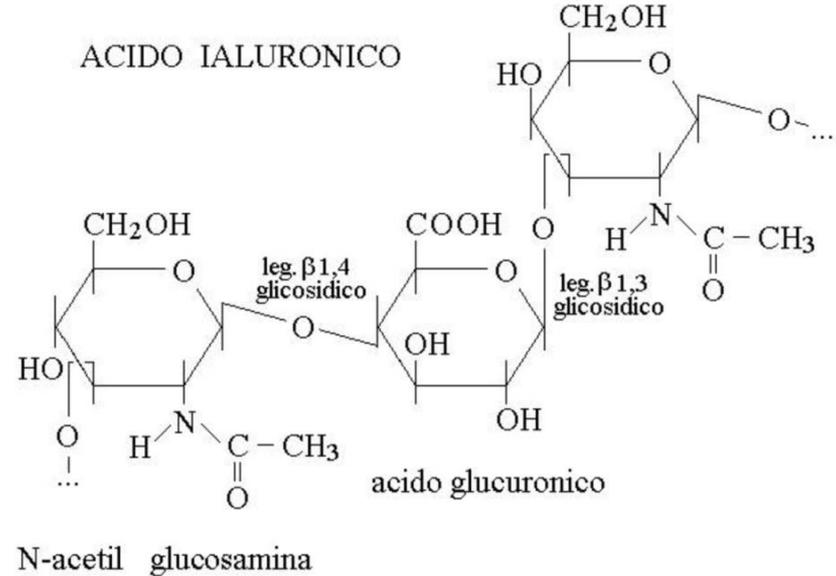
**Importante componente della ECM, insieme a collagene, elastina e fibronectina**

**Sintetizzato dai sinoviociti B, garantisce l'attività di filtro della membrana sinoviale e conferisce la comprimibilità alla cartilagine**

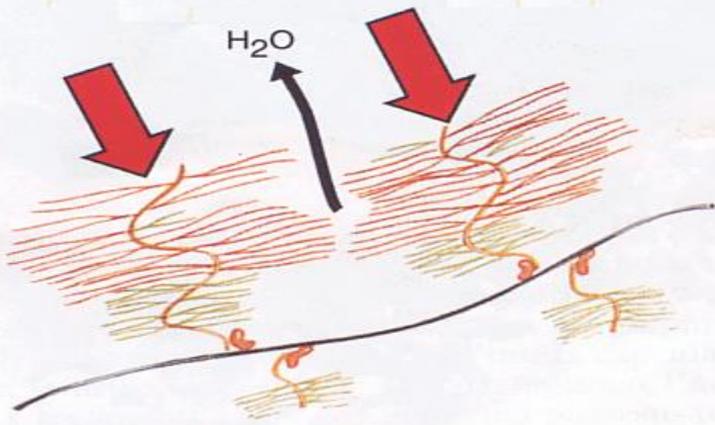
nell'umor vitreo dell'occhio;

- nel liquido sinoviale;
- nella pelle;
- nella cartilagine;
- nei tendini;
- nel cordone ombelicale;
- nelle pareti dell'aorta.

**Trattiene acqua : 1 gr di HA è in grado di trattenere 1000 gr di acqua.**



800-10.000 kDa - 0.5-4 mg/ml



# I GLICOSAMINOGLICANI (GAG) REGOLANO L'IDRATAZIONE DELLA CARTILAGINE E LA CAPACITÀ DI RESISTERE ALLE COMPRESSIONI

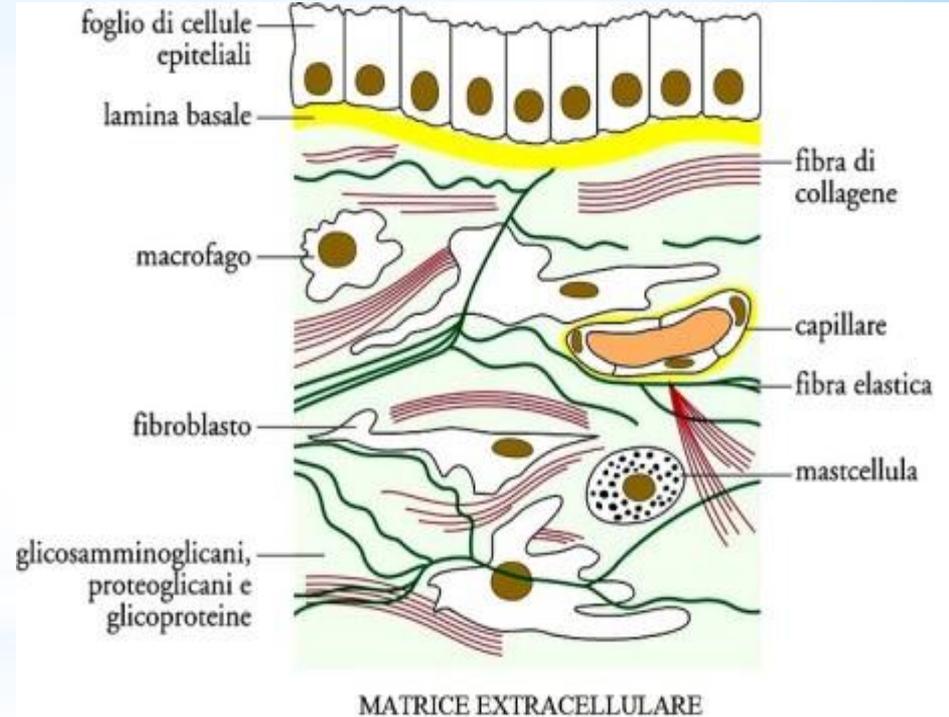
Nome	Monosaccaride acido o neutro	Amminosaccaride	Geometria di legame tra le principali unità monomeriche	Caratteristiche
<u>Condroitin solfato</u>	GlcUA o GlcUA(2S)	GalNAc o GalNAc(4S) o GalNAc(6S) o GalNAc(4S,6S)	$\rightarrow 4\text{GlcUA}\beta 1 \rightarrow 3\text{GalNAc}\beta 1 \rightarrow$	È il GAG più abbondante e si trova prevalentemente nelle <b>cartilagini</b> a cui conferisce le particolari caratteristiche di ammortizzazione.
<u>Dermatan solfato</u>	GlcUA o IdoUA o IdoUA(2S)	GalNAc o GalNAc(4S) o GalNAc(6S) o GalNAc(4S,6S)	$\rightarrow 4\text{IdoUA}\alpha 1 \rightarrow 3\text{GalNAc}\beta 1 \rightarrow$	Conferisce elasticità e resistenza alla <b>pele</b> e alle <b>valvole cardiache</b> .
<u>Cheratan solfato</u>	Gal o Gal(6S)	GlcNAc o GlcNAc(6S)	$\rightarrow 3\text{Gal}(6S)\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}(6S)\beta 1 \rightarrow$	cheratan solfato di tipo I è presente nella <b>cornea</b> mentre il tipo II è presente nel connettivo lasso e può essere un gruppo <b>fucosilato</b> .
<u>Eparina</u>	GlcUA o IdoUA(2S)	GlcNAc o GlcNS o GlcNAc(6S) o GlcNS(6S)	$\rightarrow 4\text{IdoUA}(2S)\alpha 1 \rightarrow 4\text{GlcNS}(6S)\alpha 1 \rightarrow$	Contiene una piccola componente peptidica di 2 <b>amminoacidi</b> ( <b>glicina</b> e <b>serina</b> ) e svolge la funzione di <b>anticoagulante</b> .
<u>Eparan solfato</u>	GlcUA o IdoUA o IdoUA(2S)	GlcNAc o GlcNS o GlcNAc(6S) o GlcNS(6S)	$\rightarrow 4\text{GlcUA}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\alpha 1 \rightarrow$	Ha una struttura molto simile a quella dell'eparina da cui si distingue per il grado inferiore di solfatazione e partecipa al riconoscimento cellulare.
<u>Acido ialuronico</u>	GlcUA	GlcNAc	$\rightarrow 4\text{GlcUA}\beta 1 \rightarrow 3\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow$	È l'unico GAG non solfato. Si trova libero all'interno delle <b>membrane sinoviali</b> in cui funziona come lubrificante e costituisce l'asse centrale dei proteoglicani

# MATRICE EXTRACELLULARE

1) La sostanza amorfa è composta da acqua (60-80%), gas, piccole proteine, metaboliti

2) macromolecole strutturali che conferiscono al tessuto forma e stabilità (**compressione**). Le macromolecole strutturali (20-40%) sono proteoglicani, glicoproteine

3) collagene tipo II (**trazione**).

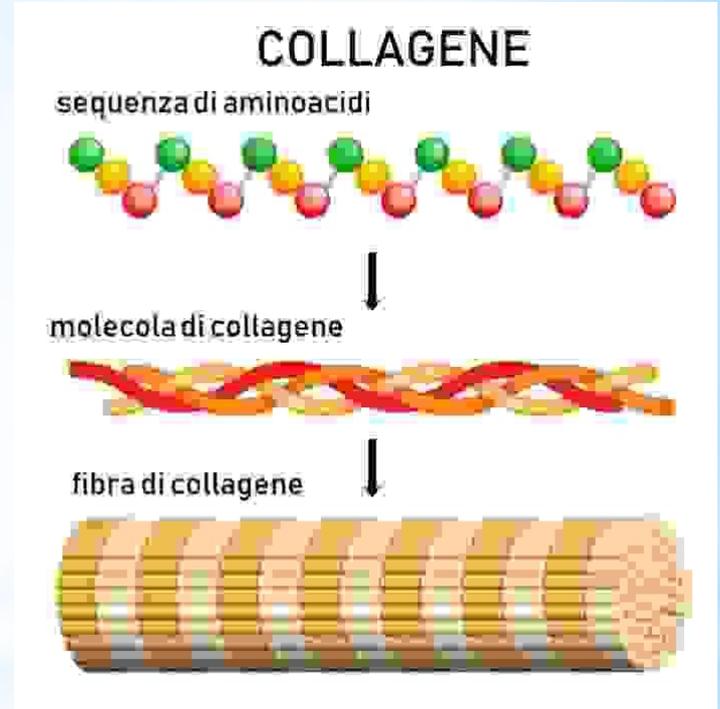


# COLLAGENE

Il collagene di tipo II costituisce il 90-95% del totale

I collageni di tipi II, VI, IX e XI formano delle fibrille incrociate visibili al microscopio elettronico

Il collagene di tipo X interviene nei processi di maturazione della cartilagine



**Sostanza  
fondamentale  
formata da GAG  
e PG**



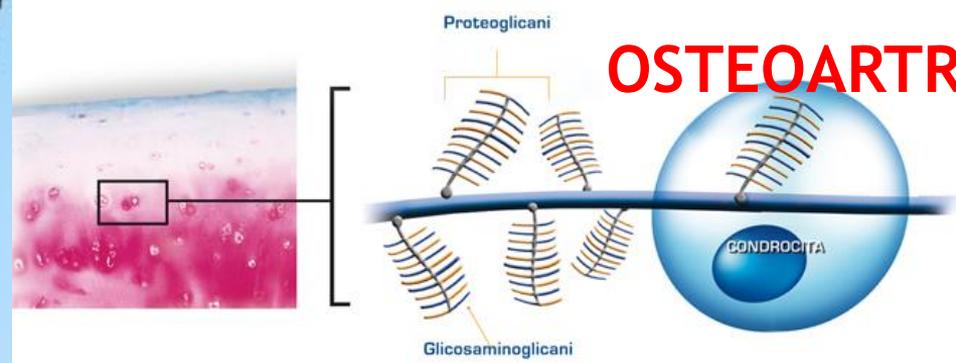
**Capace di  
assorbire le  
forze di  
compressione**

**Fibre collagene  
di tipo II**



**In grado di  
scaricare le  
forze di  
trazione**

# OSTEOARTROSI: COSA E'?



**teoria condro-centrica** malattia della cartilagine ialina articolare delle articolazioni sinoviali **diartrodiali** e dell'osso subcondrale

**teoria sinovio-centrica** malattia della membrana sinoviale, del liquido e della capsula articolare, dei legamenti e della muscolatura

## EPIDEMIOLOGIA

E' una patologia molto diffusa, infatti colpisce circa il 10% della popolazione adulta e il 50% di coloro che hanno più di 60 anni. In Italia si contano non meno **20% della popolazione**, su 55.000.000 ci sono **11.000.000 di artrosici**. Non si sa molto sulla **progressione** di OA.

I progetti di ricerca epidemiologica, studi di coorte e follow-up longitudinali, sono indirizzata a studi che valutino più articolazioni contemporaneamente e indaghino gli effetti indipendenti e interattivi di molteplici fattori di rischio per poter comprendere la storia naturale dell'OA e i suoi esiti. Importante è identificare dei sottoinsiemi omogenei di OA che facilitano la definizione di casi standardizzati.

# OA : PROCESSO DEGENERATIVO IN 2 FASI

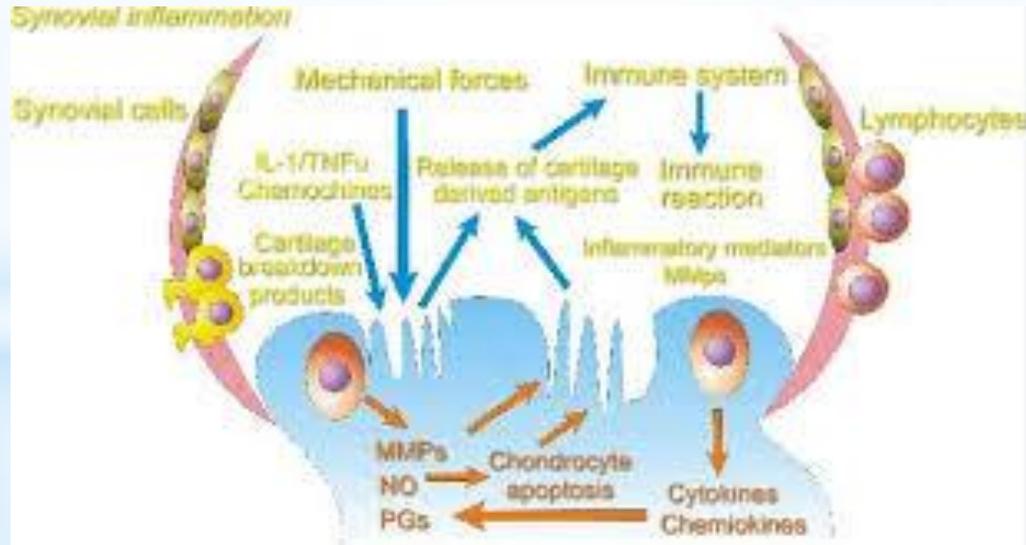
## La **FASE 1 BIOCHIMICA** o **EARLY OSTEO ARTRITIS**

Flogosi aspecifica, mediata dal rilascio di citochine, di metalloproteasi e di collagenasi nel distretto articolare con degradazione della matrice cartilaginea, delle fibre collagene e riduzione della concentrazione di proteoglicani, aumentato contenuto d'acqua con conseguente perdita di elasticità articolare e rigonfiamento edematoso della cartilagine stessa.  
Rx negativo.

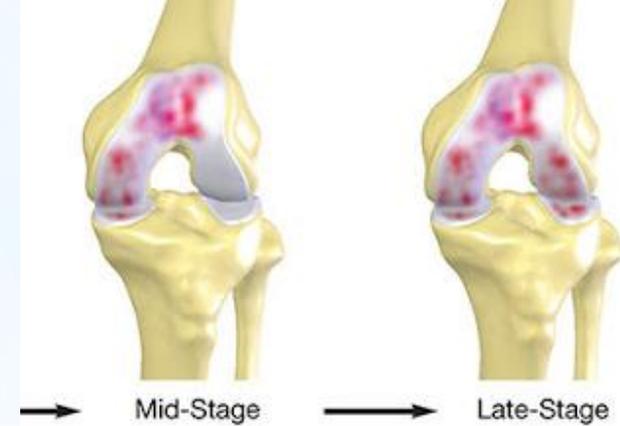


La **MEMBRANA SINOVIALE** normalmente è avascolare e, quindi, esclusa da qualsiasi sorveglianza immune. Nella OA si presenta iperplastica e con infiltrati di cellule infiammatorie richiamando aspetti della sinovia dei pazienti con AR early.

La esposizione dei componenti cartilaginei al sistema immune per invecchiamento, stress meccanico o per traumi innesca una reattività immunologica della cartilagine articolare inducendo una artrite autoimmune, avviata dalla produzione di citochine infiammatorie, chemochine, ossido nitrico e prostaglandine ed enzimi distruttivi che, a loro volta, degradano la matrice cartilaginea ed espongono ulteriori antigeni cartilaginei al sistema immune, il risultato sarà un circolo vizioso con processo infiammatorio cronico.



# FASE 2 DEL PROCESSO DEGENERATIVO



**LA FASE 2 MORFOLOGICA** :lesioni sia regressive che produttive a carico della cartilagine con iniziale fibrillazione degli strati più superficiali fino alla esposizione dell'osso subcondrale.

Fenomeni nell'osso subcondrale:

- 1) **l'eburnizzazione**: apposizione di osso neoformato compatto prodotto da osteoblasti Tale fenomeno porta ad una riduzione dello spazio articolare, misura usata per valutare la progressione della malattia con valore limite di 2 mm .
- 2) **le pseudocisti sottocartilaginee**. Il callo osseo riparativo col tempo porta al collasso dell'osso stesso con formazione di cisti sottocorticali o geoidi contenenti materiale semisolido o liquido costituito da tessuto mixoide, adiposo e fibroso, che si pensa sia dovuto al passaggio di liquido sinoviale attraverso i difetti presenti sulla superficie articolare
- 3) **la formazione di corpi liberi** dovuti alla calcificazione di frammenti osteo-cartilaginei staccatisi dalla superficie articolare danneggiata, in genere liberi nell'articolazione con tendenza alla necrotizzazione.
- 4) **gli osteofiti**. formazioni produttive presenti alla periferia dell'articolazione prodotti al fine di ampliare la superficie articolare, per raggiungere una maggior congruenza dei capi articolari

## FASI DELLA DEGRADAZIONE CARTILAGINEA

La cartilagine ialina è la varietà più diffusa di cartilagine *divisa in zona radiata*, più interna *zona intermedia* e *zona tangenziale*, la parte superficiale .

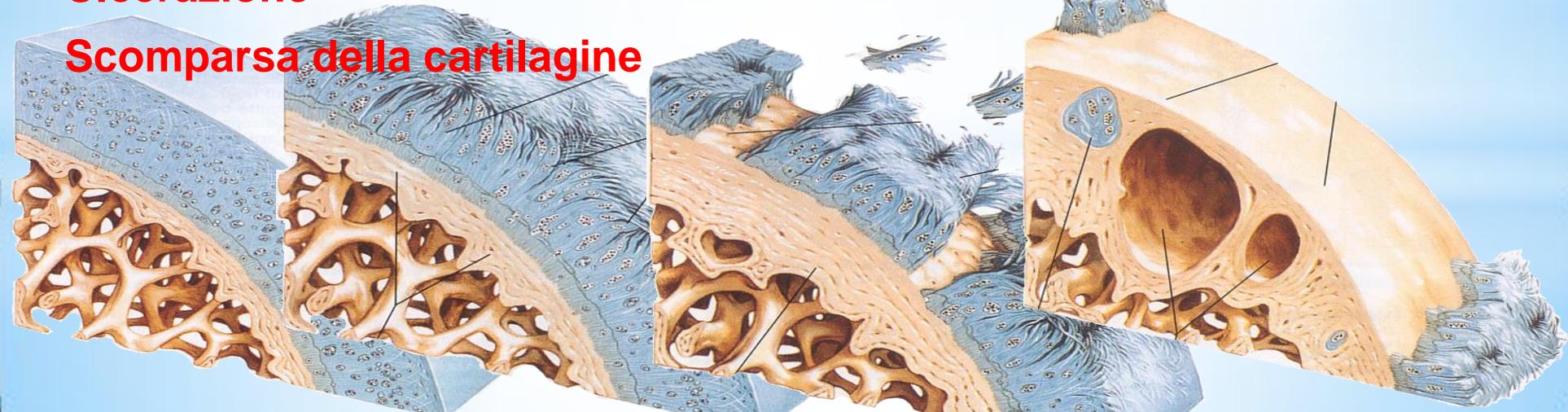
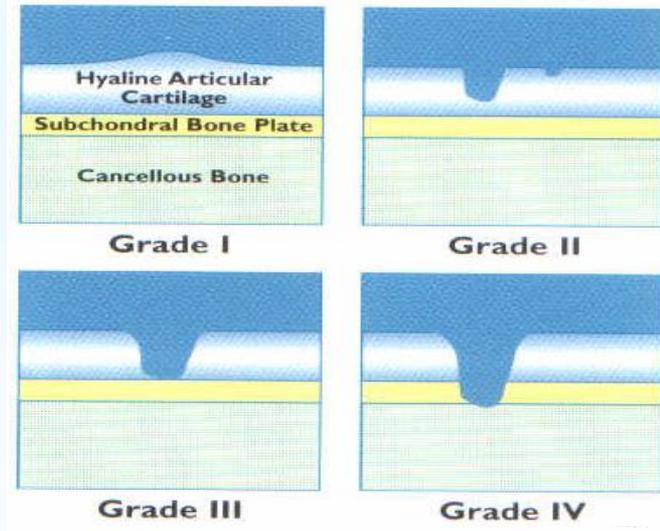
**Edema**

**Fissurazione**

**Fibrillazione**

**Ulcerazione**

**Scomparsa della cartilagine**



# **Il liquido sinoviale artrosico**

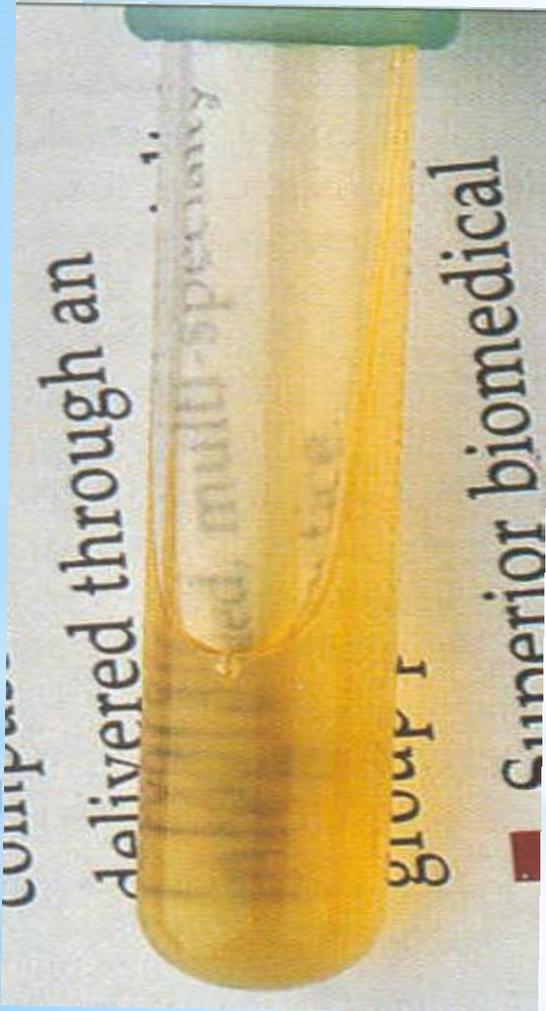
**La viscosità è inversamente proporzionale ai segni di infiammazione**

**Il volume può essere normale o aumentare fin oltre 100 ml (1000-3500/ml se presente flogosi)**

**Il colore è chiaro o leggermente torbido**

**Relativamente acellulare**

# IL LIQUIDO SINOVIALE NORMALE



**E' un dializzato del plasma**

**E' un liquido viscoso: ciò dipende dalla presenza di complessi proteine-acido ialuronico**

**Il volume è circa 0.5-1.5 ml**

**Il colore è giallo pallido (o giallo carico)**

**Vi è scarsa presenza di cellule (leucociti)**

# OSTEOARTROSI

## FATTORI DI RISCHIO

Sesso: ♀ > ♂

Obesità

Traumi e sovraccarico

Genetica

fumo

cattivo stile di vita

## SI PUO' PARLARE DI .....

OA **localizzata**: la patologia colpisce una sola articolazione.

OA **generalizzata**: la patologia colpisce diverse articolazioni.

OA **primaria**: la patologia è causata da fattori genetici.

OA **secondaria**: la patologia è causata da traumi, interventi chirurgici, problemi meccanici, problemi settici.

fratture articolari che causano danno della cartilagine articolare ed incongruità dei capi articolari; lesioni capsulo-legamentose che causano instabilità dell'articolazione con movimenti abnormi della stessa e conseguente sovrasollecitazione funzionale

necrosi asettica ed infarti che causano il collasso della superficie articolare e conseguente incongruità delle superfici articolari

emocromatosi, emofilia, ocronosi ed altre che con diversi meccanismi agiscono sulla cartilagine articolare alterandone le sue caratteristiche biochimiche e biomeccaniche

artriti autoimmuni e settiche che conducono alla distruzione dei capi articolari

alterazioni geneticamente determinate della sintesi del collagene o della morfologia dei capi articolari (malattia di Ehlers-Danlos, malattia di Marfan, nanismi ecc.)

# CLINICA

- 1) **Dolore meccanico** da carico o dolore alla pressione sulle rime meniscali ad es del ginocchio o sulle strutture periarticolari
- 2) **tumefazione** da sinovite
- 3) **Rigidità articolare** fino a limitazione funzionale sia in estensione che in flessione estreme e **zoppia**
- 4) Difficoltà nei movimenti e/o **atteggiamento in flessione** da contratture muscolari antalgiche
- 5) **scrosci i e crepitii articolari** alla palpazione e mobilizzazione passiva
- 6) **esami di laboratorio tradizionali** sono negativi ma alcuni **biomarcatori biochimici**, genetici, epigenetici sotto indagine potrebbero essere utilizzati nel futuro per guidare scelte terapeutiche  
sintomi extraarticolari come **fatica, disturbi del sonno ,ansia e depressione e ridotta qualità della vita**



Dallari et al. 2018	+	+	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
Giarratana et al. 2014	+	+	+	+	+	Allocation concealment (selection bias)
Vanelli et al. 2010	-	-	+	+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
Yoon et al. 2018	-	?	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
ZAZGYVA et al. 2013	-	+	+	+	?	Incomplete outcome data (attrition bias)
	+	+	-	+	-	Selective reporting (reporting bias)
	+	+	+	+	+	Other bias

[Medicine \(Baltimore\)](#). 2019 Sep; 98(39): e17386.  
 Published online 2019 Sep 27. doi: [10.1097/MD.00000000000017386](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017386)  
 PMID: PMC6775356

The efficacy and safety of polydeoxyribonucleotide for the treatment of knee osteoarthritis  
 Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials  
[Man Soo Kim](#), MD, [Ryu Kyoung Cho](#), MD, and [Yong In](#), MD, PhD\*  
 Monitoring Editor: [Jenn-Haung Lai](#).

# CLINICAL TRIAL :CONFRONTO ACIDO IALURONICO E POLINULEOTIDI

75 patients affected by knee OA were assessed for eligibility and 72 were enrolled and randomized to receive either intra-articular polynucleotides (Condrotide-36 patients) or hyaluronic acid (Hyalubrix-36 patients) at the Orthopedic Institute "Gaetano Pini" (Milan). All patients underwent three intra-articular injections of Condrotide or Hyalubrix with an interval of 1week

Condrotide is as effective as Hyalubrix in reducing knee OA symptoms but showed an earlier response on pain reduction and can therefore be considered a valid alternative to the use of HA in the treatment of OA, avoiding the adverse events of NSAIDs and of intra-articular corticosteroids.

•Knee 21 (3), 661-8 Jun 2014

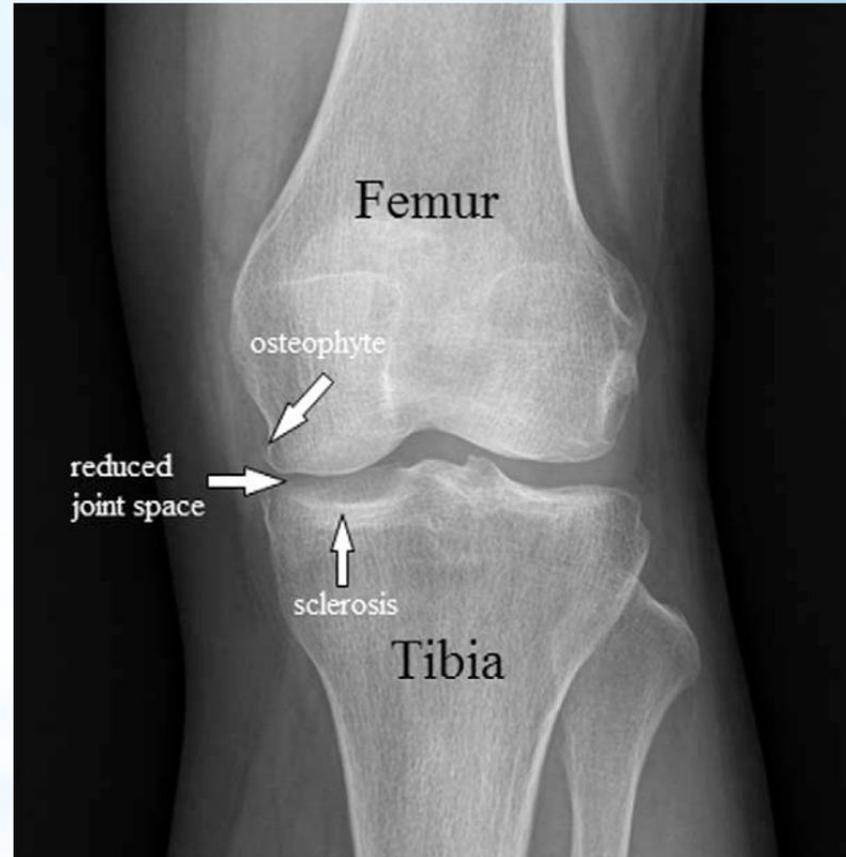
•A Randomized Double-Blind Clinical Trial on the Treatment of Knee Osteoarthritis: The Efficacy of Polynucleotides Compared to Standard Hyaluronian Viscosupplementation

[Laura S Giarratana](#)<sup>1</sup>, [Bruno M Marelli](#)<sup>2</sup>, [Calogero Crapanzano](#)<sup>3</sup>, [Silvia E De Martinis](#)<sup>4</sup>, [Luca Gala](#)<sup>5</sup>, [Marcello Ferraro](#)<sup>6</sup>, [Niccolò Marelli](#)<sup>7</sup>, [Walter Albisetti](#)<sup>8</sup>

# A CASE REPORT

We present a case of a female patient with KOA who was successfully treated after receiving multiple IAI of PN for intractable knee pain.

The important point of this case report is that IAI of PN is an efficient therapeutic option for treatment of KOA if HA injection is unsuccessful

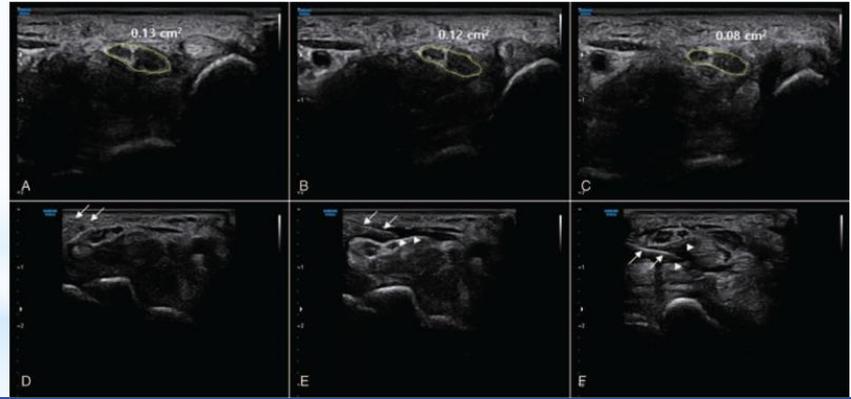
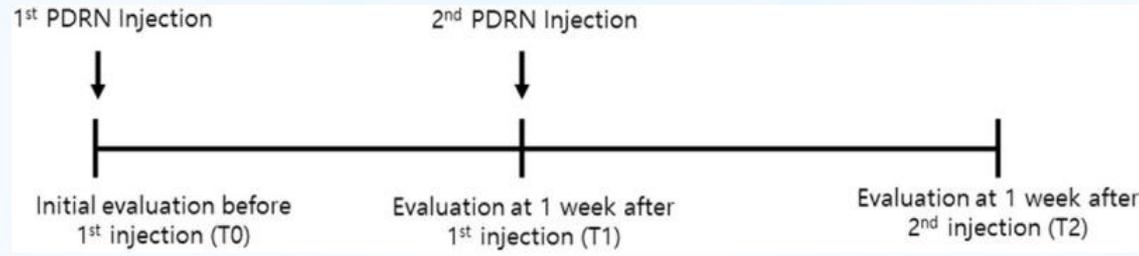


[Medicine \(Baltimore\)](#). 2017 Dec; 96(49): e9127.

Published online 2017 Dec Effect of multiple intra-articular injections of polynucleotides on treatment of intractable knee osteoarthritis. A case report

[Jong-Uk Mun](#), MD,<sup>a</sup> [Hyung Rae Cho](#), MD,<sup>b</sup> [Young Soon Choi](#), MD, PhD,<sup>c</sup> and [Young Uk Kim](#), MD<sup>c,\*</sup>

In supine position, ultrasound-guided injection of polydeoxyribonucleotide into the **CARPAL TUNNEL** was performed at the level of the forearm wrist crease, using 5.625mg/3mL of polydeoxyribonucleotide (Rejuvenex, PharmaResearch Products, South Korea), with a 27-gauge, 1.5-inch needle.<sup>[9]</sup> The total injection volume was 3mL. Lidocaine or saline was not added in conjunction with polydeoxyribonucleotide. Polydeoxyribo-nucleotide injection was given twice with a 1-week interval.



# MASTELLI KNOW HOW CONTROLLO COMPLETO DELLA FILIERA

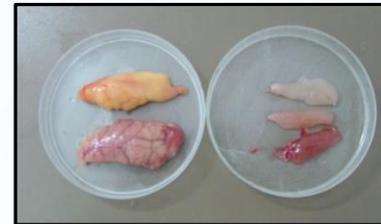
Estrazione da pesce con know how innovativo di Mastelli  
da pesce allevato anche per alimentazione umana.



Allevamento ittico italiano

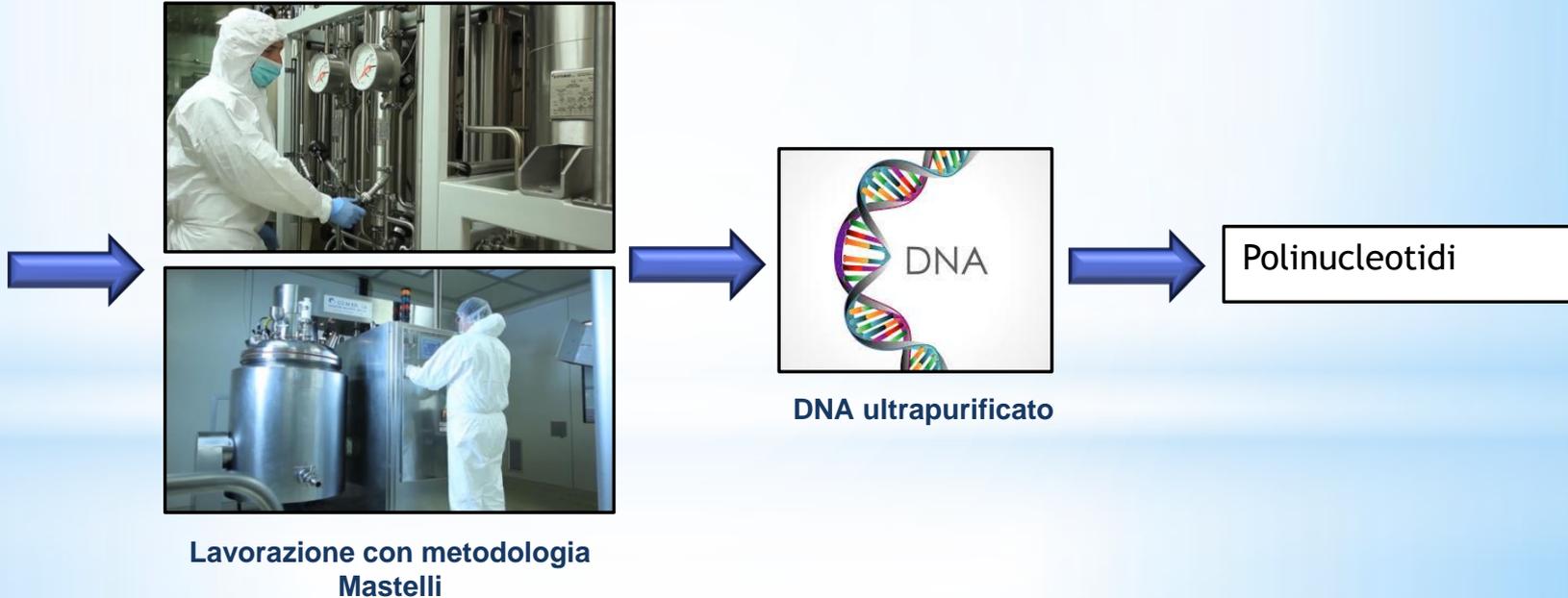


Estrazione gonadi



Canale alimentare

# MASTELLI KNOW HOW CONTROLLO COMPLETO DELLA FILIERA



# I POLINUCLEOTIDI

- **Di origine naturale (estratti da pesce)**
- **Svolgono un'azione trofica e di stimolo sui fibroblasti**
- **Grazie al loro effetto favorente la rigenerazione, i PN contribuiscono a trattare tessuti danneggiati, senescenti e atrofici, come evidenziato sia in modelli in vitro che in modelli in vivo**

## I POLINUCLEOTIDI

**Condrotide® CE0373 Gel intra-articolare ai Polinucleotidi, lubrificante e viscosizzante delle articolazioni**

Condrotide è progettato per un impiego monouso.



## PRECAUZIONI

Condrotide deve essere utilizzato con particolare attenzione in presenza di stasi linfatica o venosa nella gamba. In presenza di versamento articolare se ne consiglia l'aspirazione prima di iniettare il prodotto. Si consiglia dopo l'infiltrazione al paziente di evitare le attività fisiche impegnative e di riprendere le normali attività dopo un paio di giorni. Non utilizzare disinfettanti a base di sali di ammonio quaternario o clorexidina. Non iniettare per via vascolare, al di fuori della cavità articolare, nel tessuto sinoviale o nella capsula articolare. Non iniettare se si notano impurezze nella siringa.

## CONTROINDICAZIONI

L'uso di Condrotide è controindicato nei soggetti con ipersensibilità ai componenti del prodotto o con anamnesi positiva per allergia ai prodotti di origine ittica.

Condrotide non deve essere iniettato in presenza di un'articolazione infetta o gravemente infiammata o se il paziente presenta un'infezione in prossimità della sede da infiltrare, onde evitare la possibilità di insorgenza di artriti batteriche.

L'efficacia e la sicurezza di Condrotide non sono state stabilite in pazienti con patologie autoimmuni, nelle donne in gravidanza o in allattamento e nei bambini,

Sono possibili con Condrotide gli eventi avversi associati alla pratica delle iniezioni intra-articolari: dolore, sensazione di calore, arrossamento o gonfiore.

Manifestazioni secondarie possono essere contenute mantenendo a riposo l'articolazione ed applicandolocalmente del ghiaccio

## Covid-19 - Raccomandazioni per gli operatori sanitari

si raccomanda di promuovere misure igienico-sanitarie, quali buona igiene respiratoria e etichetta respiratoria; frequente lavaggio accurato delle mani; evitando di toccarsi gli occhi, la bocca e il naso; smaltimento sanitario delle secrezioni orali e nasali, evitando il contatto con i malati.



**IN ITALIA l'infiltrazione e il NEEDLING sono MANU MEDICA  
IL MEDICO DEVE SAPER INFILTRARE ...non esiste una certificazione**

**CRITERI DI ESCLUSIONE PER INFILTRAZIONI INTRAARTICOLARI :**

**terapia anticoagulante in atto  
coagulopatie e trombocitopenia  
infezioni generali o cutanee nei distretti da trattare**

**CRITERI DI STERILITA'**

**NON USARE COME DISINFEZIONE AMMONIO QUATERNARIO  
( DISAN 50,BOSCAROL,GERMICID)**

**Utile clorexidina,amuchina,benzalconio cloruro....iodopovidone..**



**PRIMA DI QUALSIASI INFILTRAZIONE ESEGUIRE UNA ANAMNESI ACCURATA**

**PRIMA DEL CORTISONICO chiedere SE GLICEMIA ALTA E MISURARE LA PRESSIONE**

**PRIMA DELL'ACIDO IALURONICO chiedere SE ALLERGIE O INTOLLERANZE**

**PRIMA DEL CROSS LINCATO escludere LINFEDEMA ARTI INFERIORI ALLERGIE O INTOLLERANZE**

**PRIMA DEL POLINUCLEOTIDE escludere LINFEDEMA ARTI INFERIORI ALLERGIE O INTOLLERANZE**

## **DOVE?**

Intraarticolare o intratendineo o sottocute

## **QUANDO?**

Gradi iniziali di osteoartrosi da 1 a 3 KL

## **QUANTE VOLTE ?**

2 o 3 volte



# ESAME OBIETTIVO

**R.O.M**

**P.R.O.M.**

**STABILITÀ**

**ANOMALI MOVEMENTI E MALEALLINEAMENTI E DEFORMITA'**

**TEST : BALLOTTAMENTO ROTULA ,LACHMAN,STRESS IN VARO-VALGO**



# LYSHOLM KNEE SCORE

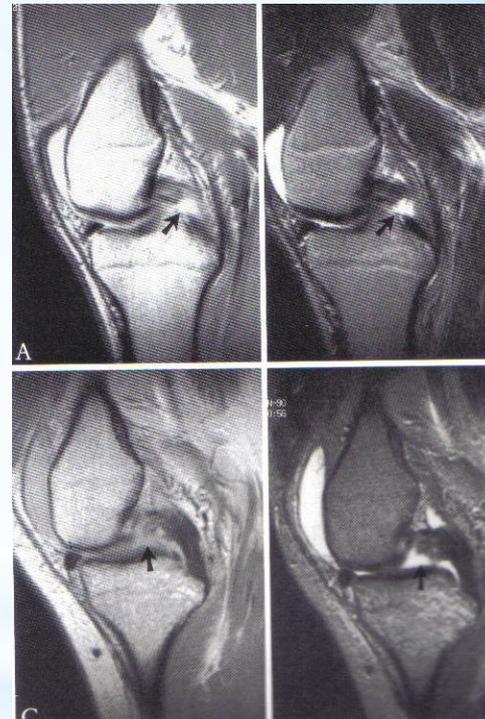
Questa scala è stata pensata in modo specifico per la valutazione **dopo procedure chirurgiche** delle lesioni dell'apparato legamentoso del ginocchio ed è fra i pochi sistemi di valutazione che **non** prende in considerazione i dati derivanti **dall'esame obiettivo**.

E' costituita da 8 items relativi alla capacità di camminare senza ausili, alla zoppia, alla presenza di blocchi articolari, al dolore, all'instabilità e alla tumefazione oltre all'abilità ad accovacciarsi e nel salire le scale. La scala è autocompilabile in un tempo massimo di 7 minuti.



## Più specifica per valutare la ripresa sportiva

1. LATO:
2. ANAMNESI TRAUMATOLOGICA
3. LESIONI ASSOCIATE:
4. INTERVENTO CHIRURGICO
5. PROTOCOLLO RIABILITAZIONE:
6. VALUTAZIONE CLINICA IKDC(7TEST) A=NORM B=QUASI C=ANORM D=GRAV ANORM :
7. DOLORE:
8. VERSAMENTO
9. SENSAZIONE DI INSTABILITA':
10. TEST DI LACHMAN A 25°(0-2MM/3-5MM/6-10MM):
11. CASSETTO ANTER A 70°:
12. PIVOT SHIFT:
13. ROM
14. CEDIMENTI
15. CREPITII ARTICOLARI:
16. TEST ONE LEG HOP:

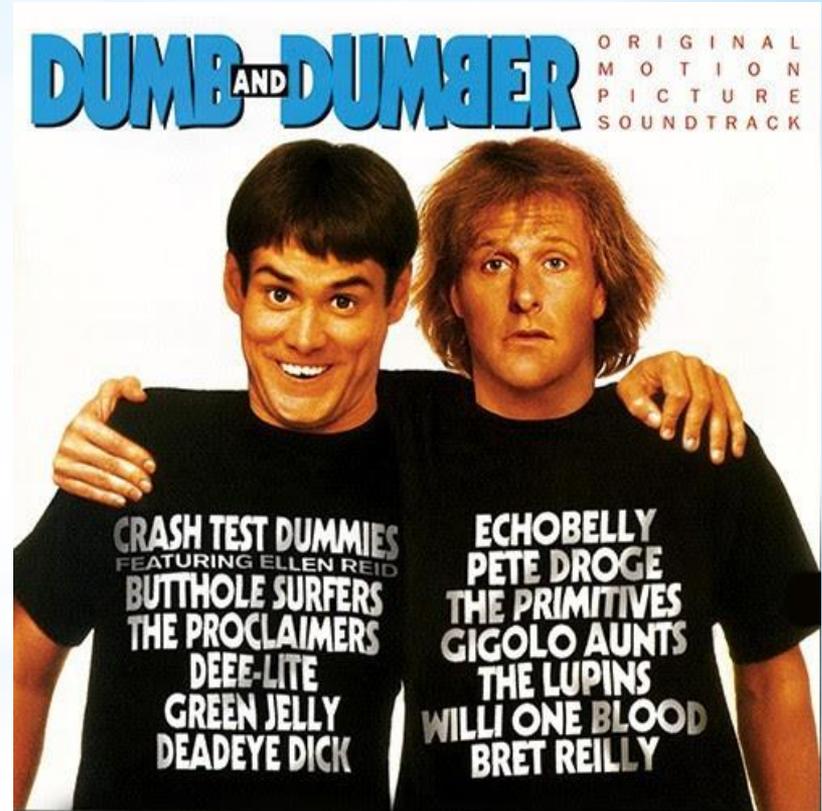


# WOMAC Western Ontario and MacMaster OA Index

Diviso in Womac **funzione rigidità e dolore** .

Si focalizza sulle conseguenze a lungo termine.

La sottoscala del dolore del WOMAC è **inadeguata per misurare il dolore in un paziente con un basso funzionamento cognitivo**, e quindi si associa anche una VAS



# KOOS

## The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score

Il KOOS è stato validato per numerosi interventi ortopedici come la ricostruzione del legamento crociato anteriore, la meniscectomia e la protesi totale di ginocchio.

La autocompilazione dura circa 10 minuti  
il KOOS contiene **42 domande in 5 sottoscale** segnate separatamente: dolore, altri sintomi come gonfiore, ridotta gamma di movimenti e sintomi meccanici, funzione nella vita quotidiana (ADL), funzione nello sport e ricreazione e qualità della vita correlata al ginocchio (QOL) e soddisfazione.

Funzioni incluse nella sottoscala **Sport** e attività ricreative come accovacciarsi, inginocchiarsi, saltare, girare / torcersi e correre

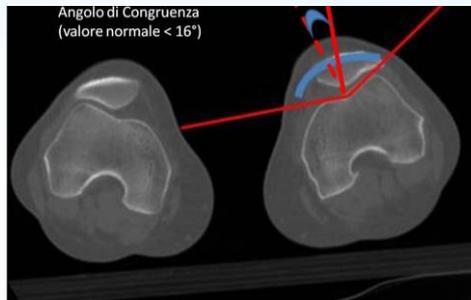


# DIAGNOSI STRUMENTALE

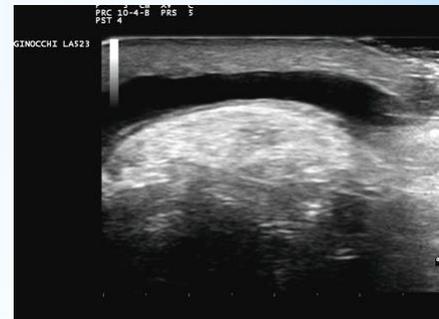
RX STANDARD O SOTTO CARICO RMN



TC



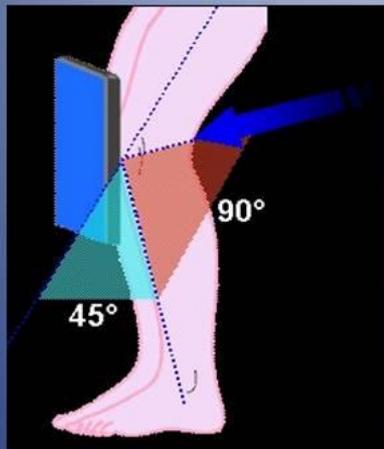
ECOGRAFIA MUSCOLOSCHELETRICA



RX ASSIALI DI ROTULA A 30° 60° 90°



# Proiezione di ROSEMBERG



Posizione paziente: in orto, P.A. ginocchia  
flesse  $45^{\circ}$

Raggio centrale: cranio caudale  $25^{\circ}$

Strutture visualizzate: spina mediale e laterale,  
solco intercondiloideo.

## LA CLASSIFICAZIONE RADIOGRAFICA DELL'ARTROSI DEL GINOCCHIO SECONDO KELLGREN LAWRENCE

La scala di **Kellgren Lawrence** classifica l'artrosi di ginocchio in 5 gradi in base a riduzione dello spazio articolare e la presenza di osteofiti. In una radiografia standard lo spazio tra le ossa sembra vuoto perché la cartilagine non è visibile pertanto ogni riduzione dello spazio articolare del ginocchio corrisponde ad una riduzione in spessore della cartilagine. Ha valore medico legale, accettata in Italia dall' **INAIL** nelle valutazioni delle **invalidità lavorative** e nella determinazione delle limitazioni ed **incapacità lavorative da lavori usuranti**.

- **Grado 0:** non visibile modificazioni artrosiche;
- **Grado 1:** dubbio restringimento dello spazio articolare e minuta formazione di osteofiti;
- **Grado 2:** minime alterazioni del profilo marginale, formazione limitata di osteofiti e possibile restringimento dello spazio articolare;
- **Grado 3:** moderate multiple formazioni osteofitosiche, restringimento visibile e limitato dello spazio articolare e sclerosi ossea iniziale non marcata;
- **Grado 4:** severo restringimento dello spazio articolare con marcata sclerosi ossea, deformazione ossea visibile e non discutibile, ampia formazione di osteofiti

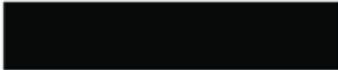


# CLASSIFICAZIONE DI AHLBACK

1. **Restringimento della rima**
2. **Scomparsa della rima**
3. **Minima erosione ossea (0-5 mm)**
4. **Moderata erosione ossea (< 10 mm)**
5. **Grave erosione ossea**



# OUTERBRIDGE 1961

	MR IMAGING	ARTHROSCOPY	MACROSCOPY	SCHEMATIC DRAWING OF THE ARTICULAR CARTILAGE
Grade 0	homogenous and smooth delineation	uniform thickness and intact surface	normal cartilage	
Grade 1	focal areas of hyperintensity with normal contour	softening or swelling of cartilage	focal thickening	
Grade 2	blister-like swelling/fraying of articular cartilage extending to the surface	fragmentation and fissuring within soft areas of articular cartilage	superficial defect(s), less than 50%	
Grade 3	partial thickness cartilage loss with focal ulceration	partial thickness cartilage loss with fibrillation ("crab-meat appearance")	Deep defect(s) more than 50%	
Grade 4	exposed subchondral bone	cartilage destruction with exposed subchondral bone	Full thickness defect(s)	

# Correlazione tra quadro clinico e patterns radiologici ed ecografici in pazienti affetti da artrosi sintomatica dell'anca\*

*Correlation between radiologic and ultrasonographic patterns and clinical manifestations in symptomatic hip osteoarthritis*

A. Migliore<sup>1</sup>, S. Tormenta<sup>1</sup>, F. Iannesi<sup>1</sup>, E. Mascheroni<sup>1</sup>, E. Barbati<sup>1</sup>, A. Capuaroli<sup>1</sup>, M. Diaco<sup>1</sup>, U. Massafra<sup>1</sup>, C. Padalino<sup>1</sup>, F. Vacca<sup>1</sup>, A. Alimonti<sup>1</sup>, LS. Martin<sup>2</sup>, M. Di Giacomo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unità Operativa Semplice di Reumatologia, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Centro ricerche

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale Regina Apostolorum, Roma

<sup>3</sup>Unità Operativa di Reumatologia, San Filippo Neri, Roma

Pietro, Roma;

## Lequesne Index

Correlazione tra i patterns ecografici e il grado radiologico di Kellgren Lawrence e i valori della scala analogica del dolore dell'indice algofunzionale di Lequesne.

	Patterns US	P
K/L	r=0,35	p<0,0001
VAS	r=0,12	p=0,009
LEQ	r=0,20	p<0,0001

K/L

VAS



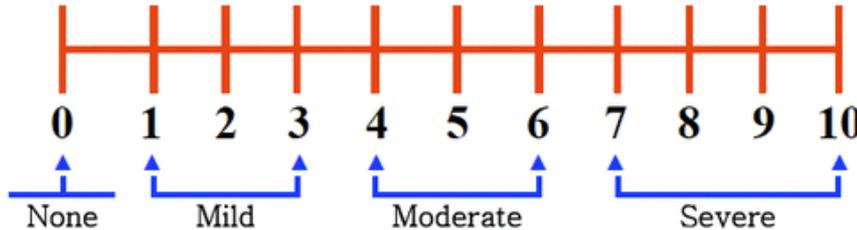
# Dolore da Osteoartrosi

## Dolore nocicettivo e neuropatico

**DOLORE NOCICETTIVO:**  
determinato da stimoli algogeni che interessano i recettori periferici (somatico o viscerale).



**DOLORE NEUROPATICO:** dolore determinato da una lesione intrinseca della via nervosa, a cui seguono alterazioni della ricezione o trasmissione del messaggio doloroso (periferico, periferico-centrale e centrale).



**DN4 - QUESTIONNAIRE**

To estimate the probability of neuropathic pain, please answer yes or no for each item of the following four questions.

**INTERVIEW OF THE PATIENT**

**QUESTION 1:**  
Does the pain have one or more of the following characteristics? YES NO

Burning .....

Painful cold .....

Electric shocks .....

**QUESTION 2:**  
Is the pain associated with one or more of the following symptoms in the same area? YES NO

Tingling .....

Pins and needles .....

Numbness .....

Itching .....

**EXAMINATION OF THE PATIENT**

**QUESTION 3:**  
Is the pain located in an area where the physical examination may reveal one or more of the following characteristics? YES NO

Hypoesthesia to touch .....

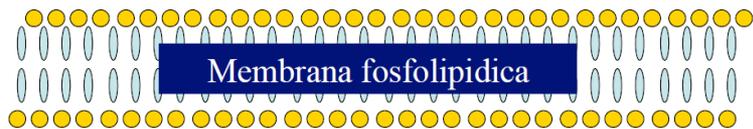
Hypoesthesia to pinprick .....

**QUESTION 4:**  
In the painful area, can the pain be caused or increased by: YES NO

Brushing? .....

YES = 1 point  
NO = 0 points

Patient's Score: /10

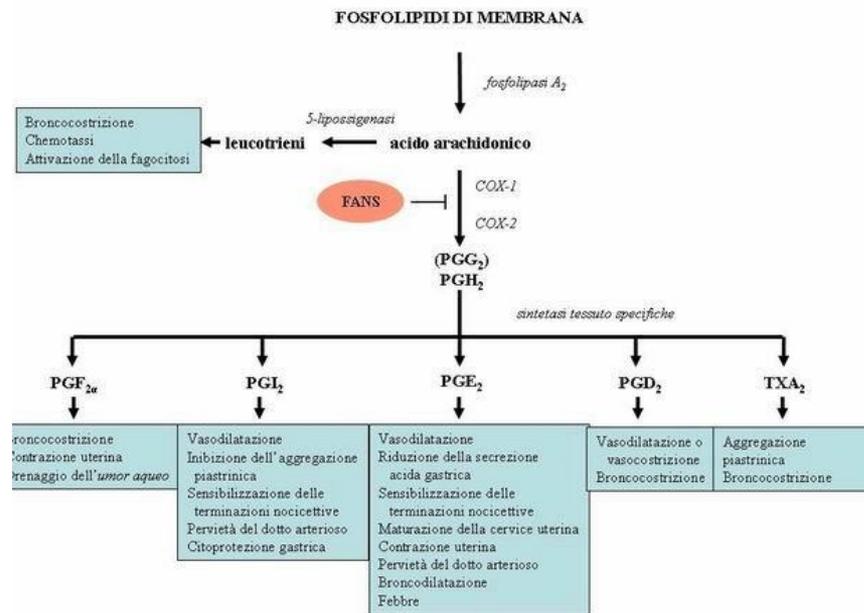


STIMOLO MECCANICO,  
TERMICO O CHIMICO

Phospholipase A2

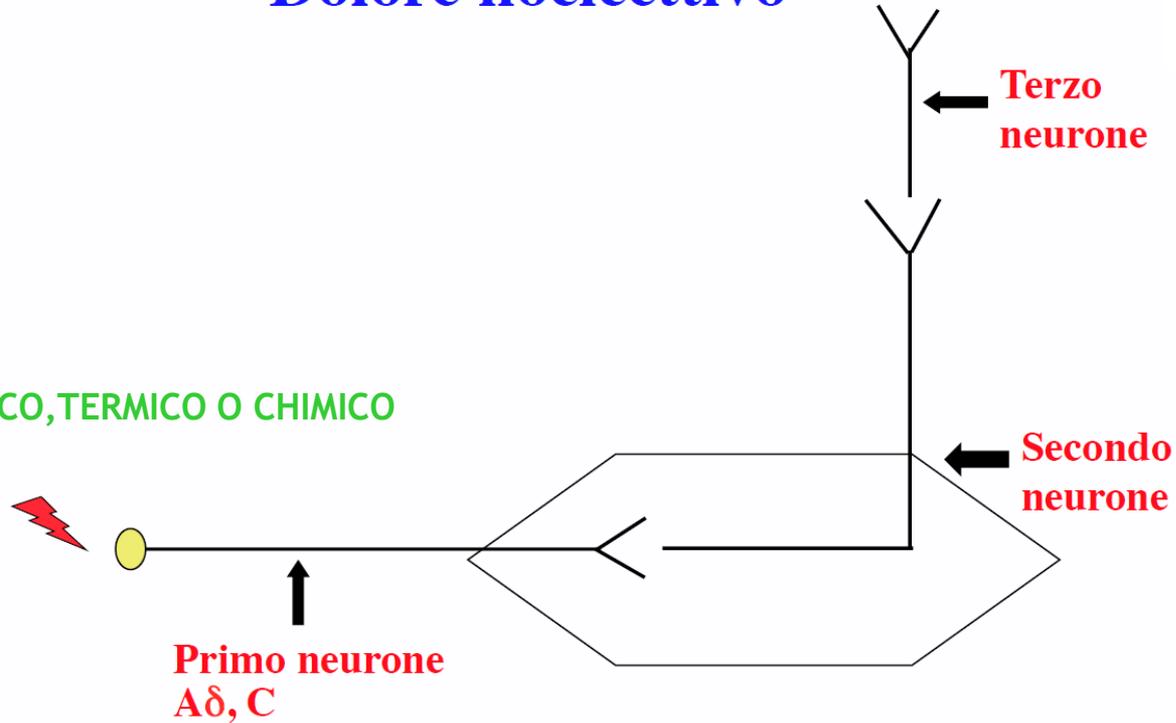


Acido Arachidonic



L'acido arachidonic è liberato dalla molecola di fosfolipide dall'enzima fosfolipasi A2

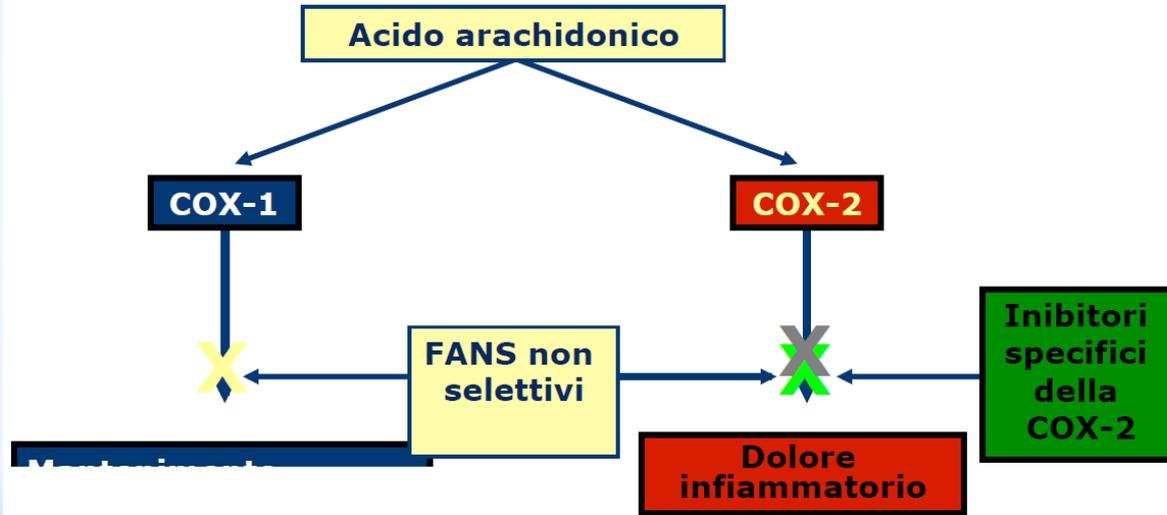
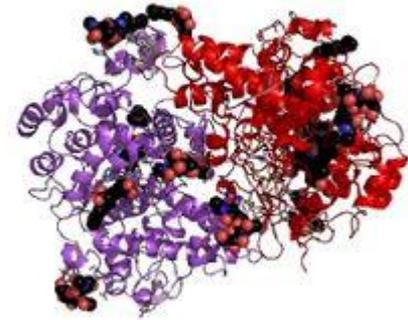
# Dolore nocicettivo



VAS  
McGill Pain Questionnaire  
ALGOMETRI  
Indice algo-funzionale di  
Lequesne per la gonartrosi

STIMOLO MECCANICO, TERMICO O CHIMICO

# Cascata dell'acido arachidonico e inibizione delle cicloossigenasi



La **prostaglandina-endoperossido sintasi** (o **ciclossigenasi**, **COX**), è un [enzima](#) appartenente alla classe delle [ossidoreduttasi](#), che catalizza la conversione di [acido arachidonico](#) (un acido grasso polinsaturo a 20 atomi di [carbonio](#)) in endoperossido prostaglandinico. Le cicloossigenasi sono responsabili della sintesi delle [prostaglandine](#) deputate alla regolazione di numerosi fenomeni biologici, tra i quali l'[infiammazione](#), la sensibilità dolorifica, la [febbre](#), le secrezioni degli organi digerenti, la filtrazione dei liquidi a livello renale, la [riproduzione](#) e la coagulazione del sangue.

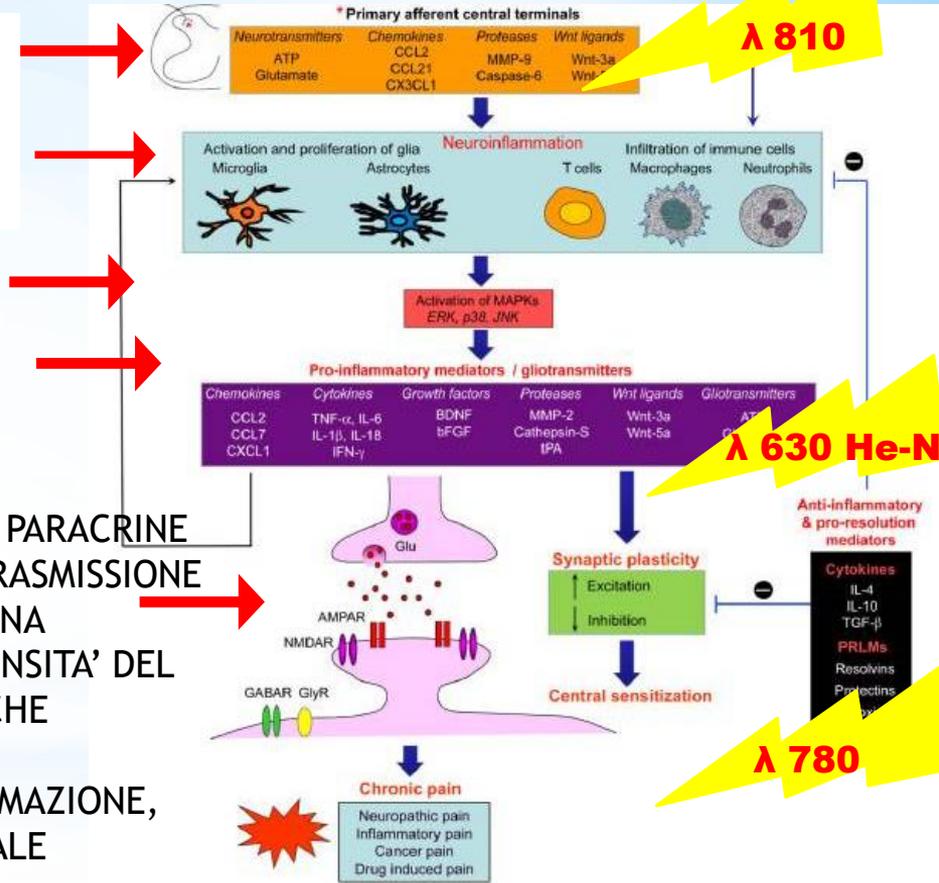
# DANNO TISSUTALE

**LIBERAZIONE MEDIATORI CHIMICI** :K,ISTAMINA , PG,ISTAMINA , BRADICHININE DAL SITO DELLA INFIAMMAZIONE  
ATP E SEROTONINA DA PIASTRINE,  
SOST P, NEUROCHININE E SOMATOSTATINE ,CGRP,GALANINA  
DAI NEURONI SENSORIALI PRIMARI,

**DIMINUIZIONE DELLA SOGLIA DI ATTIVAZIONE DEI NOCICETTORI**

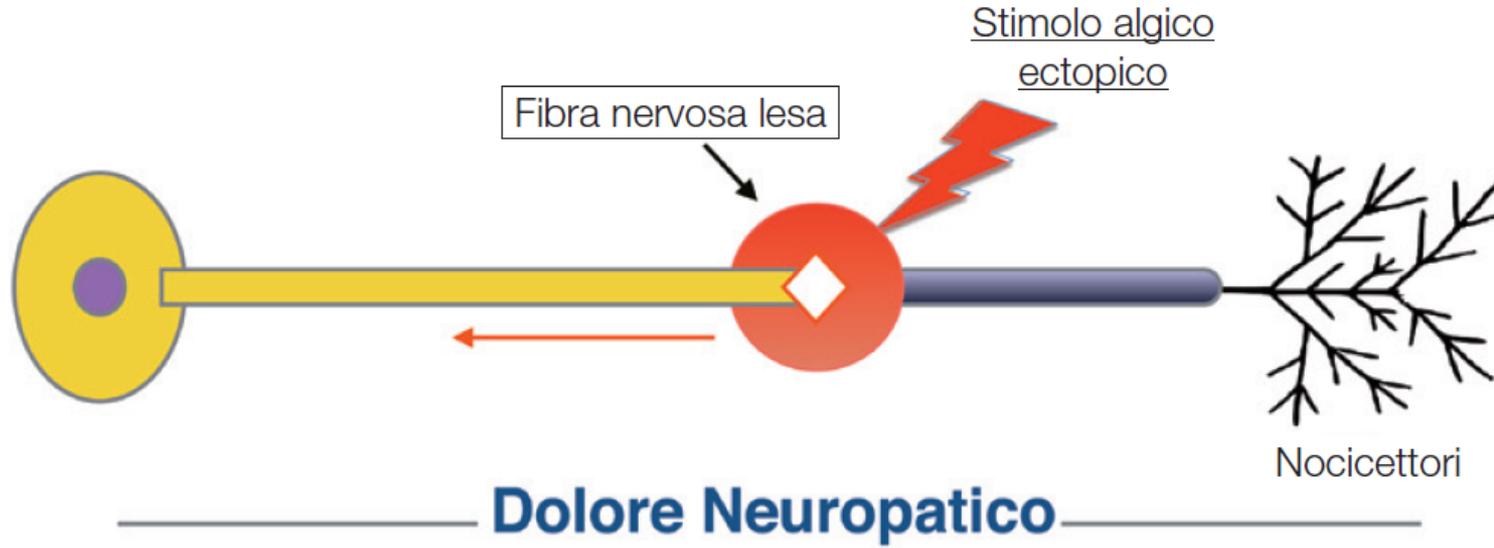
**ESPOSIZIONE DEI NOCICETTORI** VR1E TTX-R A PRODOTTI DERIVATI DA DANNO TISSUTALE E DA INFIAMMAZIONE

LA **NEUROINFIAMMAZIONE** ATTRAVERSO VIE AUTOCRINE E PARACRINE E' INNESCATA DAI MEDIATORI GLIALI CHE MODULANO LA TRASMISSIONE SINAPTICA ECCITATORIA ED INIBITORIA, DETERMINANDO UNA **SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE** CON AUMENTO DELL'INTENSITA' DEL DOLORE CRONICO. LA NEUROINFIAMMAZIONE GENERA ANCHE **CITOCHINE ANTI-INFIAMMATORIE E PRO-RESOLUTION** **LIPID MEDIATORS (PRLMS)** PER RIDURRE LA NEUROINFIAMMAZIONE, LA PLASTICITÀ SINAPTICA ED IL DOLORE CRONICO ANORMALE



## Neuropatico

- Lesione del sistema somato sensoriale
- Parestesie
- Ipofonia regionale
- Ipo/anestesia
- Distribuzione metamERICA o nella regione innervata
- Intensità non variabile



Il dolore neuropatico non segue la via fisiologica di trasmissione del dolore, ma proviene dalla lesione di una fibra nervosa nocicettiva con conseguente ipereccitabilità della fibra (C,  $A\delta$ ,  $A\beta$ ) con attività elettrica spontanea. Il dolore neuropatico interessa circa l'1% della popolazione (?).

I farmaci del dolore neuropatico sono gli inibitori del reuptake della serotonina e noradrenalina (SNRI - duloxetina e venlafaxina) e i gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin).

## **DOLORE NOCIPLASTICO**

Malgrado l'alterata nocicezione, non c'è evidenza di attuale o precedente danno tissutale che causi la attivazione della nocicezione periferica, senza evidenza di malattia o di lesione del sistema somato-sensoriale

**Il dolore cronico descrive qualsiasi tipo di dolore che persiste per più di 3 mesi, nonostante i tentativi di diagnosticare e trattare una causa sottostante.**

**Esistono oltre 300 condizioni che possono causare dolore persistente, come "fuoco di Sant'Antonio", amputazione, ustioni gravi, lesioni al midollo spinale, lesioni midollari, interventi chirurgici di vario tipo, esiti di ernioplastica e molte altre cause.**

**Le prove del gruppo di Sydney e di altri gruppi internazionali come l'Università di Harvard, mostrano che senza sollievo, il dolore persistente può causare gravi problemi fisici e psicologici e talvolta portare al suicidio.**

**In questi casi, il dolore stesso diventa il problema ed è riconosciuto come una malattia a sé stante .**

## LA NUOVA EDIZIONE, ICD-11

L'OMS a maggio 2019, ha adottato la nuova ICD-11 che include il dolore cronico come malattia a sé stante .

La classificazione del dolore cronico è stata sviluppata da una Task Force dell'International Association for the Study of Pain (IASP) e si basa sulle attuali prove scientifiche e sul modello bio-psico-sociale. Il dolore cronico è definito come dolore che dura o si ripresenta per più di tre mesi.

Si suddivide in dolore cronico primario e cronico secondario.

Il **dolore cronico primario** rappresenta il dolore cronico come una malattia a sé. E' caratterizzato da disabilità o angoscia emotiva e non è giustificato da un'altra diagnosi di dolore cronico. Qui troverai dolore cronico diffuso, dolore muscoloscheletrico cronico precedentemente definito "non specifico", nonché i principali mal di testa e condizioni come il dolore pelvico cronico e la sindrome dell'intestino irritabile

Il **dolore cronico secondario** è dolore cronico in cui il dolore è un sintomo di una condizione di base.

Il dolore secondario cronico è organizzato nelle seguenti sei categorie:

Il dolore cronico **correlato al cancro** è un dolore cronico dovuto al cancro o al suo trattamento, come la chemioterapia. Sarà rappresentato nell'ICD per la prima volta.

Il dolore cronico **post-chirurgico o post-traumatico** è un dolore cronico che si sviluppa o aumenta di intensità dopo un trauma tissutale (chirurgico o accidentale) e persiste oltre i tre mesi. Fa anche parte dell'ICD per la prima volta.

Il **dolore neuropatico cronico** è un dolore cronico causato da una lesione o una malattia del sistema nervoso somato-sensoriale. Il dolore neuropatico periferico e centrale è classificato qui. Queste diagnosi sono anche di recente rappresentate nell'ICD.

Il **mal di testa secondario cronico o il dolore orofacciale** contengono le forme croniche di mal di testa sintomatico (quelli definiti mal di testa primari nell'ICHD-3 fanno parte del dolore primario cronico) e seguono da vicino la classificazione ICHD-3. Il dolore cronico orofacciale secondario, come il dolore dentale cronico, completa questa sezione.

Il **dolore viscerale secondario** cronico è un dolore cronico secondario a una condizione sottostante originata da organi interni della regione della testa o del collo o delle regioni toracica, addominale o pelvica. Può essere causato da infiammazione persistente, meccanismi vascolari o fattori meccanici.

Il dolore **cronico muscoloscheletrico secondario** è dolore cronico nelle ossa, articolazioni e tendini derivante da una malattia di base classificata altrove. Può essere dovuto a un'infiammazione persistente, associata a cambiamenti strutturali o causati da un'alterata funzione biomeccanica dovuta a malattie del sistema nervoso.

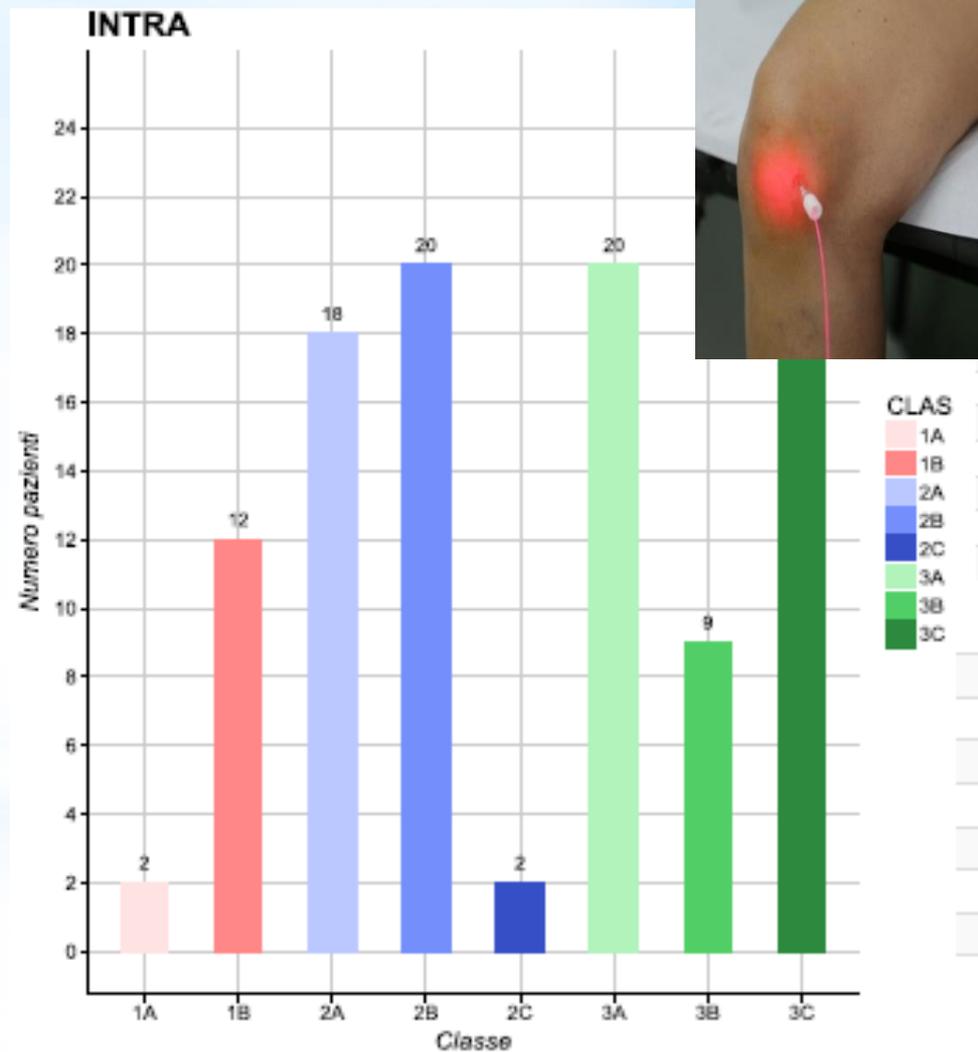
# \* Laser Needling® versus Laser FP3 : risultati su osteoartrosi

PARAMETRO	INTRA (n = 105)	FP3 (n = 109)
Maschi	55 (52%)	54 (49,5%)
Femmine	50 (48%)	55 (50,5%)
Età	58,39 ± 12,78	47,89 ± 12,37
BMI kg / m <sup>2</sup>	26.8 ± 2,1	26.5 ± 1,9
N sedute	2	6/8 (< VAS)
OA bilaterale	39	46
OA monolaterale	66	63



- 1° gruppo1 A:OA primarie genetiche e per età di 1° KL
- 2° gruppo1B:OA secondarie a esiti di intervento di 1° KL
- 3° gruppo 1 C per alterazioni meccaniche in varo e valgo da morfotipo con vizi assiali inferiori a 20° e da sovrappeso di 1° KL ("Early") :possibile attività sportiva amatoriale ,non impaccio nella vita quotidiana
- 4° gruppo2A:OA primarie genetiche e per età di 2° KL
- 5° gruppo2B :OA secondarie a esiti di intervento di 2° KL
- 6° gruppo per alterazioni meccaniche2C :varo e valgo da morfotipo con vizi assiali inferiori a 20° e da sovrappeso di 2° KLnon possibile l'attività sportiva amatoriale ,possibile la vita comun
- 7° gruppo 3A:OA primarie genetiche e per età di 3° KL
- 8° gruppo 3B :OA secondarie a esiti di intervento di 3° KL
- 9° gruppo per alterazioni meccaniche3C :varo e valgo da morfotipo con vizi assiali inferiori a 20° e da sovrappeso di 3° KL Con difficoltà nella attività quotidiane

PARAMETRO	Lasere INTRA e PLN (n = 105)
Sesso	
Maschi	55 (52%)
Femmine	50 (48%)
Età	58,39 ± 12,78
BMI kg / m <sup>2</sup>	26.8 ± 2,1
N sedute	2
OA bilaterale	39
OA monolaterale	66



# RISULTATI



La stabilità del risultato fa supporre che il trattamento del Laser Needling con multifrequenza a tre  $\lambda$  si collochi tra le metodiche disease-modifying assieme all'esercizio fisico e a farmaci e devices o metodiche biologiche.

Le prime applicazioni sono state eseguite su soggetti prevalentemente anziani non risponderi, I risultati ottenuti ci fanno dire che il Laser Intraarticolare e la metodica Laser Needling, posta l'indicazione alla laserterapia, sia:

- 1) I° scelta nel diabetico e nell'iperteso in alternativa al cortisone o
- 2) Nei soggetti con allergie note a devices o
- 3) Nello sportivo ove non posso o non voglio usare il cortisone
- 4) Nelle lesioni border line meniscali e cartilaginee nel giovane prima dell'intervento chirurgico



Hy Gardner

***“Ti accorgi che stai diventando vecchio quando tutto ti fa male....e ciò che non fa male non funziona.”***

Grazie!!!