

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA
"TOR VERGATA"



SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA

DIRETTORE: Prof. Ernesto Ippolito

IL TRATTAMENTO DELLE LESIONI CONDRALI DEL GINOCCHIO:
RICOSTRUZIONE CON IMPIANTO DI CELLULE AUTOLOGHE.

CONFRONTO TRA IMPIANTO DI CONDROCITI
ED IMPIANTO DI CELLULE MESENCHIMALI

Relatore

Prof. Francesco Pallotta

Specializzanda

Francesca Romana Rossetti

Anno Accademico 2009-2010

Cartilagine ialina

Acqua

60-80 % del peso totale
resistenza a compressione

Buckwalter E Mankin 1997



Condrociti

Unità morfofunzionale che mantiene
l'equilibrio funzionale metabolico.

CONDRONE

Mow 1986, Poole 1988

Cartilagine ialina

Matrice extracellulare:

collagene tipo II (90-95%)

proteoglicani

proteine non collagene

Architettura tridimensionale secondo
*isostatiche paraboliche finalizzate allo
scarico delle forze di trazione e di taglio*

Benningoff 1925, Eyre 1980

Cartilagine ialina

Matrice extracellulare:

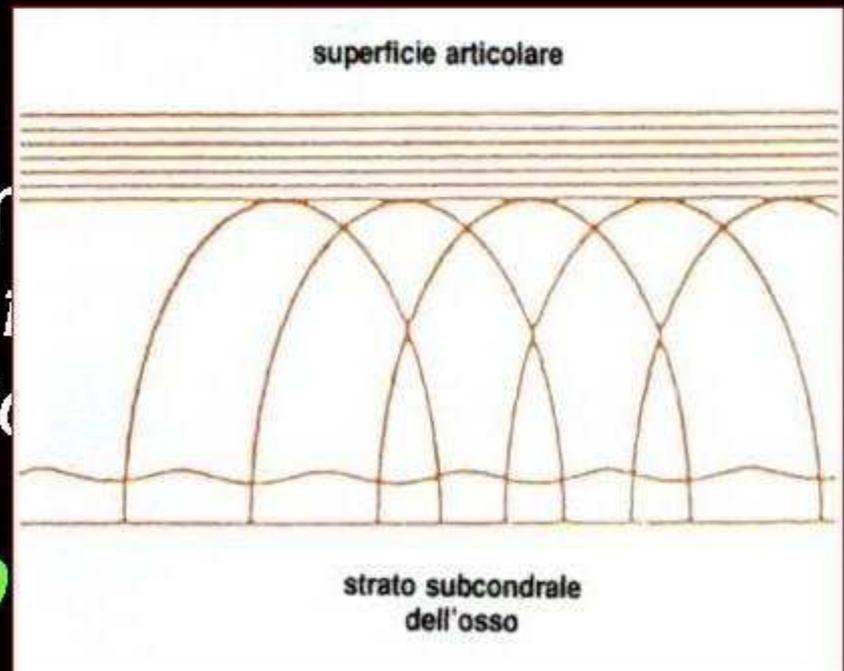
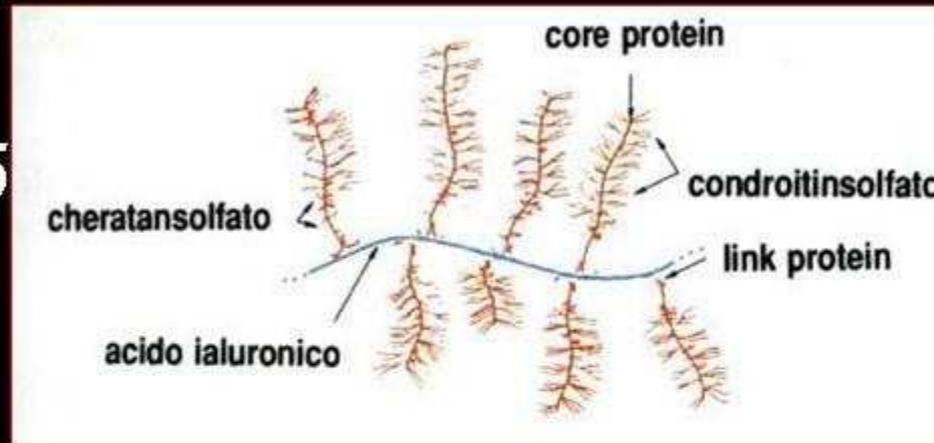
collagene tipo II (90-95%)

proteoglicani

proteine non collagene

Architettura tridimensionale
isostatiche paraboliche
scarico delle forze di trazione

Benningoff 1925, Eyre 1980



Cartilagine ialina

Suddivisa in 4 zone:

1. *la zona superficiale:*

fibre collagene parallele alla superficie articolare

2. *la zona intermedia o di transizione:*

fibre collagene non piu' parallele alla superficie articolare

3. *la zona profonda o della cartilagine radiata:*

fibre collagene parallele fra loro, ma perpendicolari alla superficie articolare

4. *la zona della cartilagine calcifica:*

zona di transizione fra cartilagine articolare e osso

Cartilagine ialina

Suddivisa in 4 zone:

1. la zona superficiale

fibre collagene

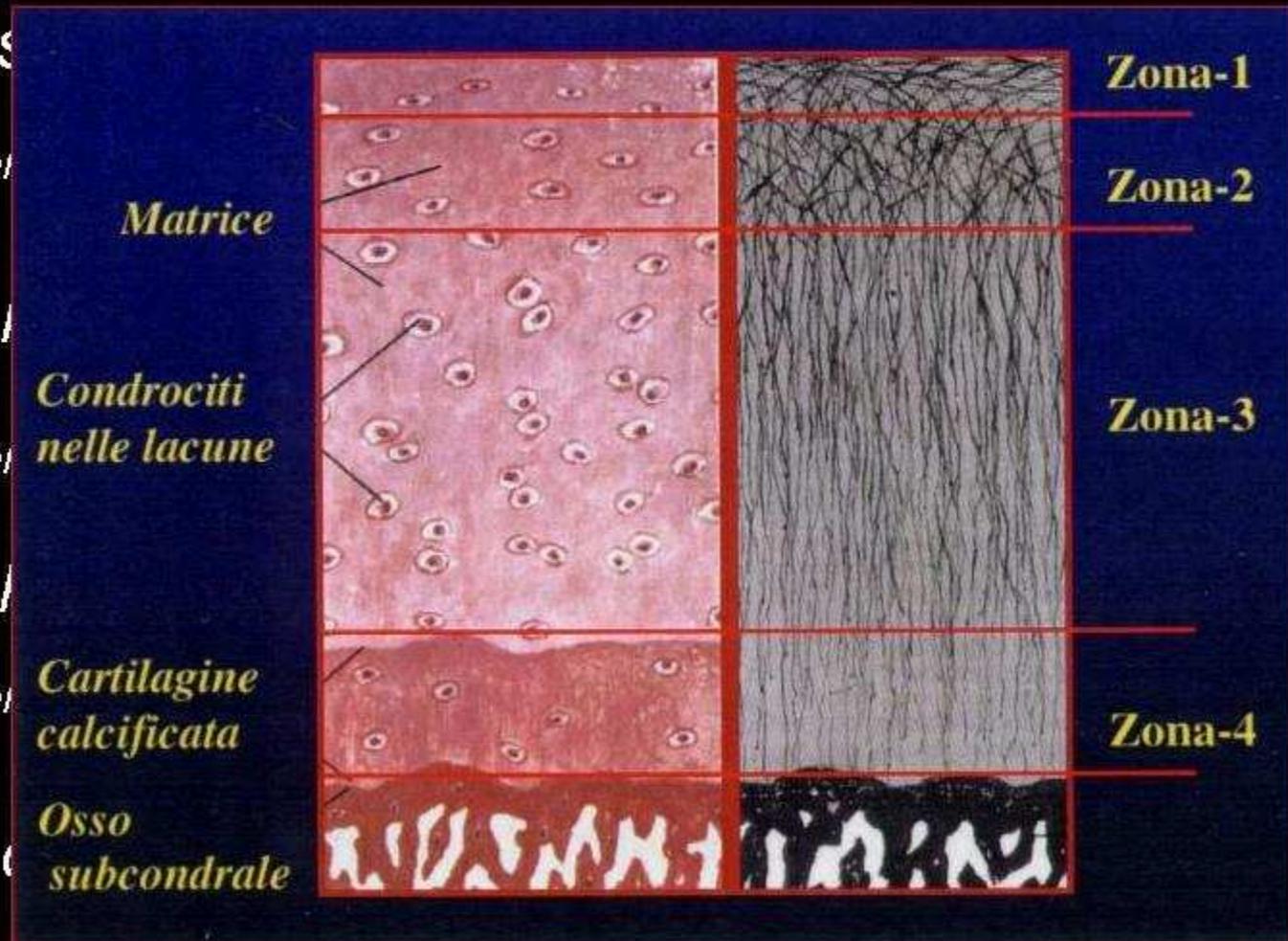
2. la zona di transizione

fibre collagene

3. la zona di calcificazione

fibre collagene

4. la zona di osso subcondrale



zona di transizione tra cartilagine articolare e osso

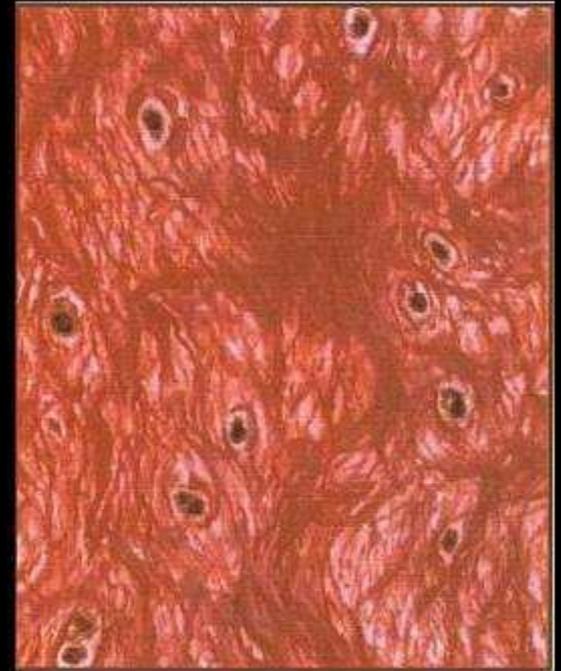
Cartilagine ialina

La cartilagine articolare può resistere a traumi di circa 25 N/mm² senza subire apparenti danni; traumi superiori a questo livello, invece, causano la morte dei condrociti e fessurazioni della cartilagine.

Repo 1977

Cartilagine ialina

Sebbene sia in grado di rigenerare un tessuto fibrocartilagineo che, microscopicamente e soprattutto macroscopicamente, mima l'aspetto della cartilagine ialina, solitamente, dopo circa 24 mesi, subisce fibrillazione e fessurazioni simili a quelle artrosiche.



Minas & Nehrer 1997

Shapiro 1993

Cartilagine ialina

Motivi del fallimento:

- 1) alterata biologia (eccesso di collagene tipo I, scarsi proteoglicani e collagene tipo II)
- 2) alterata risposta biomeccanica (diminuito contenuto idrico, eccessiva cellularità, architettura non valida)
- 3) micromovimenti e scollamento nella zona del gap tra rigenerato e cartilagine residua perilesionale (già di per se più debole perché priva di condrociti)
- 4) alterata architettura e proprietà meccaniche dell'osso subcondrale riparato (Mankin 1982)

Classificazioni lesioni condrali

Sistemi in gradi

Outerbridge 1961

Insall et Al 1976

Hungerford and Ficat 197

Casscells 1982

Bandi 1982

Bentley et Al 1984

Dandy 1987

Noyes and Stabblers 1989

Sistemi descrittivi

Goodfellow et Al 1976

Bauer & Jackson 1988

Dzioba 1988

Maiotti & Campi 1990

Sistemi misti

Lewandowski 1996

ICRS 2000

Classificazione ICRS

Profondità - Estensione - Localizzazione

ICRS Grade 0 - Normal



ICRS Grade 1 - Nearly Normal

Superficial lesions, soft exuberant (A) and/or superficial fissures and cracks (B)



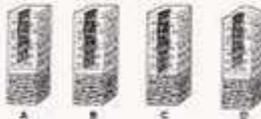
ICRS Grade 2 - Abnormal

Lesions extending down to 1/2 of cartilage depth

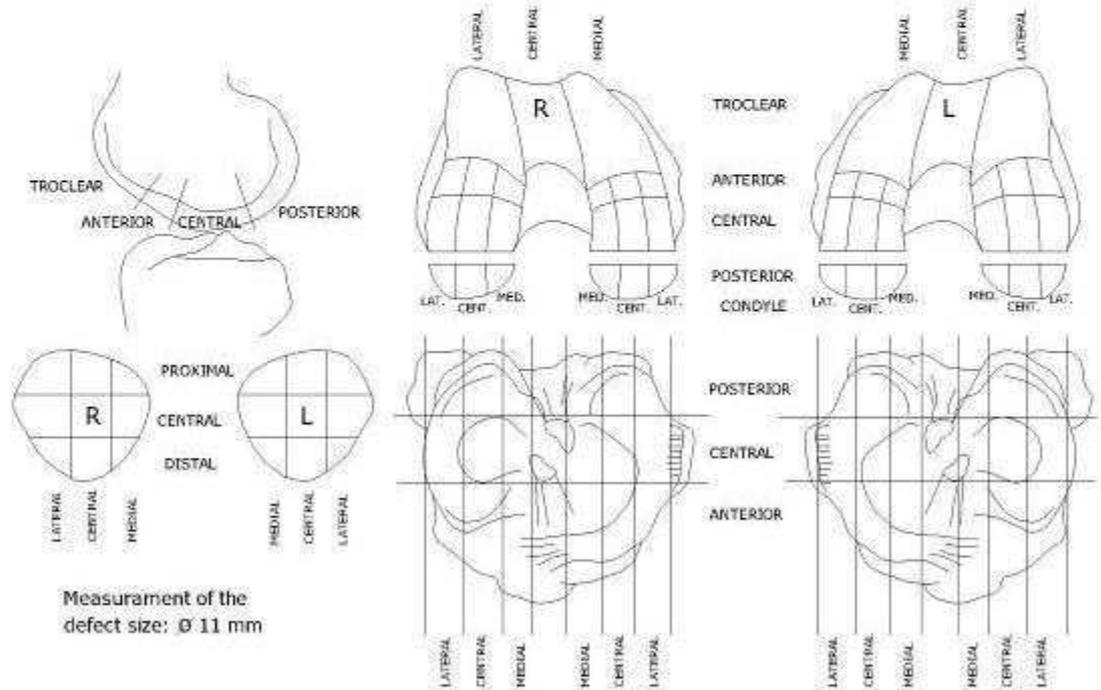
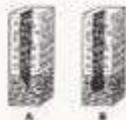


ICRS Grade 3 - Severely Abnormal

Cartilage defects extending down 1/2 of cartilage depth (A) as well as down to subchondral bone (B) and down to but not through the subchondral bone (C). Shaded area included in the Grade (D)



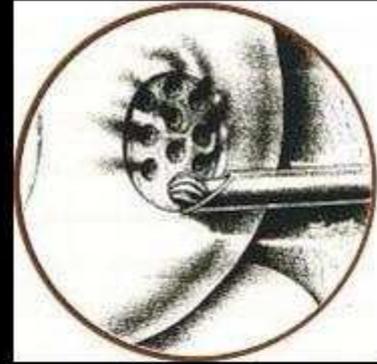
ICRS Grade 4 - Severely Abnormal



Opzioni di trattamento

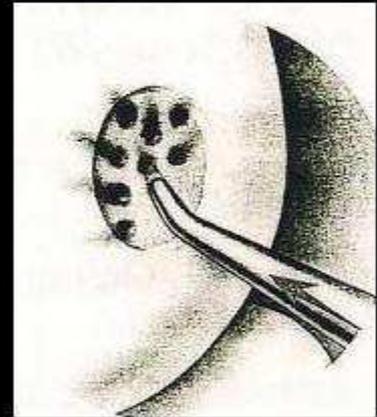
- *Debridement*

(pulizia e condroplastica per abrasione)



- *Marrow Stimulation*

(perforazioni e microfratture)



- *Mosaicoplastica*

(OAT-COR auto-allograft)

- *Osteotomia*

- ***Impianti di cellule autologhe***

(impianti di condrociti - impianti di MSC)



Impianti di cellule autologhe

Lesioni : III (profonde)-IV Grado; > 2-3 cm²

Impianti di condrociti

- *Due interventi*
- *Alti costi*
- *No rigenerazione ossea*

Impianti di MSC

- *Intervento singolo*
- *Costi minori*
- *Rigenerazione ossea*

Materiali e Metodi

13 IMPIANTI DI CONDROCITI AUTOLOGHI:

Eta' media 37 anni (15-49)

7 M – 6 F

2 Rotula, 1 Piatto Tib., 3 Condilo L., 7 Condilo M.

Follow up medio 40,5 mesi (3m-9aa)

9 IMPIANTI DI MSC:

Eta' media 31 anni (22-42)

5 M – 4 F

2 Rotula, 2 Condilo L., 5 Condilo M.

Follow up medio 7,1 mesi (3m-12m)

Materiali e Metodi

Criteri di inclusione:

- *III° prof.-IV° Grado*
- *1- 5 cm²*
- *Eta' tra 15-50 anni*

Criteri di esclusione:

- *Artrosi*
- *Mal allineamenti*
- *Instabilita'*
- *Tilt rotuleo*
- *Kissing lesions*
(lesioni a specchio)

Impianto di condrociti autologhi

Primo tempo chirurgico (artroscopia):

Prelievo bioptico di 200 mg di tessuto senza osso

Zona di non carico

Minima pressione rotulea

Distante dalla lesione

I condrociti autologhi espansi in vitro

*Successivamente seminati sulla matrice
tridimensionale riacquisiscono l'originale
fenotipo perso durante l'espansione in vitro*

Impianto di condrociti autologhi

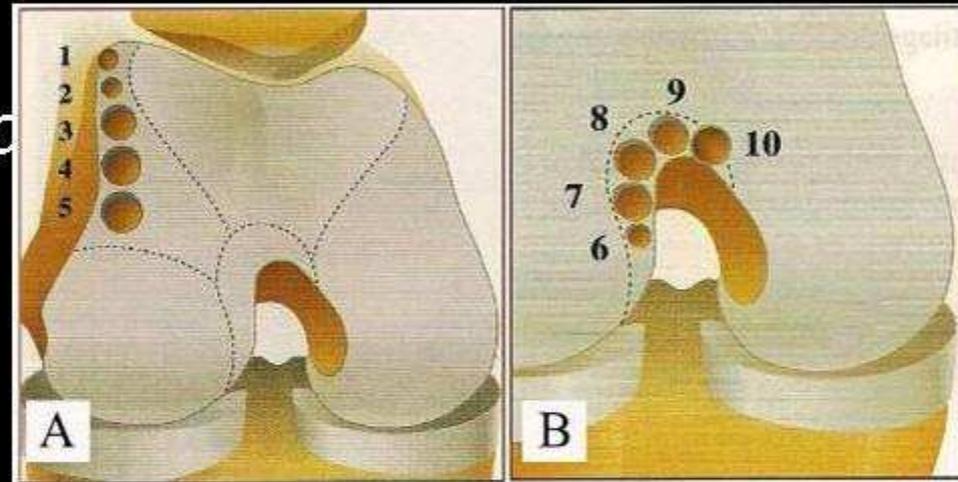
Primo tempo chirurgico (artroscopia):

Prelievo bioptico di 200 mg di

Zona di non carico

Minima pressione rotulea

Distante dalla lesione

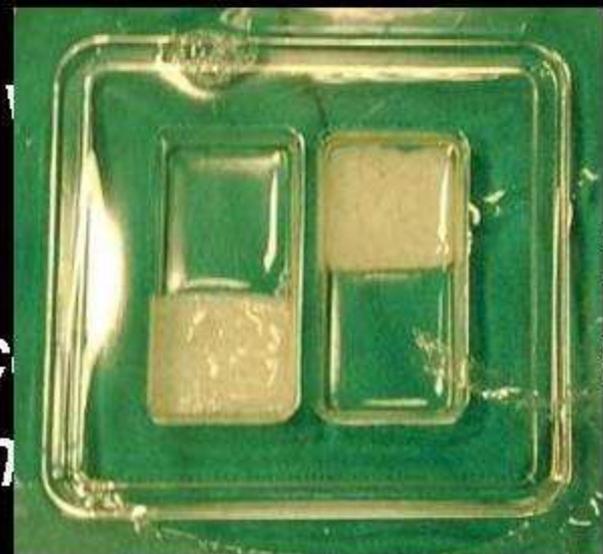


I condrociti autologhi espansi in vitro

Successivamente seminati

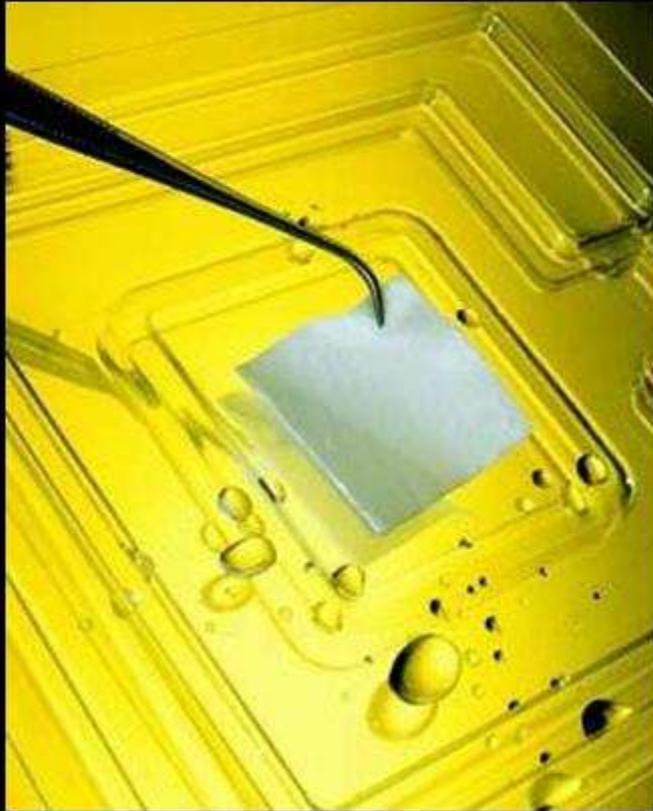
in un scaffold tridimensionale

per riacquisire il fenotipo perso durante l'espansione



*ce
le*

Proprieta' del supporto



- *maneggevole e di facile applicazione*
- *copertura periostale non necessaria*
- *può essere sagomato per riempire il difetto*
- *possibilità di applicazione con tecniche mini-invasive*
- *biorassorbibile in tre mesi*
- *prodotto principale di degradazione acido ialuronico*

Tecnica Artroscopica

Lo Strumentario



a. Cannula con labbro

b. Mappatore con margine tagliente

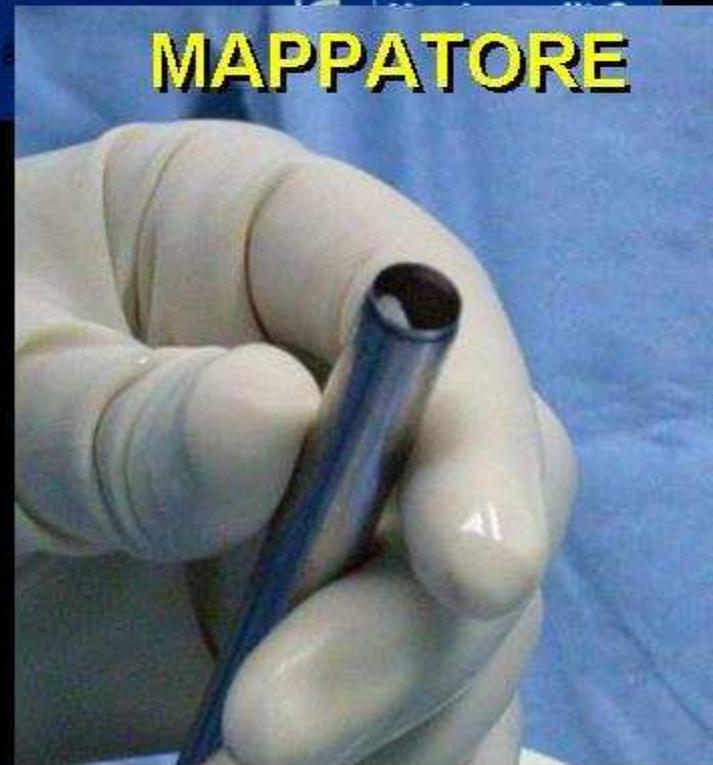
c. Fresa

d. Stantuffo

MAPPATORE



FRESA

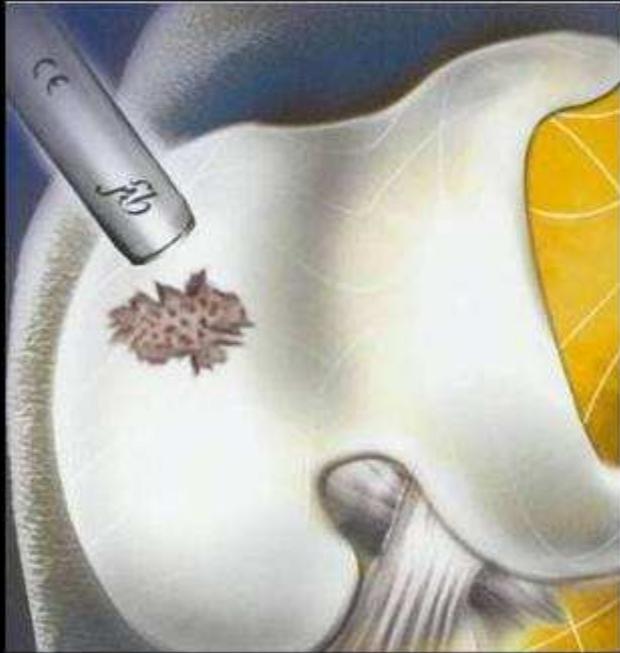


Tecnica Artroscopica

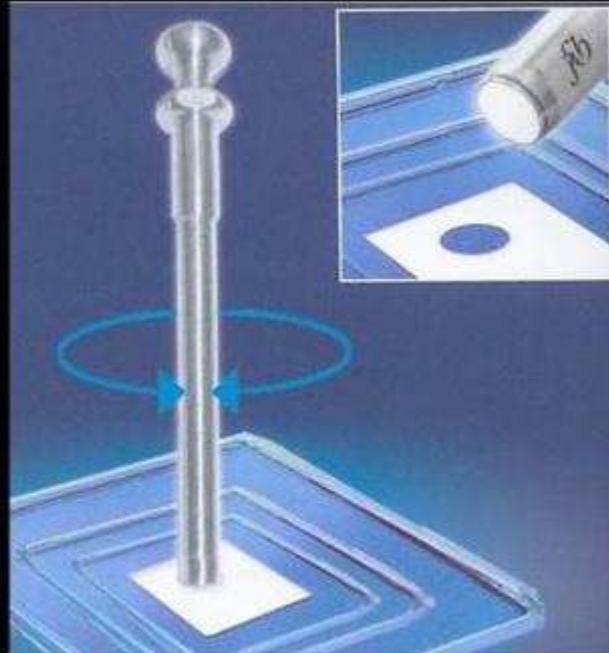


RIMOZIONE CARTILAGINE DANNEGGIATA

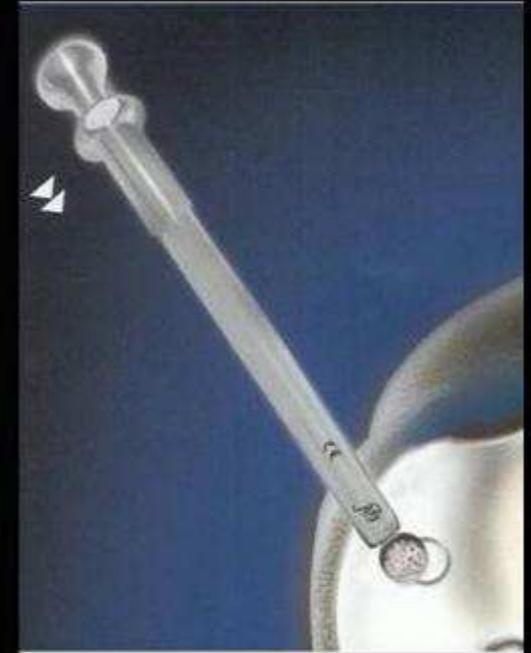
Tecnica Artroscopica



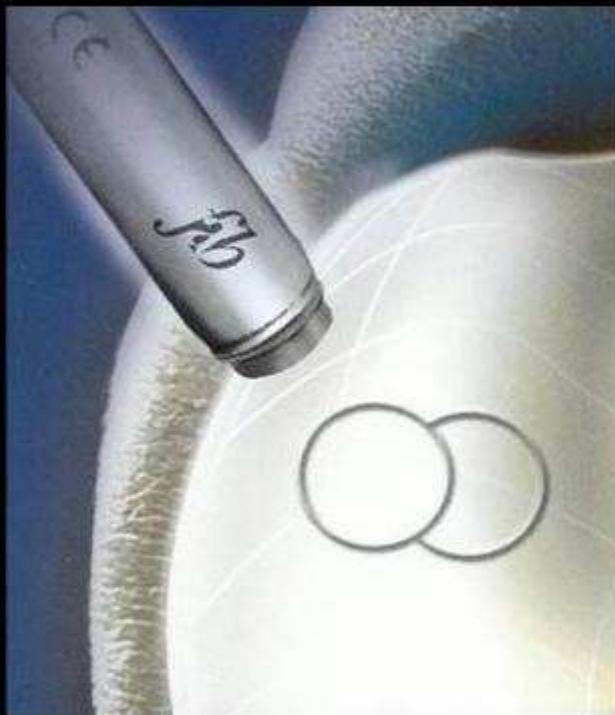
A - MISURA DEL DIFETTO



B - Ritagliare porzione di
TESSUTO con il mappatore

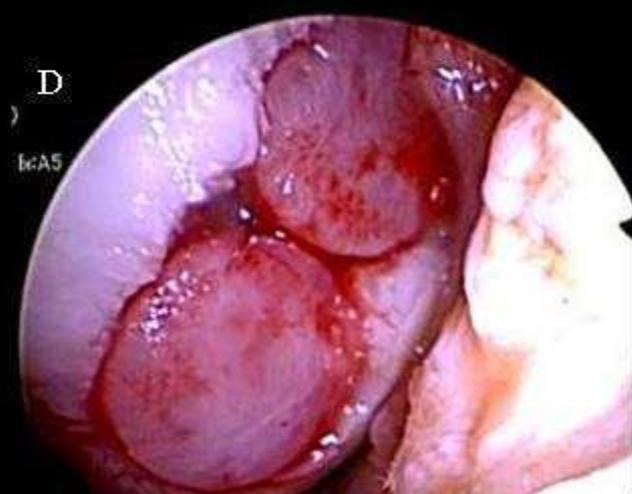
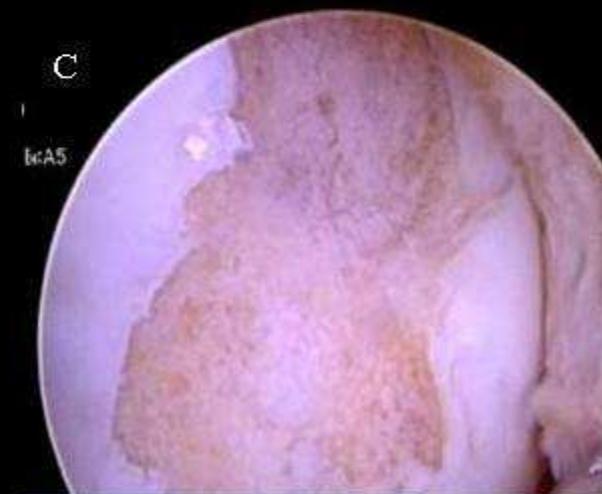
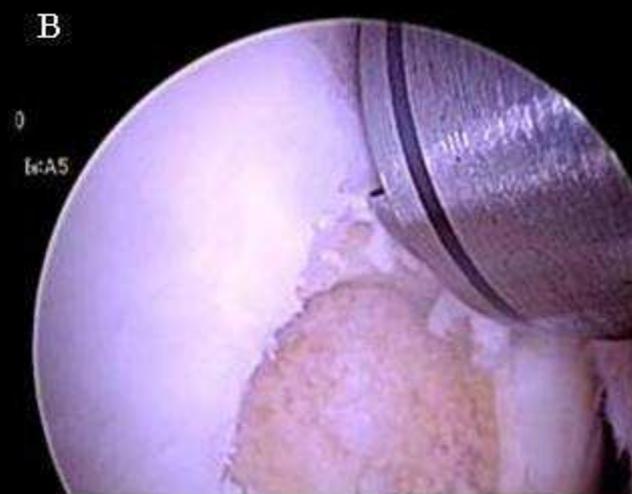
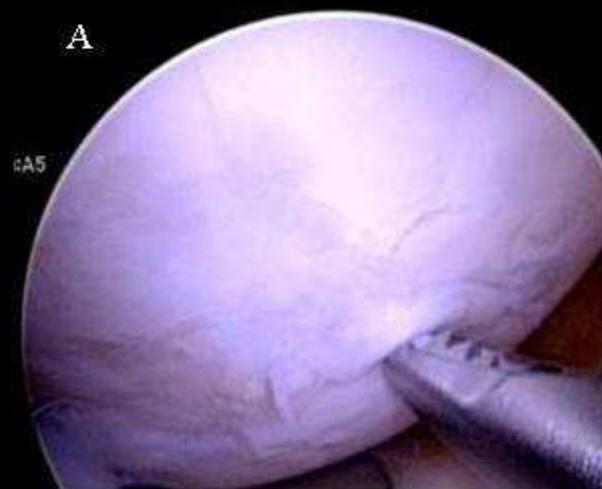


C - IMPIANTO



STABILITA' DELL' IMPIANTO

Tecnica Artroscopica



Impianto di cellule mesenchimali

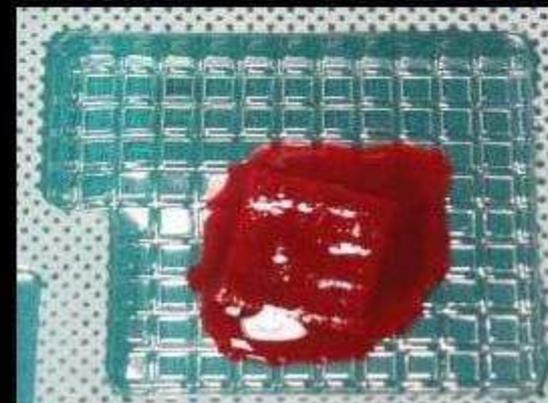
- Le cellule staminali mesenchimali sono cellule indifferenziate il cui destino non è ancora “deciso” e pertanto, attraverso un processo denominato “differenziamento”, possono dare origine a vari tipi di cellule diverse.
- I risultati in vitro confermano che l'aspirato midollare contiene MSC e che queste si possono differenziare in cellule osteocondrali.



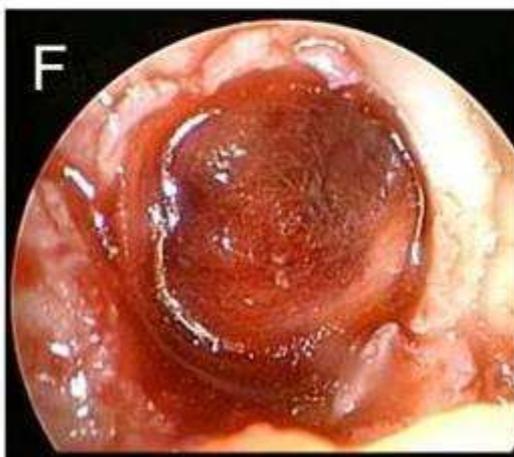
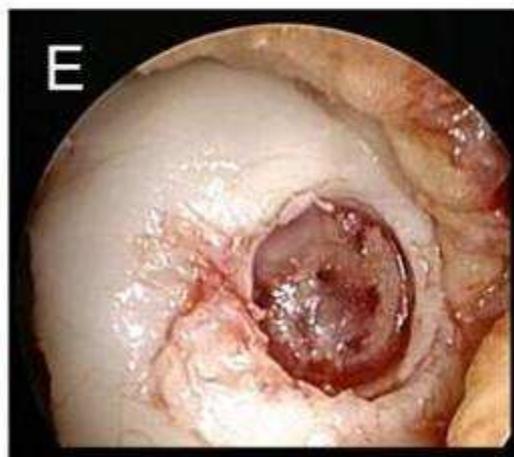
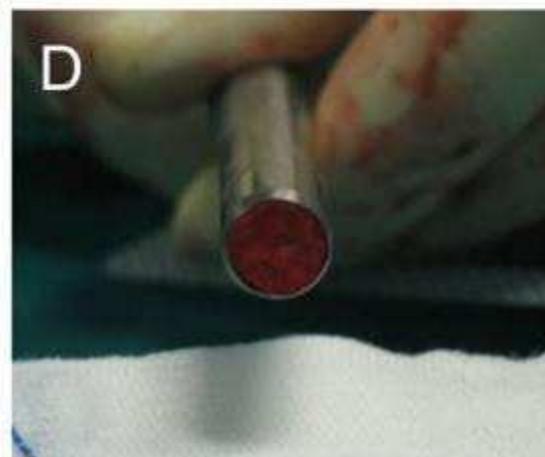
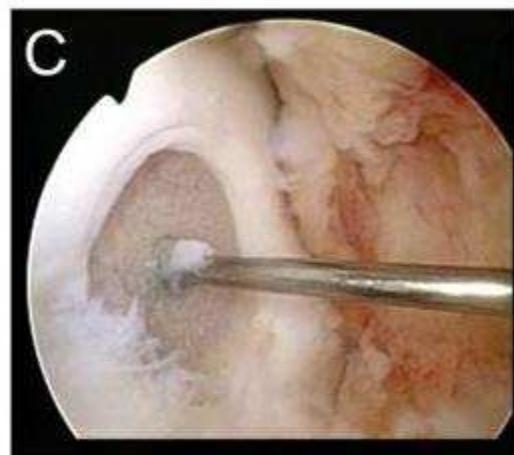
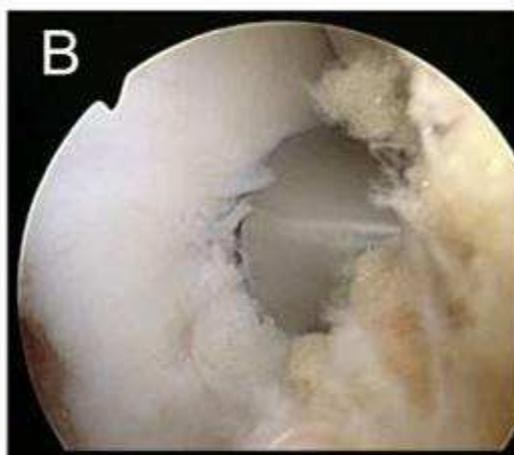
- Lo **SCAFFOLD** di Hyaff consente il **DIFFERENZIAMENTO** delle cellule mesenchimali staminali in **CONDROCITI** e la corretta riorganizzazione del comparto **OSTEOCONDRALE**.
- L'aggiunta di **gel piastrinico (PRP)** rende disponibili dei fattori di crescita utili al differenziamento delle MSC verso la linea osteogenica e la linea condrogenica.

Impianto di cellule mesenchimali

- **Prelievo** delle cellule mononucleate midollari dalla cresta iliaca postero-superiore, con il paziente in decubito laterale (60 ml aspirato midollare).
- Dopo circa 15 minuti nella camera posteriore del dispositivo rimane la maggior parte delle cellule rosse, più pesanti, mentre nella porzione anteriore si trovano, stratificati, gli altri emocomponenti : in basso le cellule mononucleate e più in superficie le piastrine ed il plasma.
7 ml di concentrato cellulare (sono necessari circa 3 ml per cm²).
- Si posizionano il concentrato midollare, il PRP e la trombina contemporaneamente con l'apposito applicatore sulla membrana altamente idrofila, che per capillarità lo assorbe uniformemente al suo interno.



Impianto di cellule mesenchimali



Materiali e Metodi

Riabilitazione post-operatoria:

- *1° giornata mobilizzazione passiva*
(stimola rimodellamento cartilagine)
- *6 settimane divieto di carico*
(previene degenerazione dell'impianto)
- *6°-10° settimana recupero del carico e del passo*
- *4° mese ripresa attività sportiva a basso impatto*
(nuoto, ciclismo)
- *10° mese ripresa attività sportiva ad alto impatto*
(corsa, calcio, tennis)

Materiali e Metodi

Valutazione soggettiva: IKDC 2000

ECCELLENTE: 75 pt – 100 pt

BUONO: 55 pt – 75 pt

DISCRETO: 35 pt – 55 pt

SCARSO: 18 pt – 35 pt

Valutazione performance: Tegner Score

Valutazione riparazione cartilaginea: ICRS

Superficie (liscia / irregolare)

Matrice (ialina / fibrocartilaginea)

Distribuzione cellulare

Vitalita'

Mineralizzazione

Risultati

Tabella 9: Riassunto della nostra casistica con impianto di condrociti

Paz.	Eta'	Follow-up	IKDC(5 m)	IKDC(10 m)	Tegner score(10 m)
B.B.	35	9 anni	E	E	7
S.A.	48				
P.F.	46				
P.M.	23	2 anni	E	E	9
D.D.	15	2 anni	E	E	9
V.M	42	8 mesi	B		
L.D.	34	7 mesi	E		
P.M.	44				
P.L.	49				
C.E.	21				
P.A.	47	7 anni	B	B	6
G.R.	45	7 anni	D	B	5
B.B.	37	6 anni	B	E	5

IKDC MEDIO: ECCELLENTE

TEGNER MEDIO: 6.4

Tabella 10: Riassunto della nostra casistica con impianto di MSC

Paz.	Eta'	Follow-up	IKDC(5 m)	IKDC(10 m)	Tegner score(10 m)
B.A.	28	7 mesi	E		
B.B.	42				
C.M	22				
S.L.	40				
R.V.	35	8 mesi	B		
P.M.	25	4 mesi			
T.G.	27				
M.D	33				
R.M	29	9 anni	E		

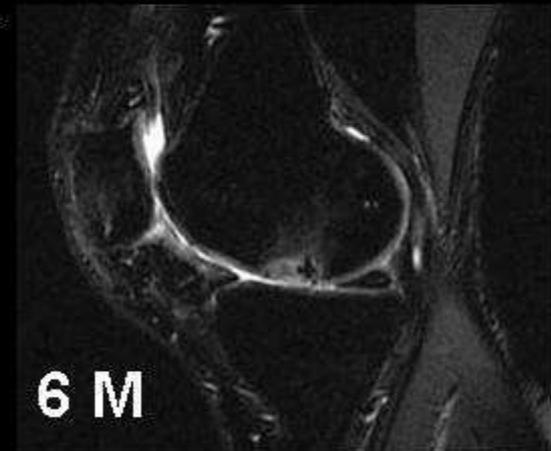
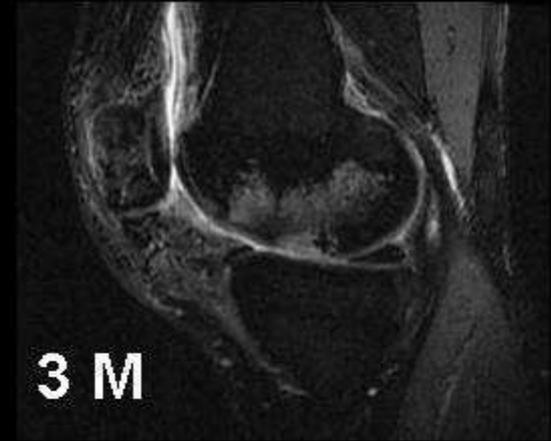
IKDC MEDIO: ECCELLENTE

TEGNER MEDIO: 7.0

Risultati

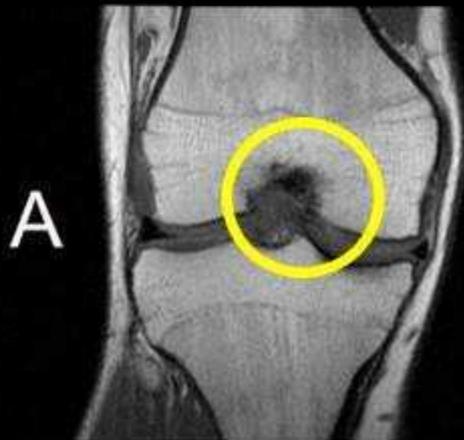
RMN evoluzione post-operatoria uniforme:

- 3 mesi edema dell'osso sub condrale importante
- 6 mesi riduzione sostanziale dell'edema subcondrale
- 12 mesi scomparsa dell'edema
- Nei controlli successivi abbiamo potuto riscontrare la copertura delle zone della condropatia con integrità della superficie articolare ed il ripristino del lining articolare



Risultati

24 mesi presenza di un leggero rimodellamento dell' osso subcondrale , come a voler significare una cartilagine ancora in via di rimodellamento, in accordo con i risultati di Marcacci del 2005.



Risultati



A

3 mesi



B

3 mesi



C

12 mesi



D

12 mesi



E

24 mesi



F

24 mesi



G

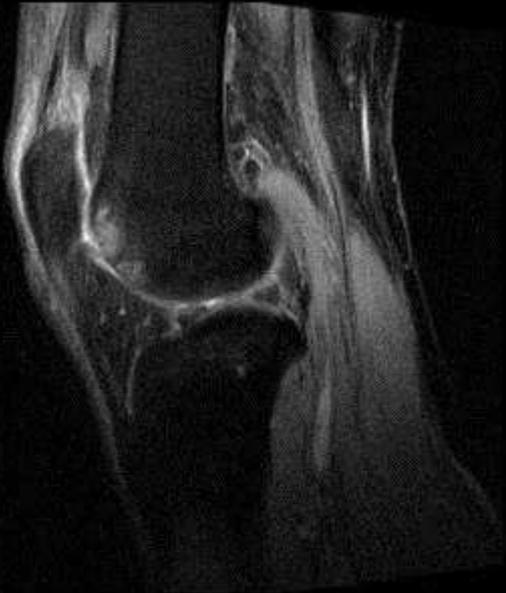
51 mesi



H

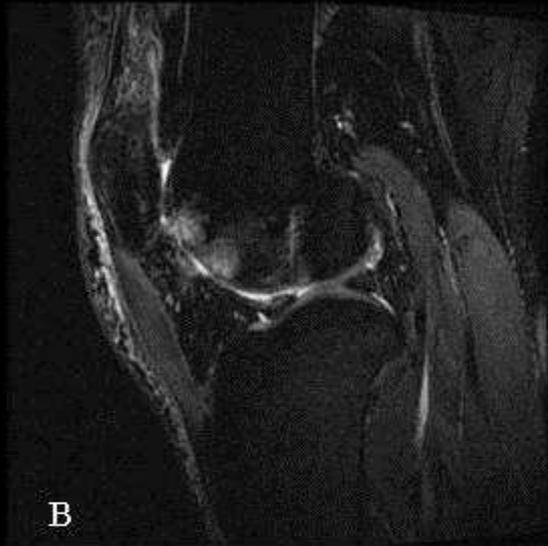
51 mesi

Risultati



A

Pre-operatoria



B

3 mesi



C

36 mesi

Risultati



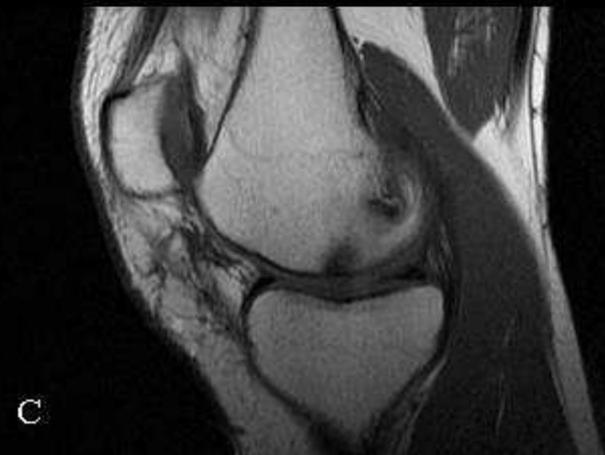
A

Lesione



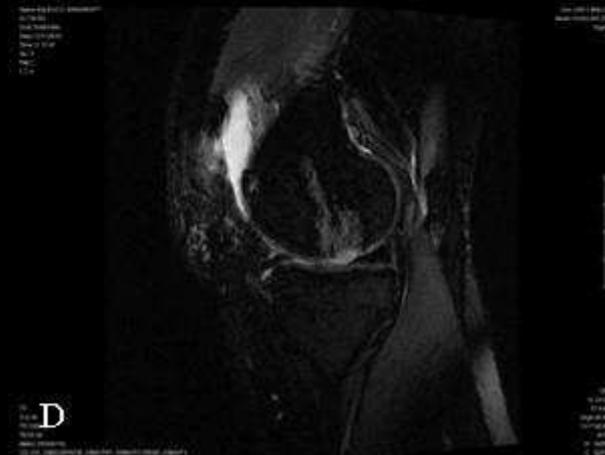
B

Impianto MSC



C

Pre-operatoria



D

3 mesi

Risultati



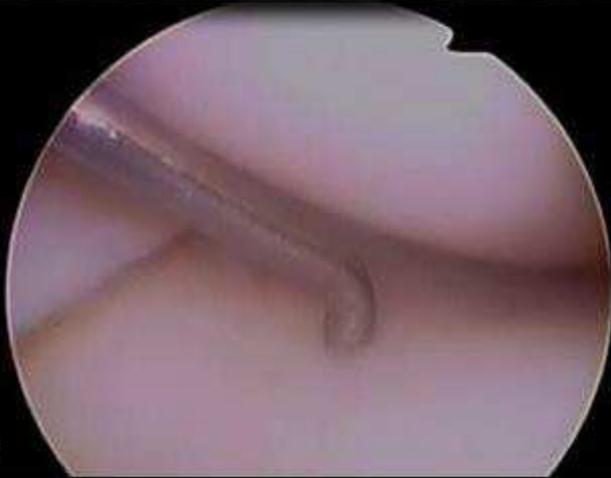
Pre-operatoria

32



6 mesi

Risultati CONDROCITI

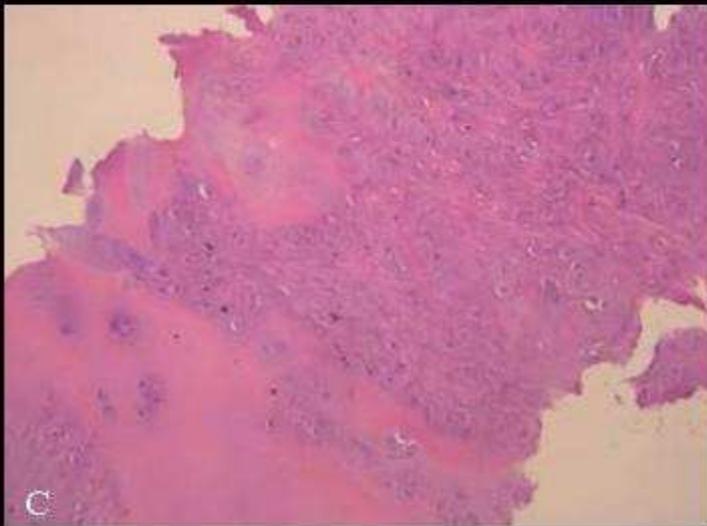


A

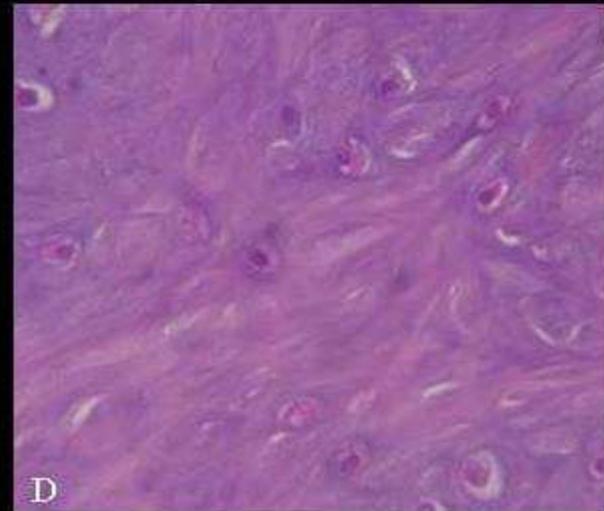


B

SECOND LOOK 24 MESI



C

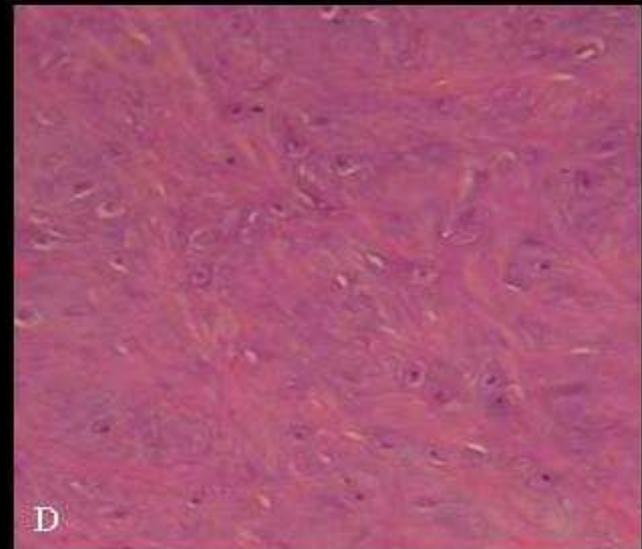


D

Risultati MSC



SECOND LOOK 6 MESI

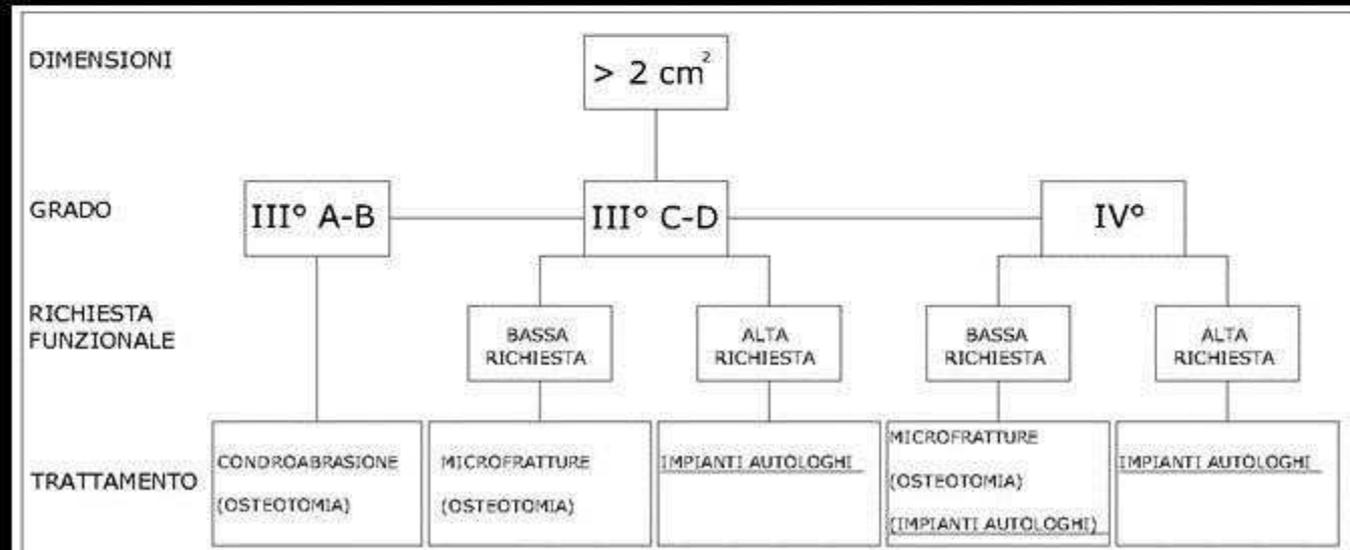
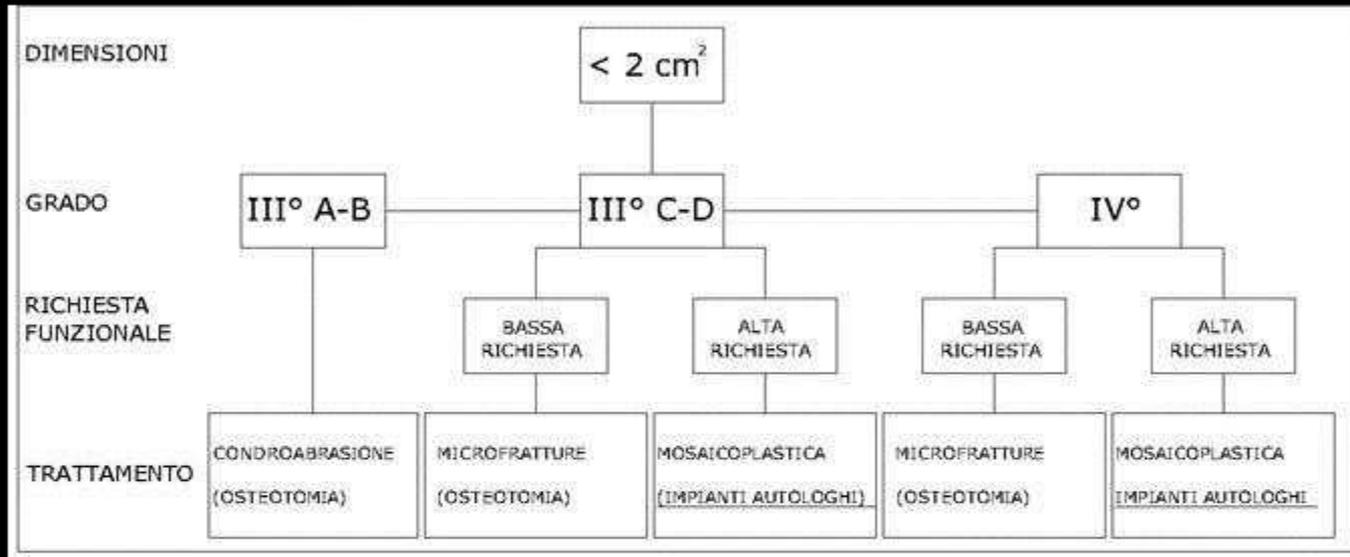


Conclusioni

L' impianto di cellule mesenchimali, sulla base dei nostri, pur ancora esigui risultati, sembra al momento essere una **valida e più economica alternativa**, che, qualora venissero confermati a lungo termine i risultati da noi riscontrati, potrebbe soppiantare l' impianto di condrociti autologhi. Inoltre l' utilizzo dell' impianto di cellule mesenchimali ci permette il trattamento **“one-step”**, anche delle lesioni associate, come le lesioni meniscali o legamentose.

Conclusioni

Algoritmo di trattamento



A microscopic image showing a dense field of elongated, spindle-shaped cells, likely fibroblasts or smooth muscle cells, stained with hematoxylin and eosin (H&E). The cells are arranged in a somewhat organized pattern, with some showing prominent nuclei and others appearing more spindle-shaped. The overall color is a mix of pink and purple. The word "Grazie" is overlaid in the center in a bold, black, sans-serif font.

Grazie