



Infiltrazione di cellule staminali derivate da tessuto adiposo in associazione all'artroscopia nel trattamento dell'osteoartrosi di ginocchio

Intra-articular administration of purified autologous adipose tissue associated with arthroscopic procedure for the treatment of symptomatic knee osteoarthritis

Lorenzo Di Prinzio¹ (foto), Enzo Di Prinzio², Michelino Barbato², Delia Di Palma¹, Danilo Bruni¹

¹ Clinica Ortopedica e Traumatologica, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara; ² Unità Operativa Complessa di Ortopedia e Traumatologia, Ospedale "San Pio", Vasto

Ricevuto: 8 marzo 2022
Accettato: 6 giugno 2022

Corrispondenza

Lorenzo Di Prinzio

Clinica Ortopedica e Traumatologica, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara
E-mail: diprinziolorenzo@gmail.com

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Di Prinzio L, Di Prinzio E, Barbato M, et al. Infiltrazione di cellule staminali derivate da tessuto adiposo in associazione all'artroscopia nel trattamento dell'osteoartrosi di ginocchio. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2022;48:57-66; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-376>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Riassunto

Introduzione. La patologia degenerativa della cartilagine articolare del ginocchio è in costante aumento e i trattamenti conservativi fino ad ora impiegati risultano efficaci solo nelle fasi precoci di malattia. L'obiettivo di questo studio è valutare l'efficacia a distanza, in termini clinico-funzionali, dell'infiltrazione di cellule staminali derivate da tessuto adiposo (ADSC), ottenute con sistema LIPOCELL®, in associazione alla procedura artroscopica, in pazienti con gonartrosi di grado medio e lesioni meniscali sintomatiche (tipo flap, lesioni radiali o longitudinali, rottura del corno posteriore).

Materiali e metodi. Nel periodo tra febbraio 2018 e febbraio 2021 sono stati reclutati 50 pazienti affetti da osteoartrosi di ginocchio di grado II-III secondo la classificazione di Kellgren-Lawrence associata a lesioni meniscali. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una radiografia del ginocchio sotto carico per definire il grado di artrosi e ad una risonanza magnetica nucleare preoperatoria per valutare la lesione meniscale. Il trattamento prevedeva un tempo artroscopico associato ad infiltrazione intra-articolare di cellule mesenchimali di derivazione adiposa ottenute con la metodica LIPOCELL®.

Risultati. Ad un follow-up medio di 1 anno i risultati relativi al miglioramento del dolore e della funzione articolare, valutati con scale VAS e KOOS, sono stati eccellenti o buoni in 45 casi su 50. In soli 5 casi la riduzione del dolore ed il recupero funzionale sono stati minimi rispetto alle condizioni pre-trattamento.

Discussione e conclusioni. La persistenza ad un anno dal trattamento di evidenti miglioramenti clinico-funzionali fa sperare che l'effetto paracrino, immunomodulatore ed antinfiammatorio delle cellule staminali da tessuto adiposo persista oltre questo limite temporale, dimostrando così l'efficacia e la sicurezza di tale metodica infiltrativa associata ad una procedura artroscopica nel trattamento della gonartrosi.

Parole chiave: tessuto adiposo, cellule staminali, ginocchio, cartilagine

Summary

Introduction. The symptomatic knee osteoarthritis is constantly increasing and the conservative treatments used up to now are effective only in the early stages of the disease. The aim of this study is to evaluate the efficacy and safety of the infiltration of autologous and micro-fragmented

adipose tissue injection, obtained with the LIPOCELL system®, associated with arthroscopy procedure in patients affected by medium grade knee osteoarthritis and symptomatic meniscal tears (flap, radial or longitudinal tears, posterior root tears).

Materials and methods. From February 2018 to February 2021, 50 patients with grade II-III knee osteoarthritis according to the Kellgren-Lawrence classification associated with meniscal tears were recruited. All patients underwent a weight-bearing x-ray in order to define the degree of osteoarthritis and a preoperative magnetic resonance imaging to evaluate the meniscal tear. The treatment involved an arthroscopic time associated with intra-articular infiltration of adipose-derived mesenchymal cells obtained with the LIPOCELL system®.

Results. At a follow-up of 1 year, the results relating to the improvement of pain and joint function were excellent or good in 45 out of 50 cases (VAS and KOOS scales). In only 5 patients the pain reduction and the functional recovery were minimal compared to pre-treatment conditions.

Discussion and conclusions. The positive results one year after the treatment gives hope that the paracrine, immunomodulatory and anti-inflammatory effect of stem cells from adipose tissue persists beyond this time limit. Autologous and micro-fragmented adipose tissue injection associated with arthroscopic procedure is safe and minimally invasive technique for the treatment of symptomatic knee osteoarthritis.

Key words: adipose tissue, stem cells, knee, cartilage

Introduzione

La patologia degenerativa della cartilagine articolare del ginocchio è in costante aumento a causa dell'incremento dell'età media e di altri fattori di rischio, tra cui l'obesità ed il sovraccarico funzionale legato all'attività lavorativa e/o sportiva. La gonartrosi ha un forte impatto sulla qualità di vita del paziente e si classifica tra le prime dieci cause di disabilità nel mondo, con notevoli ripercussioni sulla spesa sanitaria ¹. La gonartrosi è una patologia che coinvolge diverse strutture dell'articolazione tra cui i menischi, i quali risultano lesionati in più del 75% dei pazienti affetti da gonartrosi sintomatica ². I menischi sono strutture di primaria importanza per la biomeccanica del ginocchio, per cui una loro lesione che ne alteri la funzione può accelerare il processo di degenerazione articolare ³. Dolori di natura meniscale rappresentano spesso una spia di un quadro iniziale di artrosi che spesso viene documentato durante le procedure diagnostiche di studio della lesione meniscale ³. Tali lesioni, dunque, vanno trattate tempestivamente, inizialmente tramite terapia conservativa e successivamente, in caso di fallimento della stessa dopo almeno tre mesi dall'insorgenza dei sintomi, attraverso un approccio di tipo chirurgico ⁴. La meniscectomia parziale artroscopica rappresenta una delle strategie chirurgiche di maggior utilizzo per le lesioni meniscale, pur determinando a lungo termine un rischio aumentato di protesizzazione di ginocchio a causa dell'incremento delle pressioni di contatto a cui è sottoposta l'articolazione dopo l'intervento ⁵.

Le lesioni della cartilagine articolare, a causa del limitato potenziale di guarigione intrinseco, sono spesso difficili da trattare ⁶. Le attuali linee guida sulla terapia della gonartrosi prevedono, nelle prime fasi della malattia, un trattamento conservativo a base di FANS, Paracetamolo, cortisonici e condroprotettori, in associazione a fisioterapia per mantenere una buona articularità e un adeguato tono-trofismo muscolare ⁷. Un'ulteriore strategia terapeutica è rappre-

sentata dall'infiltrazione intra-articolare di corticosteroidi ed acido ialuronico o materiali di ultima generazione di derivazione autologa o di sintesi, quali il PRP, i polinucleotidi e l'ozono ⁸⁻¹². Il limite del trattamento infiltrativo è rappresentato dalla necessità di sottoporre il paziente a richiami periodici e sempre più frequenti in virtù della breve durata del suo effetto, con un maggiore impegno del paziente sia in termini di compliance che economici ¹³.

Un'importante modifica dell'evoluzione della patologia è possibile grazie ai progressi ottenuti nel campo della medicina rigenerativa. Quest'ultima, in ambito ortopedico, vede le cellule staminali rivestire un ruolo di primaria importanza nella gestione del danno articolare tipico della gonartrosi. Una delle fonti di cellule staminali è rappresentata dal tessuto adiposo, che può essere preferito al midollo osseo per la sua maggiore distribuzione corporea, la facilità di estrazione con minima morbidità e la grande quantità di cellule staminali ottenibile ¹⁴.

L'applicazione della sola chirurgia artroscopica nel trattamento della patologia degenerativa del ginocchio non ha invece dimostrato significativi vantaggi rispetto alla terapia conservativa ¹⁵. Esistono, tuttavia, alcune condizioni per cui la chirurgia artroscopica risulta indicata in pazienti con gonartrosi di grado moderato: in caso di lesione meniscale acuta su base traumatica con blocco articolare, corpi liberi intra-articolari sintomatici, in caso di procedure chirurgiche associate (riparazioni legamentose) o a fini diagnostici quando le immagini RMN non risultano dirimenti ¹⁶.

In virtù di tali considerazioni, scopo di questo lavoro è stato valutare l'efficacia a distanza, in termini clinico-funzionali, dell'infiltrazione di cellule staminali da tessuto adiposo (ADSC), ottenute con sistema LIPOCELL®, in associazione a procedure meniscale artroscopiche, in pazienti con condropatia di grado medio e lesione meniscale sintomatica (tipo flap, rottura corno posteriore, lesione radiale o longitudinale).

Materiali e metodi

Nel periodo tra febbraio 2018 e febbraio 2021 sono stati trattati presso l'UOC di Ortopedia dell'Ospedale San Pio di Vasto 50 pazienti affetti da gonartrosi di grado II-III secondo la classificazione di Kellgren-Lawrence e lesioni meniscali sintomatiche. Sono stati compresi nello studio 18 femmine e 32 maschi, di età inferiore ai 65 anni, con un'età media di 57 anni. L'intervento chirurgico prevedeva un tempo artroscopico associato ad infiltrazione intra-articolare di cellule mesenchimali di derivazione adiposa ottenute con la metodica LIPOCELL® (Fig. 1).

Sono stati considerati come criteri di inclusione: gonalgia monolaterale di durata uguale o superiore a 6 mesi; artrosi di grado II/III secondo Kellgren-Lawrence; età compresa fra i 45 e 65 anni; lesioni meniscali sintomatiche (tipo Flap, lesioni radiali e longitudinali, rottura del corno posteriore); fallimento del trattamento conservativo dopo almeno 4 mesi di terapia; consenso informato all'intervento e successivo follow-up di tutti i pazienti ad 1 anno.

I criteri di esclusione sono stati: BMI > 30; deviazioni assiali superiori a 10 gradi; artrite acuta; infiltrazioni di corticosteroidi nei 3 mesi antecedenti; pazienti incapaci di intendere e di volere; pazienti neoplastici; pazienti affetti da malattie metaboliche non compensate; pazienti con abuso di farmaci o alcool.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una radiografia del ginocchio sotto carico per definire il grado di artrosi secondo Kellgren-Lawrence, e ad una risonanza magnetica nucleare (RMN) preoperatoria senza m.d.c. per valutare la riduzione dello spessore cartilagineo e la tipologia di lesione meniscale (Flap, rottura corno posteriore, lesioni radiali o longitudinali).



Figura 1. Kit LIPOCELL® pronto all'uso.

Tecnica operatoria

La tecnica consiste in un unico intervento (*one step*) eseguibile in anestesia locoregionale sub-aracnoidea, della durata complessiva di 30 minuti circa e diviso in 3 fasi.

I fase: infiltrazione della parete addominale

Il primo step consiste nella preparazione della soluzione di Klein che verrà iniettata nel pannicolo adiposo sottocutaneo. L'infiltrazione ha lo scopo di preparare il tessuto adiposo al successivo prelievo. Dopo aver eseguito una piccola incisione nella regione laterale bassa dell'addome, si utilizza la cannula di infiltrazione di diametro minore presente nel kit (da 16G), collegata consecutivamente a due siringhe da 60 ml, in modo da iniettare un totale di 120 ml di soluzione di Klein. L'infiltrazione viene eseguita con movimenti retrogradi all'interno del sottocute, parallelamente alla superficie cutanea (Fig. 2).

II fase: tempo artroscopico

Si esegue la fase artroscopica che prevede regolarizzazione del menisco in caso di lesione radiale, meniscectomia parziale in caso di lesioni longitudinali e asportazione di eventuali Flap. Il trattamento della lesione cartilaginea con-



Figura 2. Infiltrazione della faccia laterale della parete addominale con soluzione di Klein.



Figura 3. Visione artroscopica di flap meniscale e condropatia femoro-tibiale di III grado.

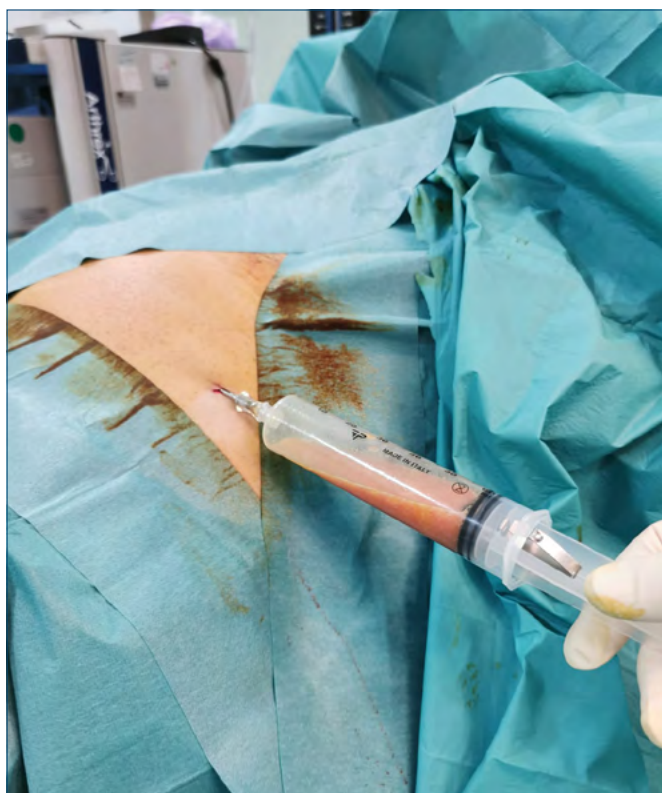


Figura 4. Prelievo del lipoaspirato dalla parete addominale precedentemente infiltrata.



Figure 5 e 6. Fase di filtraggio del lipoaspirato prelevato mediante membrana semipermeabile e continuo lavaggio del prodotto con soluzione fisiologica. L'operatore si serve del pettine in dotazione per facilitare l'eliminazione dei prodotti di scarto.

siste in curettage della cartilagine malacica con sistema motorizzato o, in alternativa, condroplastica con tecnologia Coblation in caso di lesioni parziali (grado II-III secondo

ICRS) ¹⁷. In ultimo, si esegue lavaggio articolare per rimozione dei frammenti meniscali e/o cartilaginei (Fig. 3).

III fase: prelievo, filtraggio, infiltrazione intrarticolare

Trascorsi 10 minuti circa, tempo utilizzato per eseguire l'artroscopia, è possibile procedere al prelievo nella regione addominale (Fig. 4). Si collega alla siringa autobloccante la più grande cannula aspiratrice presente nel kit (13G) e viene prelevato il lipoaspirato di circa 40-60 ml che viene inserito nella porta "IN" del dispositivo di filtraggio. Il sistema di filtraggio, tramite il quale le cellule mesenchimali vengono estratte dal tessuto adiposo, è costituito da una membrana semipermeabile dotata di pori di 50 micron di diametro che permettono la fuoriuscita dal filtro degli elementi di scarto della lipoaspirazione (Figg. 5, 6). La procedura si svolge in un sistema a circuito chiuso e viene eseguita intraoperatoriamente in un ambiente sterile e conforme alle normative UE e USA sulla manipolazione minima delle cellule e dei tessuti. Al termine della fase di filtraggio viene raccolto il prodotto finale pronto per essere infiltrato a livello endoarticolare senza ulteriori manipolazioni (Fig. 7).



Figura 7. Infiltrazione intra-articolare del prodotto finale ricco di cellule staminali mesenchimali derivate da tessuto adiposo, attraverso uno dei siti di accesso per l'artroscopia precedentemente effettuata.

Gestione post-operatoria

Il paziente può essere dimesso in giornata o al massimo il giorno successivo; non necessita di alcuna immobilizzazione post-intervento, ma solo di ghiaccio e profilassi trombo-embolica con eparina a basso peso molecolare (EBPM) per 3 settimane. Alla dimissione si consiglia carico parziale sull'arto operato per 21 giorni, mobilizzazione attiva del ginocchio ed esercizi per il potenziamento del muscolo quadricipitale.

Valutazioni cliniche e di imaging

Tutti i pazienti sono stati valutati clinicamente prima e dopo il trattamento utilizzando la scala VAS per il dolore soggettivo e la scala KOOS (KOOS-12: semplificato a 12 domande) (Figg. 8, 9).

Tutti gli item della scala presentano la medesima modalità di risposta avvalendosi di una scala Likert a 5 punti che va da 0 (nessun problema o difficoltà) a 4 (problemi o difficoltà elevati). Un campione limitato di pazienti è stato sottoposto ad una RMN di controllo ad almeno 12 mesi dall'intervento, nell'intento di evidenziare eventuali modificazioni all'*imaging* rispetto al controllo preoperatorio. Sono state registrate anche eventuali complicanze o reazioni avverse nel breve o lungo termine, relative sia al ginocchio che alla sede del prelievo, e, ancora, la variazione nell'uso di FANS nei mesi successivi all'intervento.

Risultati

I risultati inerenti alla valutazione del dolore e della funzione articolare sono stati eccellenti o buoni in 45 casi su 50, pari al 90% del campione. In 29 pazienti (58% dei casi), al controllo ad un anno, la sintomatologia algica era completamente scomparsa (con una riduzione del punteggio della scala VAS da 7/8 a 1), con un recupero completo della funzionalità articolare secondo la scala KOOS-12 e un miglioramento notevole della qualità della vita con completa ripresa dell'attività lavorativa e sportiva; di questi, 24 pazienti manifestavano tali risultati già al primo controllo a 3 mesi dall'intervento, mentre nei rimanenti 5 si assisteva al raggiungimento del medesimo endpoint a partire dal sesto mese post-operatorio (Figg. 10, 11).

In 16 pazienti, pari al 32% dei casi, la diminuzione del dolore (punteggio VAS da 8 a 2/3) ed il recupero della funzionalità articolare non hanno raggiunto i risultati del gruppo precedente assestandosi ad un livello comunque soddisfacente per il paziente tale da non necessitare di ulteriori trattamenti.

In soli 5 casi (10% del totale) la riduzione del dolore è stata minima (punteggio VAS da 8 a 7) e minimo è stato anche il recupero funzionale, con necessità di ricorrere ad altri tipi di trattamento (sostituzione protesica). È importante sot-

VAS

1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐

KOOS-12

Il seguente questionario riguarda lo stato di salute del tuo ginocchio o della tua anca.
Se sei insicuro su una domanda, scegli la risposta più vicina alla tua sensazione.

DOLORE

Ogni quanto senti dolore al ginocchio/anca?

- ☐ Mai
- ☐ Mensilmente
- ☐ Settimanalmente
- ☐ Giornalmente
- ☐ Sempre

Quanto dolore provi camminando su una superficie piana?

- ☐ Nessuno
- ☐ Lieve
- ☐ Moderato
- ☐ Severo
- ☐ Insopportabile

Quanto dolore provi salendo e scendendo le scale?

- ☐ Nessuno
- ☐ Lieve
- ☐ Moderato
- ☐ Severo
- ☐ Insopportabile

Quanto dolore provi mentre ti siedi o sdrai?

- ☐ Nessuno
- ☐ Lieve
- ☐ Moderato
- ☐ Severo
- ☐ Insopportabile

FUNZIONALITÀ

Rispondere alle seguenti domande facendo riferimento al grado di difficoltà specifico.

Alzarsi da posizione seduta:

- ☐ Nessuna difficoltà
- ☐ Lieve
- ☐ Moderato
- ☐ Elevato
- ☐ Impossibile

Stare in piedi:

- ☐ Nessuna difficoltà

Figure 8 e 9. Scale di valutazione VAS e KOOS-12 semplificata a 12 domande.

- ☐ Lieve
- ☐ Moderato
- ☐ Elevato
- ☐ Impossibile

Entrare/uscire dall'auto:

- ☐ Nessuna difficoltà
- ☐ Lieve
- ☐ Moderato
- ☐ Elevato
- ☐ Impossibile

Camminare su una superficie discontinua:

- ☐ Nessuna difficoltà
- ☐ Lieve
- ☐ Moderato
- ☐ Elevato
- ☐ Impossibile

QUALITÀ DI VITA

Quanto spesso ti affligge il problema al ginocchio/anca?

- ☐ Mai
- ☐ Mensilmente
- ☐ Settimanalmente
- ☐ Giornalmente
- ☐ Sempre

Quanto hai modificato il tuo stile di vita per non peggiorare il tuo ginocchio/anca?

- ☐ Per nulla
- ☐ Poco
- ☐ Moderatamente
- ☐ Molto
- ☐ Del tutto

Quanto ti preoccupa il tuo ginocchio/anca?

- ☐ Per nulla
- ☐ Poco
- ☐ Moderatamente
- ☐ Molto
- ☐ Moltissimo

In generale, quanta difficoltà provi a causa del ginocchio/anca?

- ☐ Nessuna difficoltà
- ☐ Lieve
- ☐ Moderata
- ☐ Alta
- ☐ Estrema

EFFETTI AVVERSI

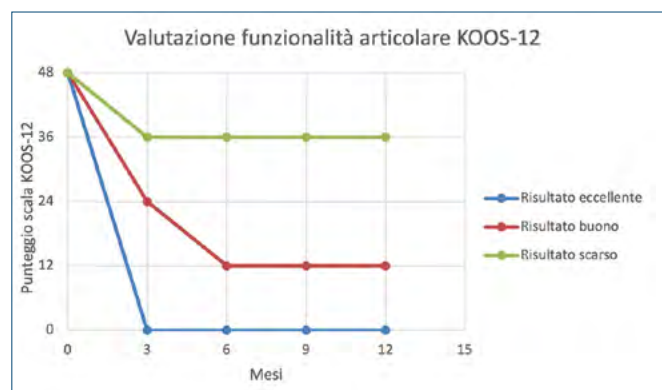


Figura 10. Valutazione della funzionalità articolare ad un anno di follow-up tramite scala KOOS-12.

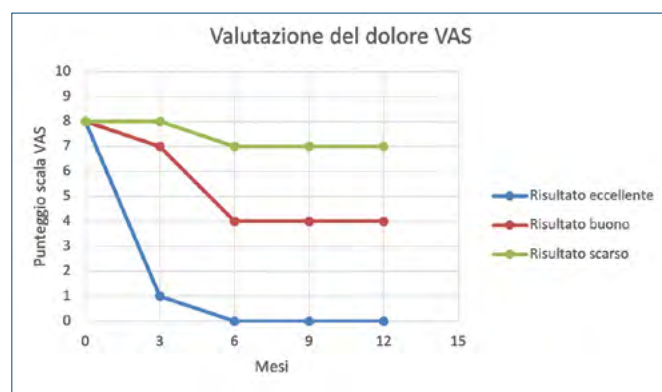


Figura 11. Valutazione della sintomatologia dolorifica ad un anno di follow-up tramite scala VAS.

tolineare che due di questi pazienti erano stati sottoposti diversi anni prima ad intervento chirurgico di meniscectomia artroscopica per lesione a manico di secchio del menisco interno. Tali pazienti sono stati inclusi nel lavoro per lesione del menisco residuo con associato quadro artrosico particolarmente diffuso che interessava anche la femoro-rotulea.

Nei 5 pazienti sottoposti alla RMN di controllo a 12 mesi si è osservata una significativa riduzione dei fenomeni di sofferenza ischemica a carico dell'osso subcondrale, in 2 casi è stato documentato un completo riassorbimento dell'ampio edema intraspongioso a carico del comparto femoro-tibiale che caratterizzava il quadro di *imaging* pre-operatorio¹⁸. Le RMN postoperatorie hanno permesso di apprezzare, inoltre, una discreta riduzione della sinovite reattiva articolare a riprova anche dell'effetto antinfiammatorio della terapia infiltrativa con cellule staminali da tessuto adiposo.

Per quanto riguarda le complicanze rilevate al follow-up, è stato riscontrato un idrartro reattivo in 5 pazienti, risoltosi in tutti i casi entro una settimana dall'intervento con crioterapia e riposo senza necessità di effettuare artrocentesi e/o ricorrere a terapie mediche aggiuntive. Non vi sono state complicanze (ematomi, dolorabilità residua) a livello del sito di prelievo.

Discussione

Nell'ambito della patologica artrosica, il ginocchio risulta l'articolazione maggiormente colpita, con notevole impatto sulla qualità di vita dei pazienti affetti. Tra le strategie terapeutiche attualmente disponibili, la terapia conservativa di tipo farmacologico o riabilitativo ha ottenuto risultati soddisfacenti in termini di riduzione della sintomatologia dolorifica, mostrando, invece, solo un'efficacia minima sul miglioramento della funzionalità articolare.

Negli ultimi anni, una nuova frontiera nel trattamento delle patologie degenerative croniche articolari è rappresentata dalla medicina rigenerativa. Quest'ultima prevede l'utilizzo di cellule staminali mesenchimali (MSC) multipotenti, ossia capaci di differenziarsi in tessuti connettivali di origine mesodermica tra i quali il tessuto osseo e cartilagineo¹⁴. Il meccanismo attraverso cui le MSC portano a rigenerazione tissutale sembra si basi maggiormente su un effetto paracrino nei confronti delle cellule adiacenti, più che su una vera e propria differenziazione di queste in tessuto maturo¹⁹. Le cellule staminali, infatti, secernono una serie di citochine e fattori di crescita in grado di stimolare il tessuto danneggiato a proliferare. Tra queste vi sono il fattore di crescita trasformante beta (TGF- β), il fattore di crescita epatocitario (HGF), il fattore di crescita endoteliale (EGF), il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF-2) e il fattore di crescita insulino-simile (IGF-1), tutte proteine in grado di accelerare la divisione dei progenitori cellulari²⁰. Allo stesso tempo il rilascio di IGF-1, EGF e del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) possono reclutare le cellule della linea endoteliale e promuovere nuova vascolarizzazione.

L'effetto paracrino esercitato dalle MSC non rappresenta però l'unico meccanismo in grado di spiegare l'efficacia rigenerativa scaturita dal loro utilizzo. Le cellule staminali mesenchimali, infatti, svolgono anche un importante ruolo immunomodulante ed antinfiammatorio sul microambiente articolare, grazie alla produzione di citochine antinfiammatorie ed alla loro capacità di inibire le cellule Natural Killer, i linfociti T e le cellule dendritiche²¹. Tale effetto determina non solo una maggiore proliferazione cellulare, ma anche un rallentamento della progressione dell'osteoartrosi, poiché una delle componenti patogenetiche della malattia è rappresentata proprio dalla produzione di citochine infiammatorie.

Tra le varie fonti di cellule staminali, il tessuto adiposo rappresenta una valida alternativa, in particolare per la sua facile reperibilità e per la minima morbidità nella fase di prelievo. Rispetto ad altre tecniche, il sistema LIPOCELL® garantisce la conservazione della matrice extracellulare, la cui integrità è fondamentale per preservare il volume del tessuto, per fornire funzioni meccaniche temporanee e per guidare i complessi processi multicellulari della rigenerazione tissutale²². La rigenerazione dei tessuti, infatti, è regolata da specifici stimoli ambientali che forniscono segnali trofici e regolano la risposta immunitaria, purché si assicuri il mantenimento del microambiente e dell'architettura della ECM (matrice extra-cellulare). È proprio la conservazione della ECM e del microambiente in cui le ADSC si vengono a trovare che permette a queste ultime di esercitare un effetto rigenerativo agendo a più livelli, attraverso un meccanismo antinfiammatorio, trofico ed immunomodulante, nonché tramite la loro capacità di differenziarsi nei vari tessuti.

Sulla base di tali considerazioni, abbiamo condotto uno studio su un campione di 50 pazienti che presentavano un grado di gonartrosi di II-III grado secondo la classificazione di Kellgren-Lawrence con associata lesione meniscale sintomatica. Tali pazienti sono stati sottoposti al trattamento chirurgico artroscopico per la lesione meniscale a cui è stata associata l'infiltrazione di cellule staminali di derivazione adiposa (ADSC) ottenute da sede addominale previo opportuno filtraggio a minima manipolazione, in modo da evitare il danneggiamento del concentrato di cellule ottenuto.

I risultati ottenuti, valutati tramite scala KOSS-12 e VAS, sono stati soddisfacenti nel 90% dei pazienti trattati, dimostrando un effetto sinergico tra correzione chirurgica delle lesioni meniscali e potenziale rigenerativo e viscosupplementativo della terapia infiltrativa con ADSC, che si mantiene costante ad un anno di follow-up. La RMN di controllo a 12 mesi effettuata nel 10% dei pazienti ha documentato, inoltre, una significativa riduzione dei fenomeni di sofferenza ischemica a carico dell'osso subcondrale ed una riduzione della sinovite reattiva articolare. Tali risultati risultano sovrapponibili a quelli riscontrati in letteratura, per quanto esigua, poiché si tratta di un campo di studio che solo negli ultimi anni si sta approfondendo²³⁻²⁹.

Riguardo le prospettive future, stiamo conducendo attualmente uno studio per valutare l'efficacia della sola terapia infiltrativa con cellule staminali di derivazione adiposa in pazienti con medesimo grado di gonartrosi, ma senza lesioni meniscali sintomatiche associate. In questi casi, il trattamento può essere effettuato in regime di Day-Hospital in anestesia locale e i primi risultati sono promettenti anche se il follow-up è ancora troppo breve.

Conclusioni

Nell'ambito della medicina rigenerativa in campo ortopedico, la terapia infiltrativa con cellule staminali di derivazione adiposa riveste sempre più un ruolo di primo piano nel trattamento della patologia degenerativa articolare di grado medio, con l'obiettivo di ritardare il più possibile la soluzione protesica.

La persistenza dei risultati positivi di questo studio ad un anno dal trattamento in pazienti che hanno ripreso appieno le loro attività lavorative e/o sportive, fa sperare che l'effetto paracrino, immunomodulatore ed antinfiammatorio delle cellule staminali da tessuto adiposo persista oltre questo limite temporale. Sarà necessario, dunque, proseguire il follow-up di questi pazienti in modo da stabilire l'effettiva durata dell'effetto benefico della singola infiltrazione con ADSC, in modo da programmare eventuali richiami.

Bibliografia

- 1 Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 3:1323-1330. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204763>
- 2 Matar HE, Duckett SP, Raut V. Degenerative meniscal tears of the knee: evaluation and management. *Br J Hosp Med (Lond)* 2019;80:46-50. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.1.46>
- 3 Englund M, Guermazi A, Lohmander SL. The role of the meniscus in knee osteoarthritis: a cause or consequence? *Radiol Clin North Am* 2009;47:703-712. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2009.03.003>
- 4 Beaufils P, Becker R, Kopf S, Englund M, Verdonk R, Ollivier M, Seil R. Surgical management of degenerative meniscus lesions: the 2016 ESSKA meniscus consensus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017;25:335-346. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4407-4>
- 5 Feeley BT, Lau BC. Biomechanics and clinical outcomes of partial meniscectomy. *J Am Acad Orthop Surg* 2018;26:853-863. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-17-00256>
- 6 Carballo CB, Nakagawa Y, Sekiya I, et al. Basic science of articular cartilage. *Clin Sports Med* 2017;36:413-425. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2017.02.001>
- 7 Cutolo M, Berenbaum F, Hochberg M, et al. Commentary on recent therapeutic guidelines for osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:611-617. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.12.003>
- 8 Bert JM, Bert TM. Nonoperative treatment of unicompartmental arthritis: from bracing to injection. *Clin Sports Med* 2014;33:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2013.08.002>
- 9 Uthman I, Raynauld JP, Haraoui B. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Postgrad Med J* 2003;79:449-453. <https://doi.org/10.1136/pmj.79.934.449>

- ¹⁰ Tietze DC, Geissler K, Borchers J. The effects of platelet-rich plasma in the treatment of large-joint osteoarthritis: a systematic review. *Phys Sportsmed* 2014;42:27-37. <https://doi.org/10.3810/psm.2014.05.2055>
- ¹¹ Guelfi M, Fabbrini R, Guelfi MG. Intra-articular treatment of knee and ankle osteoarthritis with polynucleotides: prospective case record cohort vs historical controls. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34:1949-1953. <https://doi.org/10.23812/20-238-L>
- ¹² Costa T, Rodrigues-Manica S, Lopes C, et al. Ozonoterapia na Osteoartrose do Joelho: Revisão Sistemática [Ozone Therapy in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review]. *Acta Med Port* 2018;31:576-580. <https://doi.org/10.20344/amp.10330>
- ¹³ Bennell KL, Hunter DJ, Hinman RS. Management of osteoarthritis of the knee. *BMJ*. 2012 Jul 30;345:e4934. <https://doi.org/10.1136/bmj.e4934>
- ¹⁴ Baer PC, Geiger H. Adipose-derived mesenchymal stromal/stem cells: tissue localization, characterization, and heterogeneity. *Stem Cells Int* 2012;1-11. <https://doi.org/10.1155/2012/812693>
- ¹⁵ Thorlund J, Juhl C, Roos E, Lohmander L. Arthroscopic surgery for degenerative knee: systematic review and meta-analysis of benefits and harms. *BMJ* 2015;350:h2747. <https://doi.org/10.1136/bmj.h2747>
- ¹⁶ Khan M, Khanna V, Adili A, et al. Knee osteoarthritis: when arthroscopy can help. *Pol Arch Intern Med* 2018;128:121-125. <https://doi.org/10.20452/pamw.4186>
- ¹⁷ Adeyemi A, Nherera L, Trueman P, et al. Cost-effectiveness analysis of Coblation versus mechanical shaver debridement in patients following knee chondroplasty. *Cost Eff Resour Alloc* 2020;18:44. <https://doi.org/10.1186/s12962-020-00240-w>
- ¹⁸ Oo WM, Linklater JM, Hunter DJ. Imaging in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:86-95. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000350>
- ¹⁹ Caplan AI. Mesenchymal stem cells: time to change the name! *Stem Cells Transl Med* 2017;6:1445-1451. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0051>
- ²⁰ Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Exp Mol Med* 2013;45:e54. <https://doi.org/10.1038/emm.2013.94>
- ²¹ Kusuma GD, Carthew J, Lim R, et al. Effect of the microenvironment on mesenchymal stem cell paracrine signaling: opportunities to engineer the therapeutic effect. *Stem Cells Dev* 2017;26:617-631. <https://doi.org/10.1089/scd.2016.0349>
- ²² Roato I, Mussano F, Reano S, et al. A novel method to optimize autologous adipose tissue recovery with extracellular matrix preservation. *Processes* 2020;8:88. <https://doi.org/10.3390/pr8010088>
- ²³ Castellarin G, Mosca S, Micera G, Moroni A. Intra-articular administration of purified autologous adipose tissue for knee osteoarthritis treatment. *Minerva Ortopedica e Traumatologica* 2020;71:93-97. <https://doi.org/10.23736/S0394-3410.20.03976-4>
- ²⁴ Caforio M, Nobile C. Intra-articular administration of autologous purified adipose tissue associated with arthroscopy ameliorates knee osteoarthritis symptoms. *J Clin Med* 2021;10:2053. <https://doi.org/10.3390/jcm10102053>
- ²⁵ Cattaneo G, De Caro A, Napoli F, et al. Micro-fragmented adipose tissue injection associated with arthroscopic procedures in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 2018;19:176. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2105-8>
- ²⁶ Roato I, Belisario DC, Compagno M, et al. Concentrated adipose tissue infusion for the treatment of knee osteoarthritis: clinical and histological observations. *Int Orthop* 2019;43:15-23. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-4192-4>
- ²⁷ Russo A, Condello V, Madonna V, et al. Autologous and micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diffuse degenerative knee osteoarthritis. *J Exp Orthop* 2017;4:33. <https://doi.org/10.1186/s40634-017-0108-2>
- ²⁸ Russo A, Screpis D, Di Donato SL, et al. Autologous micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diffuse degenerative knee osteoarthritis: an update at 3 years follow-up. *J Exp Orthop* 2018;5:52. <https://doi.org/10.1186/s40634-018-0169-x>
- ²⁹ Malanga GA, Chirichella PS, Hogaboom NS, et al. Clinical evaluation of micro-fragmented adipose tissue as a treatment option for patients with meniscus tears with osteoarthritis: a prospective pilot study. *Int Orthop* 2021;45:473-480. <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04835-z>