

E. Padula

CHIRURGIA MAXILLO FACCIALE

2003

Monduzzi Editore

Influenza delle infiltrazioni intra-articolari con acido ialuronico sull'infiammazione sinoviale dell'articolazione temporomandibolare

L. Guarda Nardini¹, F. Oliviero², L. Punzi²,
O. Procopio¹ e G. Ferronato¹

¹Cattedra e Divisione di Chirurgia Maxillo-facciale, Azienda Università di Padova; ²Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università di Padova

Riassunto

Le infiltrazioni di acido ialuronico vanno acquisendo un posto sempre più rilevante tra le terapie intra-articolari delle artropatie non infiammatorie. In questo studio è stata valutata l'efficacia delle infiltrazioni intra-articolari di acido ialuronico nel trattamento di pazienti affetti da osteoartrosi dell'articolazione temporomandibolare. A questo scopo sono stati valutati alcuni parametri clinici e i livelli di ossido-nitrico nel liquido sinoviale raccolto prima di ciascun trattamento. È stato osservato un miglioramento clinico nei pazienti trattati con acido ialuronico rispetto ad un gruppo di controllo che si spiegherebbe nel breve termine con una riduzione dei livelli sinoviali di sostanze coinvolte nella flogosi e nel lungo termine nella capacità dell'acido ialuronico di agire come condroprotettore.

Introduzione

La terapia delle artropatie dell'articolazione temporomandibolare (ATM) è a tutt'oggi controversa soprattutto quando la gravità della malattia non è tale da giustificare interventi aggressivi. Fra le terapie locali più efficaci, soprattutto quando vi è un interessamento monoarticolare, vi sono le infiltrazioni intra-articolari. I farmaci più comunemente utilizzati a tale scopo sono i cortisonici che tuttavia si sono dimostrati condrolesivi nel tempo (1). Nello studio del liquido sinoviale (LS) di pazienti affetti

da patologie articolari degenerative si è riscontrato una diminuzione della concentrazione e del peso molecolare dell'acido ialuronico (AI), un polisaccaride che rappresenta il principale componente del LS stesso e concorre, mediante le sue proprietà viscoelastiche, alla lubrificazione articolare. Questa sostanza ed in particolare il suo sale sodico, ha suscitato negli ultimi anni molti interessi per le sue possibili applicazioni terapeutiche specie per quanto riguarda il trattamento intra-articolare dell'OA (2-4). Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto delle iniezioni di AI sui principali indici clinici e sui livelli di ossido nitrico (ON), sostanza pro-flogogena ed agente ossido-riduttivo nella depolimerizzazione dell'AI intra-articolare, nel LS di pazienti con OA dell'ATM (5).

Materiali e metodi

27 pazienti affetti da OA dell'ATM sono stati randomizzati a ricevere un ciclo di 5 infiltrazioni a cadenza settimanale di AI (Hyalgan®; Fidia SpA, Abano T., P.M. 500-700.000, 2mg/ml) (19 pazienti, gruppo A) o un ciclo di 3 lavaggi con Ringer lattato (8 pazienti, gruppo B). Prima del trattamento i pazienti sono stati sottoposti a sedazione cosciente mediante somministrazione di clordimetildiazepam (1mg) per via orale e di diazepam (2 mg) per via endovenosa. L'infiltrazione ed il lavaggio articolare sono stati eseguiti nello spazio articolare superiore dopo anestesia sottocutanea in regione preauricolare con 1,8 ml di mepivacaina cloridrato e previa individuazione della linea canto laterale-trago secondo la metodica proposta da Holmlund (6). Ai pazienti di entrambi i gruppi, prima di ogni trattamento e nei controlli successivi eseguiti a una settimana, un mese, tre e sei mesi dalla fine del trattamento, è stato proposto un questionario con lo scopo di valutare la loro evoluzione clinica in base ad alcuni indici clinici. Tali indici erano rappresentati da: dolore a riposo, alla masticazione e alla fonazione, rilevati in scala VAS 0-10; capacità masticatoria (0=cibi liquidi- 10=capacità masticatoria ottimale); limitazione funzionale dell'articolazione alle normali attività di fonazione e masticazione (0=assente- 4=grave); giudizio di efficacia del trattamento infiltrativo (0=assente- 4=ottimo); giudizio di tollerabilità al trattamento (0=scarsa, 10=ottima). Oltre a questi indici veniva valutata l'apertura spontanea e forzata della bocca, misurando con un calibro la distanza tra il margine incisale degli incisivi superiori e di quello degli incisivi inferiori ed i movimenti di lateralità, misurando l'entità dello spostamento della mandibola rispetto alla linea mediana superiore. Il LS è stato ottenuto lavando lo spazio articolare con 1 ml di soluzione di Ringer lattato. I campioni di LS sono stati quindi centrifugati per rimuovere le cellule e immediatamente conservati a -20°C. I livelli di ON sono stati determinati mediante la reazione colorimetrica di Griess prima del trattamento (basale), dopo la prima e

la seconda infiltrazione o lavaggio. Dopo aver raccolto il LS veniva eseguito un lavaggio con 20 ml di Ringer lattato cui seguiva, per il gruppo A, l'iniezione di 1 ml di AI.

Risultati

Dopo il ciclo completo di trattamento i pazienti del gruppo A hanno presentato un miglioramento statisticamente significativo nella maggior parte degli indici clinici considerati, in particolare per quanto riguarda il dolore alla masticazione ($p < 0,05$), la capacità masticatoria ($p < 0,01$), la limitazione funzionale ($p < 0,01$) e il dolore a riposo ($p < 0,05$) (tab I). Quest'ultimo è risultato significativamente ridotto anche dopo la prima infiltrazione con AI ($p < 0,05$). Nel gruppo B nessun indice clinico ha mostrato un miglioramento significativo. Nel gruppo A vi è stata una riduzione significativa del dolore alla masticazione dopo una settimana dal termine delle infiltrazioni e della capacità masticatoria dopo un mese dal termine delle stesse. Invece molto più rapidi sono stati gli effetti sulla limitazione funzionale e sull'efficacia espressa dal paziente, parametri già migliorati dopo la terza infiltrazione. Interessante notare come nel gruppo A, a differenza del gruppo B, gli indici migliorati si sono conservati tali anche al controllo dei sei mesi. Per quanto riguarda il dosaggio dell'ON non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra gruppo A e gruppo B.

Discussione

Il nostro studio ha voluto osservare, su un numero congruo di pazienti, l'efficacia delle infiltrazioni intra-articolari di AI nell'OA dell'ATM. Per una più completa valutazione ci siamo serviti di numerosi indici clinici e di una sostanza bio-umorale di particolare rilievo per la flogosi articolare quale l'ON. I risultati del nostro studio mostrano, senza alcun dubbio, un'efficacia delle infiltrazioni di AI sulla maggior parte degli indici clinici da noi scelti. In particolare nel gruppo trattato con AI, ma non nel gruppo di controllo, c'è stata una riduzione significativa del

Tabella I: evoluzione dei parametri clinici del gruppo A

	BASELE	1° INF	2° INF	3° INF	4° INF	CONTROLLO 1 settimana	CONTROLLO 1 mese	CONTROLLO 3 mesi	CONTROLLO 6 mesi
DOLORE A RIPOSO	1,63±2,93	1,00±1,14*	2,56±2,37*	1,11±2,16*	1,11±1,01	2,89±2,28*	2,63±2,39*	2,53±2,30*	1,21±1,19
DOLORE ALLA MASTICAZIONE	1,00±2,82	1,20±2,71	1,00±1,11	1,05±2,76	1,05±2,27	1,11±2,77*	1,00±1,02*	1,21±1,04*	1,02±1,39**
DOLORE ALLA FONAZIONE	1,12±1,18	1,17±2,91	2,81±2,99	2,57±2,95	2,79±2,97	2,05±2,16	2,10±2,51	2,12±2,78	1,05±1,09
CAPACITÀ MASTICATORIA	8,26±2,02	5,81±2,57	5,00±2,21	6,12±2,28	6,57±2,13	6,84±2,21	7,32±2,03**	7,21±2,14**	7,11±2,81*
LIMITAZIONE FUNZIONALE	2,16±0,76	1,92±0,91	2,00±1,05	1,74±0,73*	1,79±0,85	1,17±0,77**	1,33±0,81**	1,17±0,96**	1,17±1,17*
APERTURA SPONTANEA	11,26±11,9	14,10±10,60	16,10±8,01	17,20±7,17	16,30±7,11	19,12±5,18	19,17±5,35	18,17±6,79	18,58±6,23
GIUDIZIO DI EFFICACIA	-	1,05±1,08	1,32±1,16	1,89±1,10**	2,00±1,00**	2,37±1,21**	2,32±1,11**	2,32±1,06**	2,32±1,20**

*p < 0,05 e **p < 0,01 vs basale

dolore alla masticazione dopo una settimana dal termine del ciclo di infiltrazioni e della capacità masticatoria dopo un mese dal termine delle infiltrazioni. Invece molto più rapidi sono stati gli effetti sulla limitazione funzionale, osservabili già alla terza infiltrazione e, in generale, sull'efficacia espressa dal paziente. È molto interessante la constatazione che la maggior parte degli indici migliorati conservano questo miglioramento al controllo a sei mesi. Ciò è infatti stato osservato per il dolore alla masticazione, per la capacità masticatoria, per la limitazione funzionale e, più in generale, per l'efficacia media. Questo tipo di risposta prolungata nel tempo è già stata riscontrata in altri studi con AI e riflette probabilmente la capacità di tutte le sostanze terapeutiche che potenzialmente possono agire sulla struttura, farmaci cosiddetti "structure modifying drugs" o detti anche condroprotettori o, ancora, "slow-acting-drugs in osteoarthritis", in virtù della loro dimostrata azione sintomatica lenta ma perdurante nel tempo con un effetto cosiddetto "coda" (7). La natura di quest'effetto potrebbe essere messa in rapporto con modificazioni strutturali che ovviamente, a livello della cartilagine artrosica, caratterizzata da un metabolismo molto lento, sembrano giustificate. Però, l'effetto più rapido osservato in alcuni pazienti, potrebbe essere messo in relazione con l'influenza sull'infiammazione e sul dolore che l'AI potrebbe esercitare. Infatti in alcuni studi è stato dimostrato che l'AI può ridurre i livelli sinoviali di alcune sostanze coinvolte nell'infiammazione articolare, quali le prostaglandine e le metalloproteasi (8,9).

In conclusione il nostro studio dimostra un'efficacia dell'AI intra-articolare nelle artropatie temporomandibolari che perdura nel tempo. Questo effetto terapeutico non è riscontrato nel gruppo di controllo, così escludendo la possibilità che tali effetti siano attribuibili al placebo. Il dosaggio dell'ON non ci permette di valutare adeguatamente l'efficacia osservabile clinicamente. Probabilmente una valutazione più fedele del comportamento di questo indice potrebbe avvenire con osservazioni più a lungo termine, come è stato dimostrato in passato per l'interleuchina-1 β . Riteniamo che, dato il rilievo che questo tipo di terapia sta dimostrando in maniera crescente, approfondimenti di questo tipo siano auspicabili.

Bibliografia

- 1) Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, Schulz JJ, Siminovitch KA, Wade JP, et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F-20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicentric trial comparing hylan G-F-20 alone, hylan G-F-20 with non-steroidal-antiinflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3:213-25.
- 2) Bertolami CN, Gay T, Clark GT, Rendell J, Shetty V, Liu C, et al. Use of sodium hyaluronate in treating temporomandibular joint disorders: a randomised double blind placebo-controlled double clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51 :232-42.

- 3) Punzi L. The complexity of the mechanism of action of hyaluronan in joint diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:242-6.
- 4) Kirvan ME, Rankin E Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1997;11:769-94.
- 5) Vilar RE, Ghael D, Li M, Bhagat DD, Arrigo LM, Cowman MK, Dweck HS, et al. Nitric oxide degradation of heparin and heparan sulphate. *Biochem J* 1997;324:473-9.
- 6) Holmlund A. TMJ arthroscopy. In *Arthroscopic surgery*. Ed. Parisien. Mc Graw-Hill Book Company 1988.
- 7) Huskisson EC, Donnelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Reumatology (Oxford)* 1999; 38:602-7.
- 8) Punzi L, Pianon M, Salvati GP, Bertazzolo N, Pozzuoli A, Oliviero F. Influence of intra-articular sodium hyaluronate on synovial fluid levels of metalloproteinases in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:141.
- 9) Hirota W. Intra-articular injection of hyaluronic acid reduces total amounts of leukotriene C4, 6-keto-prostaglandin F1alpha, prostaglandin F2alpha and interleukin-1beta in synovial fluid of patients with internal derangement in disorders of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998;36:35-8.