

# Tendinopatie: stato dell'arte e prospettive

Antonio Frizziero  
Francesco Oliva  
Nicola Maffulli

con il patrocinio di



PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

## **Autori**

### **Antonio Frizziero**

U.O.C. Riabilitazione Ortopedica, Azienda Ospedaliera, Università di Padova, Italia

### **Francesco Oliva**

Clinica di Ortopedia e Traumatologia, Università di Roma "Tor Vergata", Italia

### **Nicola Maffulli**

Centre for Sports and Exercise Medicine Barts and the London School of Medicine and Dentistry Queen Mary University of London, UK

© Copyright 2011 by Pacini Editore SpA – Pisa

#### *Realizzazione editoriale e progetto grafico*

Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca 1  
56121 Pisa  
[www.pacineditore.it](http://www.pacineditore.it)  
[info@pacineditore.it](mailto:info@pacineditore.it)

#### *Fotolito e Stampa*

**IGP** Industrie Grafiche Pacini – Pisa

La pubblicazione è resa possibile grazie al contributo di Agave Farmaceutici

Edizione fuori commercio. Omaggio per i Signori Medici

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail [segreteria@aidro.org](mailto:segreteria@aidro.org) e sito web [www.aidro.org](http://www.aidro.org)

# Indice

|   |    |
|---|----|
| Prefazione  | 5  |
| Introduzione  | 7  |
| Terminologia  | 9  |
| Anatomia e fisiologia dei tendini                   | 11 |
| Epidemiologia delle tendinopatie                    | 19 |
| Fisiopatologia e classificazione delle tendinopatie | 23 |
| Trattamento delle tendinopatie                      | 37 |



# Prefazione

I tendini e i processi patologici correlati rappresentano uno tra i temi più attuali e maggiormente dibattuti dalla comunità scientifica internazionale. L'aumentato numero di sportivi agonisti e amatoriali, sia nei paesi occidentali che nei cosiddetti paesi emergenti, contemporaneamente a una sempre maggiore richiesta funzionale del singolo, impongono uno sforzo costante da parte dei ricercatori per stimolare la ricerca di base, clinica e chirurgica, su questo affascinante e ancora per molti versi oscuro tessuto connettivale.

Questo manuale è il frutto della collaborazione tra I.S.Mu.L.T. (*Italian Society of Muscles, Ligaments & Tendons*) e AGAVE Farmaceutici, in occasione del 1° Congresso I.S.Mu.L.T. tenutosi a Roma il 26-27 novembre 2011. I.S.Mu.L.T. nasce dall'esperienza trentennale – maturata in ambito internazionale nel campo della Traumatologia Sportiva – del suo Presidente, il prof. Nicola Maffulli, insieme all'entusiasmo e al lavoro di due giovani ricercatori, il dott. Francesco Oliva e il dott. Antonio Frizziero. Tra i suoi principali obiettivi, I.S.Mu.L.T. vuole stimolare la pratica medica basata sull'evidenza scientifica, per seguire criteri meritocratici e porsi come arena di confronto tra i maggiori esperti nazionali e internazionali su temi di estremo interesse, come le patologie a carico di muscoli, legamenti e tendini. Inoltre, attraverso il suo organo ufficiale M.L.T.J. (*Muscles, Ligaments and Tendons Journal*), si propone di aprire un dibattito proficuo tra le Università, i Centri di Ricerca e le Realtà Scientifiche di tutto il mondo.

Dall'altro canto, AGAVE Farmaceutici – azienda a vocazione specialistica e storicamente predisposta allo sviluppo della ricerca – ha colto nelle prerogative scientifiche ed etiche di I.S.Mu.L.T. il partner ideale per un rapporto finalizzato al benessere delle persone e al miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

Lo scopo di questo manuale, di facile consultazione, è quello di fornire un utile update alle diverse figure professionali coinvolte quotidianamente nei percorsi diagnostici e terapeutici delle tendinopatie.



# Introduzione

I tendini sono da sempre sede di processi patologici invalidanti tali da essere addirittura menzionati nella mitologia ma, nonostante ciò, non hanno mai ricevuto una degna risonanza scientifica. Solo in questi ultimi anni i fenomeni patologici a carico delle strutture tendinee hanno trovato crescente interesse, per almeno due ordini di motivi. Da un lato la grande diffusione dell'attività sportiva, soprattutto ad alti livelli, ha spinto i clinici a non sottovalutare le tendinopatie e soprattutto a rendersi conto che il mancato riconoscimento della patologia o il trattamento non idoneo dell'evento acuto può condizionarne l'evoluzione



**Figura 1.** Tendinopatia calcifica inserzionale più tendinopatia calcifica del corpo del tendine di Achille.

verso stati cronici caratterizzati da disabilità rilevanti, con conseguente allungamento dei tempi di recupero. Inoltre, negli ultimi anni le nuove conoscenze sulla struttura e la fisiopatologia stanno profondamente cambiando la concezione stessa di "tendine": numerosi studi hanno evidenziato che, anziché avere una struttura fibro-elastica relativamente semplice, il tendine è costituito anche da cellule e da una matrice extracellulare con un'attività metabolica e biosintetica rilevante, che può essere modificata dall'allenamento e da condizioni di sovraccarico. Tali conoscenze sono particolarmente importanti per lo specialista ortopedico, medico sportivo e fisiatra, in quanto rendono ragione delle manifestazioni patologiche che interessano i tendini e possono costituire la base per un trattamento mirato ed efficace. Allo stato attuale, infatti, il trattamento conservativo o chirurgico della patologia è spesso empirico e la ricerca di protocolli terapeutici specifici ed efficaci per il trattamento delle tendinopatie rappresenta una sfida avvincente.

Questo manuale ha lo scopo di riassumere alcune di queste nuove nozioni, affinché possano costituire la base per un approccio alle patologie tendinee maggiormente fondato sulla ricerca e sulla conoscenza della fisiopatologia.

### **Bibliografia**

Ames PR, Longo UG, Denaro V, et al. *Achilles tendon problems: not just an orthopaedic issue.* Disabil Rehabil 2008;30:1646-50.

Finnoff JT, Willick S, Akau CK, et al. *Sports and performing arts medicine: 6. Tendinopathy.* PM R 2009;1(3 Suppl):S83-7.

Murrell GA. *Understanding tendinopathies.* Br J Sports Med 2002;36:392-3.

Vora AM, Myerson MS, Oliva F, et al. *Tendinopathy of the main body of the Achilles tendon.* Foot Ankle Clin 2005;10:293-308.

Zafar MS, Mahmood A, Maffulli N. *Basic science and clinical aspects of achilles tendinopathy.* Sports Med Arthrosc 2009;17:190-7.

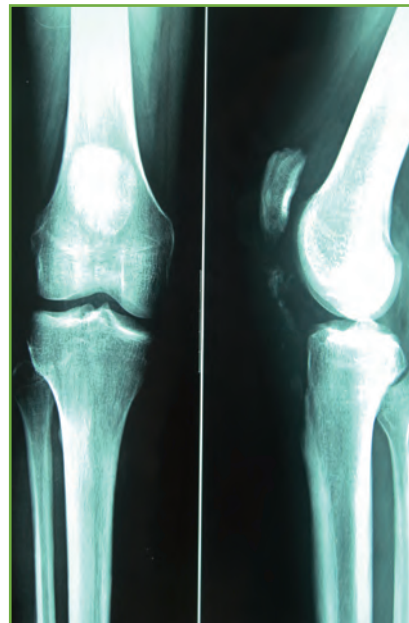
# Terminologia

Il termine “tendinopatia” descrive una condizione clinica caratterizzata da dolore, gonfiore e limitazione funzionale del tendine e delle strutture anatomiche contigue. In passato, il termine “tendinite” è stato usato per descrivere il dolore cronico riferito a un tendine, sottintendendo la natura infiammatoria del processo patologico. Tuttavia, gli studi istologici hanno dimostrato la presenza di lesioni degenerative, in assenza (o con minima presenza) di componente infiammatoria. Classicamente, infatti, la patologia si presenta con una perdita della normale architettura del collagene, sostituzione di questo con materiale mucinoso amorfo, e perdita della normale architettura a fasci longitudinali paralleli, tipica del tendine sano. In particolare, si osserva una

degenerazione del collagene intratendineo associata a disorientamento e assottigliamento delle fibre, ipercellularità, ipervascolarità diffusa, aumento della concentrazione dei proteoglicani e del collagene di tipo III, in assenza di cellule infiammatorie. Pertanto, il termine “tendinite” è stato sostanzialmente abbandonato e, attualmente, si preferisce utilizzare il termine “tendinosi”, o meglio ancora quello più generico di “tendinopatia”. I termini “tendinite” e

**Tabella I.** Terminologia delle tendinopatie (da Maffulli N, Khan KM, Puddu G. *Overuse tendon conditions: time to change a confusing terminology.* Arthroscopy 1998;14:840-3, with permission).

- Tendinopatia del corpo del tendine
- Tendinopatia dei tessuti adiacenti
- Pantendinopatia
- Tendinopatia inserzionale
- Rotture tendinee



**Figura 2.** Rottura del tendine rotuleo su pregressa tendinopatia calcifica.

“tendinosi” sarebbero quindi da evitare nella pratica clinica e dovrebbero essere usati solo da un punto di vista istopatologico, quando ve ne sia prova.

**Bibliografia**

Maffulli N, Khan KM, Puddu G. *Overuse tendon conditions: time to change a confusing terminology.* Arthroscopy 1998;14:840-3.

# Anatomia e fisiologia dei tendini



# Anatomia e fisiologia dei tendini

I tendini, strutture anatomiche interposte tra i muscoli e l'osso, trasmettono le forze di tensione sviluppate dai muscoli, rendendo possibile il movimento e la stabilità articolare. I tendini sopportano forze di compressione o trasversali quando decorrono intorno a pulegge ossee o fibrose. I tendini sani, pur non contenendo calcificazioni al loro interno, possono inglobare ossa sesamoidi, fra cui la rotula.

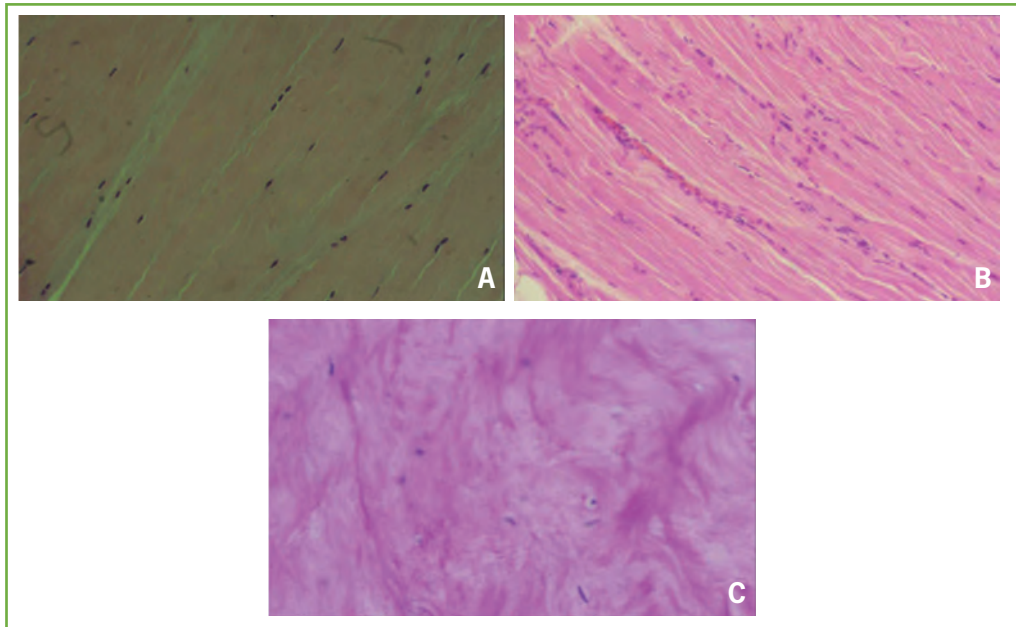
I tendini più importanti per dimensioni sono quelli della cuffia dei rotatori, il tendine rotuleo e il tendine d'Achille, mentre i tendini più lunghi sono quelli delle mani e dei piedi. In tali sedi, la loro funzione non è soltanto quella di trasmettere la forza espressa dalla contrazione muscolare allo scheletro, ma anche quella di modulare la velocità di movimento dei segmenti più distali, mediante posizioni strategiche dei loro siti di inserzione più o meno vicini all'asse di movimento.

Organizzati anatomicamente secondo uno schema "gerarchico", i tendini sono costituiti da cellule denominate tenociti e tenoblasti, lunghi fasci di fibre collagene di tipo I, sostanza fondamentale costituita da proteoglicani con catene idrofiliche di glicosaminoglicani (GAGs) e strutture neurovascolari.

La principale componente cellulare del

tendine è rappresentata dai tenociti, che hanno l'importante funzione di produrre la matrice extracellulare (MEC). Tali cellule, che rappresentano un particolare tipo di fibroblasti, sono tipicamente organizzate in fasci longitudinali e in stretta vicinanza con le fibrille collagene. I tenoblasti sono cellule tendinee immature, fusiformi e ricche di organelli citoplasmatici che riflettono la loro elevata attività metabolica; nel percorso di maturazione, i tenoblasti assumono una forma allungata e si trasformano in tenociti (Fig. 3A).

Con l'avanzare degli anni, i tenociti si appiattiscono e diventano meno numerosi, con proiezioni citoplasmatiche meno lunghe e prominenti. Per quanto riguarda la risposta dei tenociti ai carichi, non sono ancora ben chiari i processi fisiopatologici intracellulari che stanno alla base dell'aumentata produzione di collagene. Nell'uomo, ad esempio, la sintesi di collagene all'interno del tendine rotuleo risulta quasi raddoppiata in risposta a un singolo periodo di intenso esercizio, dopo 3 giorni. La componente extra-cellulare dei tendini è costituita prevalentemente da proteoglicani, soprattutto collagene di tipo I fibrillare (65-80% del peso secco), con piccole quantità di altri tipi di collagene (II, III, V, VI, IX, XI) (Tabb. II, III).



**Figura 3.** Istopatologia delle tendinopatie. A. Tendine normale con tenociti e fibre di collagene ben allineate. B. Caratteristici segni di iniziale tendinopatia con isole di ipercellularità e lieve disorganizzazione delle fibre di collagene. C. Degenerazione franca con aumentata disorganizzazione delle fibre di collagene e alcune cellule condroidi (da Benazzo F, Mosconi M, Maffulli N. *Hindfoot tendinopathies in athletes*. In: Maffulli N, Renström P, Leadbetter WB, editors. *Tendon Injuries. Basic Science and Clinical Medicine*. London: Springer 2005, pp. 178-86, with permission).

I proteoglicani, privi di proprietà tensili, rappresentano le strutture principalmente responsabili della viscoelasticità tendinea. Il proteoglicano è una macromolecola composta da un "core" proteico a cui sono unite, attraverso legami covalenti, lunghe catene di disaccaridi o glicosaminoglicani (GAGs). I proteoglicani presenti nella matrice si associano, in modalità non covalente e in gran numero, a una singola molecola di acido ialuronico. Nella matrice, intercalate a questi enormi aggregati proteoglicanici, si ritrovano proteine fibrose quali collagene, elastina e fibronectina, organizza-

te in un sistema complesso che conferisce resistenza meccanica al tessuto, soprattutto in risposta alle tensioni.

Le molecole di collagene sono costituite da catene polipeptidiche combinate in un'elica di tropocollagene. Cinque eliche di tropocollagene costituiscono una microfibrilla e più microfibrille aggregate costituiscono la fibrilla. Le fibrille sono quindi raggruppate in fibre a loro volta organizzate in fasci e fascicoli (Fig. 4).

La capacità di far scivolare i fascicoli indipendentemente, l'uno sopra l'altro, consente la trasmissione della tensione

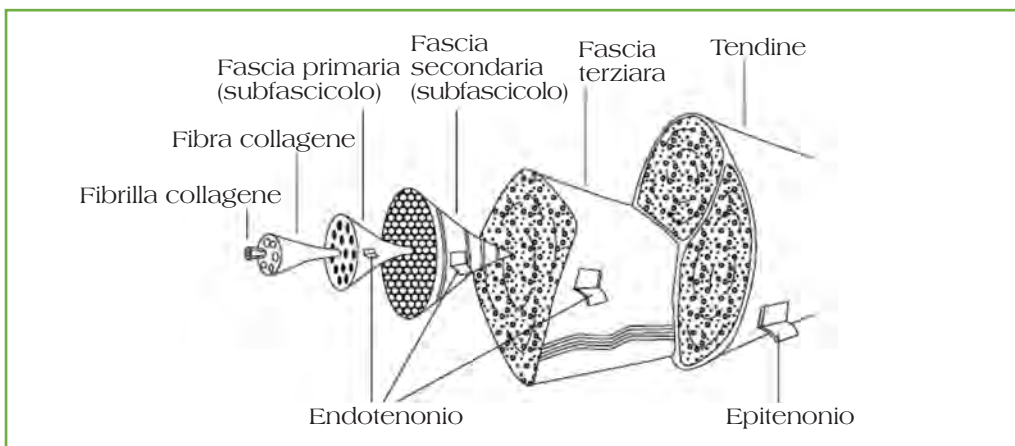
**Tabella II.** Tipo di collagene presente nelle diverse zone tendinee.

| Collagene | PM      | Quantità | Sede tendinea  |
|-----------|---------|----------|--|
| Tipo I    | 95.000  | 97-98%   | Fibre collagene, endotenonio, epitenonio, paratenonio, MTJ |
| Tipo II   | 95.000  | 0,2-0,8% | Zona cartilaginea della OTJ                                |
| Tipo III  | 95.000  | 1-1,5%   | Endotenonio, paratenonio, pareti vasali, MTJ               |
| Tipo IV   | 180.000 | < 0,2%   | Membrane basali dei vasi, MTJ                              |
| Tipo V    | 300.000 | < 0,2%   | Pareti vasali, MTJ   |

MTJ: giunzione muscolo-tendinea; OTJ: giunzione osteo-tendinea.

**Tabella III.** Principali componenti della matrice extracellulare dei tendini.

- Collagene: 86% (tipo I: 98%)
- Proteoglicani: 1-5%
- Elastina: 2%
- Decorina (< 1%)
- Aggrecano (< 1%)
- Altre proteine (< 1%)



**Figura 4.** Organizzazione strutturale dei tendini (da Renström P, Thomas H. *Insertional tendinopathy in sports*. In: Maffulli N, Renström P, Leadbetter WB, editors. *Tendon Injuries. Basic Science and Clinical Medicine*. London: Springer 2005, pp. 70-86, with permission).

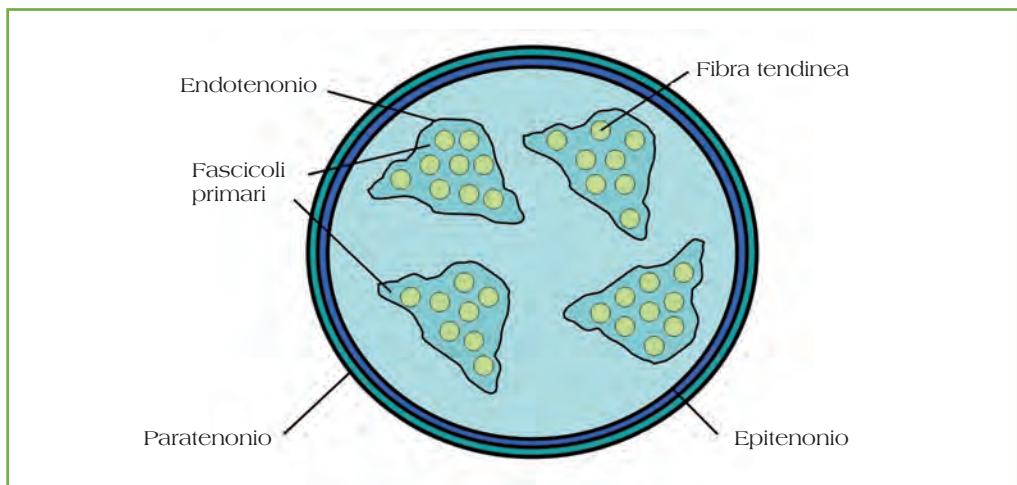
in rapporto ai cambiamenti angolari delle articolazioni.

Per facilitare lo scivolamento e per creare un canale per i vasi sanguigni è presente una struttura sottilissima di tessuto connettivo, detta "endotenonio", interposta tra i fascicoli e i fasci di fibre.

L'endotenonio continua in un foglietto di tessuto connettivo, detto "epitenonio", che avvolge il tendine esternamente. Alcuni tendini presentano un'altra struttura di rivestimento, detta "paratenonio", che ricopre l'epitenonio (Fig. 5). Lo scorrimento dei tendini è inoltre favorito

### Quadro sinottico: componenti biologiche del tendine

- a. **Fibre collagene** (in prevalenza collagene di tipo I, pari al 60-85% del peso secco; piccole quantità di altri tipi di collagene (II, III, V, VI, IX, XI)): sono organizzate in maniera gerarchica (tropocollagene, fibrille, fibre, fascicoli e fasci) e conferiscono al tendine la forza tensile
- b. **Cellule** (tenociti, tenoblasti): sintetizzano sia il protocollagene che la matrice extracellulare
- c. **Matrice extracellulare** (costituita da glicoproteine e proteoglicani): fornisce il supporto strutturale alle fibre collagene e regola l'assemblaggio extracellulare del protocollagene in collagene maturo



**Figura 5.** Immagine di sezione di un tendine.

da una sostanza interposta tra il tendine e il “paratenonio”, la lubrificina, presente anche nelle articolazioni. La guaina sinoviale classica è presente solo nei tendini che, per localizzazione, risultano soggetti a elevato stress meccanico (es. estensore lungo del pollice).

### ***Vascolarizzazione dei tendini***

L’apporto sanguigno dei tendini riveste un particolare interesse sia in ambito fisiologico che patologico. Sono stati utilizzati diversi tipi di approccio per visualizzare i vasi: iniezioni intravascolari di coloranti, uso di marcatori per la laminina (componente basale della lamina che circonda tutti i vasi), metodiche strumentali (ultrasonografia Doppler, spettrofotometria, flussometria laser Doppler) e analisi istologiche.

I tendini hanno un apporto vascolare ridotto rispetto ai muscoli (metabolicamente più attivi) ai quali sono connessi. Questo è il motivo per il quale i tendini sono bianchi e i muscoli sono rossi. Ciononostante, la presenza dei vasi nei tendini è molto importante per la normale funzione dei tenociti e la capacità riparativa del tendine stesso.

I tendini ricevono sangue attraverso tre sistemi principali: due sistemi intrinseci, localizzati alla giunzione osteotendinea e miotendinea, e un sistema estrinseco, attraverso il paratenonio o la guaina sinoviale. Il rapporto fra l’irrorazione ematica derivante dai sistemi intrinseci e quella di origine estrinseca varia da tendine a tendine. I vasi che originano dal muscolo si estendono generalmente

dalla giunzione miotendinea fino al terzo prossimale del tendine, mentre quelli provenienti dalla giunzione osteotendinea sono limitati alla zona di inserzione del tendine e comunicano con i vasi periosteali. Il tendine di Achille, ad esempio, riceve parte del suo apporto ematico dai vasi presenti nel paratenonio, che derivano dall’arteria tibiale posteriore, mentre la zona prossimale è irrorata da vasi provenienti dal ventre muscolare. Infine, la regione distale ha un apporto ematico da vasi provenienti dal plesso arterioso periostale, presente nella faccia posteriore del calcagno. La regione mediale del tendine di Achille è relativamente poco vascolarizzata e ciò può rendere il tendine più vulnerabile a rotture.

La vascolarizzazione dei tendini è compromessa nelle zone giunzionali e nei siti di torsione, frizione o compressione; in generale, essa tende a ridursi con l’avanzare dell’età e l’aumentare del carico meccanico. Le aree con ridotto o assente apporto ematico rappresentano le più comuni sedi di degenerazione e/o rottura tendinea. In queste zone l’angiogenesi è ostacolata a causa dell’espressione di fattori inibitori da parte delle cellule della fibrocartilagine del tendine oppure a causa della ridotta produzione di peptidi stimolanti da parte dei tenociti. Infatti, si nota che il VEGF (che stimola l’angiogenesi) è assente nei foglietti che rivestono il tendine, mentre sono presenti elevati livelli di endostatina, un potente agente anti-angiogenico.

Studi in cui è stata utilizzata l’ultrasonografia Doppler suggeriscono che la

### Schema vascolarizzazione dei tendini

- Sistemi intrinseci:
  - giunzione osteotendinea (nella zona di inserzione del tendine, in comunicazione con i vasi periosteali)
  - giunzione miotendinea (dalla giunzione miotendinea fino al terzo prossimale del tendine)
- Sistema estrinseco (nella zona centrale del tendine, attraverso il paratenonio o la guaina sinoviale)

vascolarizzazione dei tendini in alcuni individui può variare di giorno in giorno, in rapporto all'entità dell'esercizio effettuato.

I tessuti adiacenti ai tendini, compresi fra i foglietti tendinei e il tessuto adiposo associato al tendine, hanno un apporto ematico più ricco rispetto al tendine stesso. Inoltre, si evidenzia che il flusso sanguigno nei tessuti peritendinei aumenta in risposta all'attività fisica intensa.

#### **Bibliografia**

Benjamin M, Kaiser E, Milz S. *Structure-function relationships in tendons: a review*. J Anat 2008;212:211-28.

Kannus P. *Structure of the tendon connective tis-*

*sue*. Scand J Med Sci Sports 2000;10:312-20.

Franchi M, Trirè A, Quaranta M, et al. *Collagen structure of tendon relates to function*. Sci World J 2007;7:404-20.

Longo UG, Franceschi F, Ruzzini L, et al. *Histopathology of the supraspinatus tendon in rotator cuff tears*. Am J Sports Med 2008;36:533-8.

O'Brien M. *The anatomy of the Achilles tendon*. Foot Ankle Clin 2005;10:225-38.

Theobald P, Benjamin M, Nokes L, et al. *Review of the vascularisation of the human Achilles tendon*. Injury 2005;36:1267-72.

Yoon JH, Halper J. *Tendon proteoglycans: biochemistry and function*. J Musculoskelet Neuro-nal Interact 2005;5:22-34.

Xu Y, Murrell GA. *The basic science of tendinopathy*. Clin Orthop Relat Res 2008;466:1528-38.

Zhang G, Young BB, Ezura Y, et al. *Development of tendon structure and function: regulation of collagen fibrillogenesis*. J Musculoskelet Neuro-nal Interact 2005;5:5-21.

# Epidemiologia delle tendinopatie



# Epidemiologia delle tendinopatie

Numerosi processi di natura degenerativa e traumatica possono interessare i tendini, tanto da costituire la causa di un'elevata percentuale delle visite fisiatriche, reumatologiche e ortopediche. In Gran Bretagna, le malattie dei tessuti molli – che interessano principalmente i tendini – hanno una prevalenza di 18 casi per 1.000 abitanti e rappresentano la causa di oltre il 40% delle nuove visite reumatologiche. Inoltre, è da considerare che i dati epidemiologici tendono a sottostimare l'entità del problema in quanto molti dei pazienti, specialmente quelli più anziani, non si rivolgono al medico.

Fra i tendini più vulnerabili si annoverano quelli della cuffia dei rotatori e del capo lungo del bicipite brachiale, gli estensori e flessori del polso, gli adduttori della coscia, il tendine del tibiale posteriore, il tendine rotuleo, il tendine d'Achille (Tab. IV).

È interessante notare che circa il 50% di tutti gli infortuni da attività sportiva è secondario al sovraccarico. La maggior parte degli infortuni riscontrati in soggetti che praticano corsa, ad esempio, è conseguente a sovraccarico e circa la metà di questi infortuni coinvolge l'arto inferiore: la gamba (20%), la caviglia (15%) e il piede (15%). In particolare, la prevalenza della patologia del tendine

d'Achille, negli atleti che praticano la corsa, è stata stimata nell'11%, anche se quasi un terzo dei pazienti affetti da tale patologia non pratica attività fisica vigorosa (Rolf e Movin, 1997). La tendinopatia achillea è comune nei soggetti che praticano corsa, salto, football, pallamano, tennis, badminton. L'incidenza nei tennisti è del 2-4%, nei danzatori del 9%. Il 30% dei soggetti con una patologia del tendine di Achille ha un interessamento bilaterale. Nella maggior parte dei casi, i problemi sono localizzati a livello del lato mediale del tendine di Achille, mentre la zona laterale è coinvolta in circa un quinto dei casi.

La patologia del tendine estensore dell'avambraccio colpisce circa l'1-2% della popolazione generale ed è particolarmente frequente nei giocatori di tennis, baseball e golf.

Le patologie del tendine rotuleo sono spesso associate a sport "di salto" come il basket, la pallavolo, il tennis e il salto in alto, ma si riscontrano anche nell'hockey su ghiaccio, nel football e nel sollevamento pesi.

La tendinopatia della cuffia dei rotatori aumenta di frequenza con l'età: studi su cadavere dimostrano che la prevalenza varia dal 30 al 50% in soggetti di età superiore a 70 anni, anche se spesso rimane clinicamente silente. La patolo-

**Tabella IV.** Principali tipi di patologie tendinee (da Paavola M, Kannus P, Järvinen M. *Epidemiology of tendon problems*. In: Maffulli N, Renström P, Leadbetter WB, editors. *Tendon Injuries. Basic science and clinical medicine*. London: Springer 2005, pp. 32-39, with permission).

| Tendine coinvolto  | Denominazione della lesione  |
|--|--|
| Tendine di Achille   | Tendinopatia achillea, peritendinite achillea, tendinosi achillea, inserziotendinopatia achillea, rottura tendinea, apofisite calcaneale (malattia di Sever)                           |
| Tendine patellare  | Tendinopatia patellare, peritendinite patellare, tendinosi patellare, apofisite patellare (ginocchio del saltatore), apofisite della tuberosità tibiale (malattia di Osgood-Schlatter) |
| Banda ileotibiale  | Sindrome da frizione della banda ileotibiale   |
| Bicipite femorale, semitendinoso, semimembranoso, parti prossimali | <i>Hamstring syndrome</i> (sindrome degli ischio-crurali)  |
| Tendini della cuffia dei rotatori                                  | Sindrome da conflitto subacromiale, tendinopatia da sovraccarico in trazione, sindrome da impingement, spalla da nuotatore, tendinosi della cuffia dei rotatori, e/o lesione           |
| Estensore comune del polso, inserzione prossimale                  | Epicondilalgia laterale (gomito del tennista)  |
| Flessore comune del polso, inserzione prossimale                   | Epicondilalgia mediale (gomito del lanciatore, gomito del golfista)  |

gia della cuffia dei rotatori si verifica, con particolare frequenza, negli sport di lancio come il baseball, il giavellotto e la pallamano, oltre che nella pallavolo, nel tennis e nella ginnastica.

### **Bibliografia**

Brody DM. *Running injuries*. Clin Symp 1980;32:1-36.

Longo UG, Ronga M, Maffulli N. *Achilles tendinopathy*. Sports Med Arthrosc 2009;17:112-26.

Macintyre J, Taunton J. *Running injuries: a clinical study of 4173 cases*. Clin J Sports Med 1991;1:81-7.

Maffulli N, Wong J, Almekinders LC. *Types and epidemiology of tendinopathy*. Clin Sports Med 2003;22:675-92.

Savio WLY, Renstrom P, Arnoczky S. *Tendinopathy in athletes*. Wiley-Blackwell 2007.

# Fisiopatologia e classificazione delle tendinopatie



# Fisiopatologia e classificazione delle tendinopatie

## ***Risposta fisiologica dei tendini all'esercizio fisico***

Con l'esercizio aumenta il ricambio di collagene maturo e dei legami, così come il diametro delle fibrille e la loro densità. Si riscontra anche un aumento della rigidità del tendine. L'esercizio porta, inoltre, al cambiamento del contenuto dei proteoglicani. L'esercizio intenso, come dimostrato nei roditori e nel pollo, determina un ispessimento delle fibrille collagene e un aumento della galattosamina contenuta all'interno dei GAGs. Al contrario, i tendini in accrescimento sembrano rispondere all'esercizio con un maggiore ricambio e una ridotta maturazione del collagene e con una variazione nella concentrazione di ialuronato. I proteoglicani giocano un ruolo fondamentale nella fibrillogenesi del collagene e nella funzione dei tendini. È stato inoltre osservato che forze tensive e compressive hanno un differente impatto sull'espressione di proteoglicani nel tendine: la tensione meccanica induce la sintesi di decorina, mentre la produzione di aggreganti (proteoglicani) è stimolata da forze compressive.

L'adattamento all'esercizio è anche caratterizzato dal rilascio, sia nella circolazione generale che in quella tendinea,

di sostanze di natura pro-infiammatoria (tra cui l'interleuchina-1 $\beta$ ) e di fattori di crescita che svolgono un ruolo importante nella regolazione dell'attività cellulare e nella degradazione della matrice; quindi nella crescita, nello sviluppo e nella riorganizzazione delle fibre tendinee.

L'esercizio fisico a lungo termine induce un rafforzamento dei tendini, stimolando la produzione di nuove fibre collagene e determinando modificazioni del contenuto dei proteoglicani. In sostanza, l'esercizio stimola un aumento della sintesi e della degradazione del collagene, ma la sintesi prevale e persiste più a lungo della degradazione, con un effetto complessivo che induce un ingrossamento e un rafforzamento delle fibre. Pertanto, l'esercizio fisico migliora le proprietà tenso-elastiche e rende il tendine più resistente alle sollecitazioni meccaniche.

In letteratura, alcuni studi descrivono gli effetti del disallenamento sulla struttura tendinea. Kubo et al. hanno dimostrato che l'adattamento del tendine al disallenamento è più rapido rispetto a quello che si verifica all'allenamento. Frizziero et al. hanno osservato, con esame istomorfometrico, che l'improvviso disallenamento produce tipiche alterazioni morfo-strutturali,

con possibili implicazioni pratiche in ambito fisiopatologico e riabilitativo. Infatti, un'attività sportiva non continuativa o interrotta bruscamente può essere pericolosa per la salute del ten-

dine; anche l'inizio di un eventuale trattamento riabilitativo, dopo infortunio, deve essere estremamente graduale, per evitare la possibile insorgenza di tendinopatie.

### **Quadro sinottico: adattamenti del tendine ed esercizio con implicazioni pratiche**

#### **Adattamenti del tendine all'esercizio:**

- aumento della produzione di collagene maturo
- aumento della densità e del diametro delle fibrille collagene
- rilascio di fattori di crescita e citochine (rimodellamento)
- modificazioni del contenuto dei proteoglicani della MEC

#### **Conseguenze dell'esercizio fisico moderato sui tendini:**

- ingrossamento delle fibre
- rafforzamento delle fibre
- miglioramento delle proprietà tenso-elastiche
- maggiore resistenza alle sollecitazioni meccaniche
- alterazioni strutturali in caso di improvviso disallenamento

### ***Fisiopatologia delle patologie tendinee da sovraccarico***

Le patologie da sovraccarico sono causate da microtraumi ripetuti sul tessuto tendineo, con conseguente danno degenerativo a livello cellulare ed extracellulare. Negli atleti, uno squilibrio tra carichi di allenamento e periodi di riposo può determinare fissurazioni e lesioni nel tessuto. Il danno tessutale subclinico può accumularsi per diverso tempo prima che divenga sintomatico e il paziente accusi dolore.

Quando il tendine è sottoposto a sovraccarico e a uno sforzo ripetuto, le fibre collagene iniziano a scivolare l'una sull'altra, rompendo i legami crociati e determinando una denaturazione del tessuto tendineo; inoltre, si vengono a creare alterazioni della matrice extra-cellulare e degli elementi vascolari del tendine. L'aspetto istologico della lesione, seppur variabile, è rappresentato da:

1) degenerazione delle fibre collagene che tendono a essere separate, presentano uno spessore ridotto e un disomogeneo orientamento parallelo; è presente un aumento del colla-

gene di tipo III (riparativo) rispetto al collagene di tipo I;

- 2) notevole variabilità nella densità cellulare, con aree in cui i tenociti sono presenti in numero eccessivo, hanno forma arrotondata e caratteristiche ultrastrutturali di un'aumentata produzione di proteoglicani e di proteine della matrice (aspetto condroide), alternate ad aree povere di tenociti, che tendono ad avere nuclei piccoli e picnotici, espressione di apoptosi;
- 3) aumento della matrice extra-cellulare, costituita da proteoglicani, senza segni di infiammazione.

I precisi meccanismi fisiopatologici che sono alla base della patologia tendinea da sovraccarico non sono stati ancora chiariti, anche se sono state formulate varie ipotesi. Nei paragrafi successivi saranno presi in esame alcuni aspetti rilevanti nella genesi di tale patologia, sulla base di studi sperimentali e clinici. Infine, verranno descritti quei fattori, intrinseci ed estrinseci, che sembrano contribuire alla genesi della patologia tendinea da sovraccarico.

### **Modificazioni dei costituenti tendinei nelle patologie da sovraccarico**

La guarigione, in risposta a un trauma tendineo acuto, prevede tre fasi: infiammazione, proliferazione e maturazione. Nella patologia da sovraccarico, invece, queste tre fasi vengono coinvolte in maniera inadeguata, incompleta e disorganizzata. Ciò comporta una ridotta resistenza delle fibre della matrice extracellulare e una conseguente maggior vulnerabilità agli infortuni. Lo scarso utilizzo di tali strutture determina ipossia a cui consegue uno scarso apporto di sostanze nutritive ed energia che gioca un ruolo fondamentale nell'insorgenza della tendinopatia.

Ci può essere un momento iniziale, nel programma di allenamento di un atleta, in cui il turnover del collagene nei tendini (rapporto tra sintesi e degradazione) è aumentato, pur evidenziando una netta perdita di collagene. Alcuni autori suggeriscono che ciò potrebbe rendere il tendine incapace di ristrutturarsi e adattarsi, in relazione agli aumenti di carico. Si nota, inoltre, che il diametro del tendine, l'area di sezione della fibrilla e il numero delle fibrille si modificano in giovani topi allenati su tapis roulant. Inizialmente, il diametro principale della fibrilla aumenta (dopo una settimana di esercizio) ma successivamente (dalle 3 alle 7 settimane) si riduce fino a un valore inferiore ai controlli. Questo fenomeno è conseguente a un aumento di stress di tipo compressivo o trasversale, piuttosto che stress di resistenza alla trazione. Si è notato, inoltre, che

una protezione dallo stress aumenta il numero di piccole fibrille collagene nel tendine rotuleo.

Per quanto riguarda i tenociti, sottoposti a stress meccanici, non sono state osservate differenze sostanziali in prelievi eseguiti da tendini diversi. Tuttavia, alcuni studi hanno dimostrato che lo stress meccanico determina diverse reazioni cellulari in relazione alla durata e alla forza dello stress applicato. La proliferazione cellulare è stimolata da brevi periodi di tensioni ripetitive e inibita da periodi più lunghi.

I tenociti, quindi, possono modulare la loro attività in risposta alla modificazione dei carichi meccanici. Una delle migliori linee di evidenza, a dimostrazione di ciò, risulta dall'osservazione che i tenociti *in vitro* stimolano la sintesi di collagene quando vengono sottoposti a forze di trazione. La modulazione della sintesi di MEC (matrice extra cellulare) coinvolge due tipi di giunzioni cellulari, caratterizzate dalla presenza di connessina 32 e connessina 43. La prima giunzione stimola e l'altra inibisce la sintesi di collagene. Le giunzioni che esprimono entrambe le connessine legano i tenociti in un'unica fila longitudinale, ma le connessioni laterali tra le cellule in file adiacenti includono solo la connessina 43. In altri termini, la connessina 32 è presente nelle connessioni poste lungo la linea dello stress principale di trazione nei tendini, mentre la connessina 43 è presente nelle giunzioni cellulari su tutte le direzioni. Questi due network di comunicazione nei tendini probabilmente esplicano funzioni differenti. I

tenociti possono avere un livello basale di sintesi che viene mantenuto da sistemi che coinvolgono un segnale per la connessina 32, annunciato dallo stress

meccanico. A questo punto, il segnale per la connessina 43 diventa attivo, attenua la risposta allo stress meccanico e mantiene il controllo.

### **Quadro sinottico: ruolo del collagene e adattamenti**

Modificazioni delle fibre collagene in risposta a uno stress da sovraccarico:

- degenerazione delle fibre collagene con disorientamento e assottigliamento
- aumento della degradazione del collagene rispetto alla sintesi
- aumento del glicosaminoglicani interfibrillari
- riduzione del contenuto di collagene di tipo I
- aumento del contenuto di collagene di tipo III

### ***Il processo infiammatorio nelle tendinopatie***

Oltre agli effetti sulla sintesi di collagene, lo stretching ripetitivo dei tenociti *in vitro* stimola la produzione di citochine pro-infiammatorie e l'espressione genica di mediatori come Cox-2, PGE2, MMP-1. L'effetto è più evidente in presenza di interleuchina (IL)-1 $\beta$ , sia ad alti che bassi livelli di tensione.

Più bassi livelli di stress di trazione, ripetitivi, hanno invece l'effetto opposto, riducendo la produzione di agenti pro-infiammatori (anche in presenza di IL-1 $\beta$ ). Quindi, uno stretching di piccola entità sembra avere un effetto anti-infiammatorio, mentre uno stretching di elevata entità determina effetti pro-infiammatori. Tali risultati, traslati *in vivo*, suggeriscono che un esercizio moderato possa essere efficace per la riduzione dell'infiammazione nelle tendinopatie. Ancor più interessante è che i tenociti possono autonomamente produrre IL-1 $\beta$ , in particolare se sono vicini alla sede di lesione del tendine. L'espressione è più elevata il giorno dopo l'infortunio ma può anche persistere per diversi giorni.

Il significato della produzione di IL-1 $\beta$ , in un tendine danneggiato, è l'induzione dell'espressione di un ampio spettro

di agenti pro-infiammatori come Cox-2, MMP1, MMP3, MMP13, ADAMTS-4 e IL-6. Può, inoltre, causare l'ulteriore espressione di IL-1 $\beta$  mRNA, presumibilmente per aumentare la sua concentrazione locale. L'espressione di Cox-2, metalloproteasi e ADAMTS determina la distruzione e il rimaneggiamento della matrice extracellulare. In questo senso, si può affermare che nelle tendinopatie vi è un'incapacità di adattamento della matrice extracellulare allo stress, dovuta a uno sbilanciamento del rapporto tra sintesi e degradazione della matrice stessa (rimodellamento) che in condizioni fisiologiche viene finemente regolato dall'attività dei tenociti.

Poiché è noto che i corticosteroidi possono ridurre l'espressione di Cox-2 e metalloproteasi, si potrebbe presumere che l'uso di cortisonici nei pazienti affetti da tendinopatia possa avere un senso logico. Sfortunatamente, i glucocorticoidi sono in grado di sopprimere la sintesi di proteoglicani e di collagene in tenociti coltivati e possono anche sopprimere la proliferazione dei tenociti e il reclutamento delle cellule progenitrici. Se tali effetti avvengono anche *in vivo*, ciò può spiegare perché l'integrità del tendine possa essere intaccata dal trattamento con corticosteroidi.

### **Schematizzazione riassuntiva pratica**

Modificazioni delle cellule e della matrice extracellulare del tendine in risposta a uno stress da sovraccarico:

- aumento della cellularità
- aumento della produzione di citochine (es. IL-1 $\beta$ )
- aumento della produzione di agenti pro-infiammatori (Cox-2, metalloproteasi, ADAMTS), con distruzione e rimaneggiamento della matrice extracellulare
- neovascolarizzazione

### ***Ischemia e produzione di radicali liberi***

Quando un tendine è sottoposto a una tensione massimale, si può verificare al suo interno una condizione di ischemia. In particolare, alcuni dati sperimentali suggeriscono che certi tendini (sopraspinato, achilleo, tibiale posteriore) siano particolarmente suscettibili a tale condizione. In fase di rilassamento si verifica una riperfusione che determina la produzione di radicali liberi i quali possono provocare una lesione del tendine e quindi una tendinopatia. La perossiredoxina 5, un enzima antiossidante che protegge le cellule dal danno indotto da radicali liberi, è presente nei tenociti e la sua espressione risulta aumentata in corso di tendinopatia. Anche l'ipossia indotta da ischemia potrebbe indurre di per sé la morte dei tenociti. Inoltre, l'ipossia determina l'espressione di VEGF che promuove l'angiogenesi e aumenta l'espressione di metalloproteasi, due condizioni che possono causare un indebolimento della struttura tendinea.

### ***Eccessiva produzione di calore***

Durante il movimento i tendini immagazzinano energia di cui il 5-10% viene convertita in calore. Quando un tendine è sottoposto a un esercizio strenuo, al suo interno si sviluppano temperature

molto elevate. Si ritiene che l'incapacità a controllare l'ipertermia indotta da esercizio possa determinare la distruzione dei tenociti. Ad esempio, nel tendine flessore digitale superficiale dei cavalli sono state registrate temperature fino a 45°C durante il galoppo. Anche se è improbabile che brevi periodi di esposizione a temperature così elevate possano determinare la morte dei tenociti, ripetuti insulti ipertermici e un'ipertermia prolungata possono compromettere la vitalità cellulare e determinare una degenerazione del tendine stesso. Ciò può risultare particolarmente vero in zone ipovascolari in cui la capacità del tessuto di regolare la sua temperatura interna è ridotta; questo potrebbe costituire il principale meccanismo di danno tendineo indotto da ipossia.

### ***Apoptosi***

Un'eccessiva apoptosi (morte cellulare programmata) dei tenociti è stata implicata nella genesi di alcuni tipi di tendinopatia. L'applicazione di uno stiramento ai tenociti determina la produzione di chinasi attivate dallo stress (JNK, caspasi-3) che a loro volta inducono apoptosi. Queste due vie metaboliche sono anche associate allo stress ossidativo che può svolgere un ruolo nell'induzione dell'apoptosi.

### Carenza di ossido nitrico

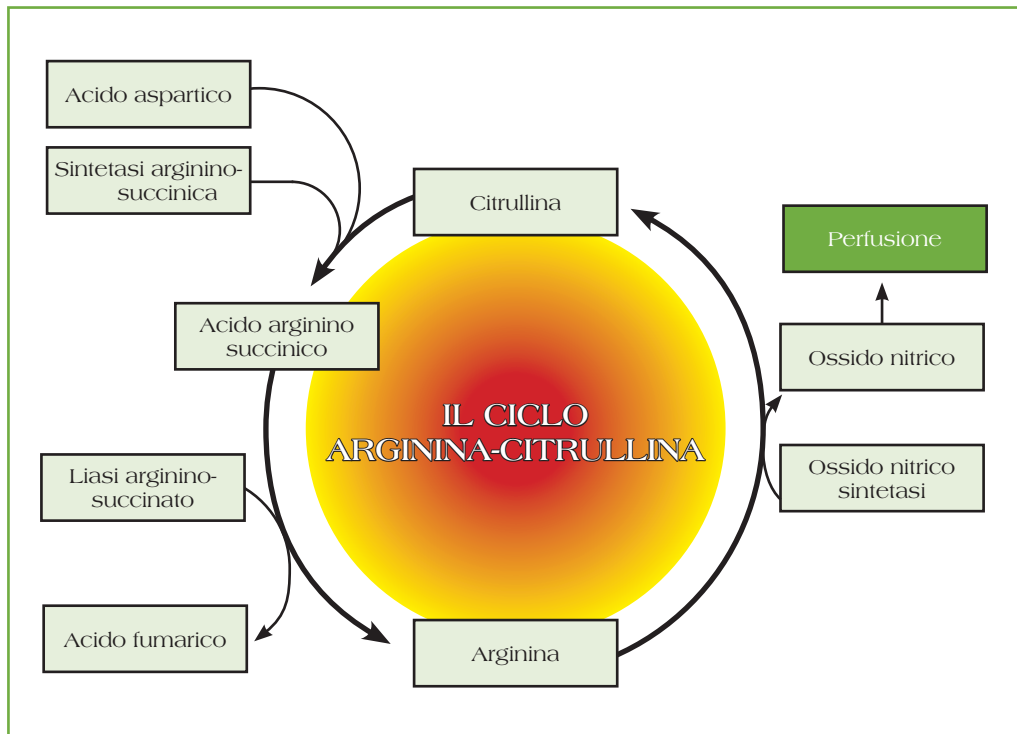
L'ossido nitrico è una molecola a breve emivita che possiede numerose funzioni biologiche: è battericida, può indurre apoptosi delle cellule infiammatorie a basse concentrazioni, e ha un effetto anti-angiogenico a elevate concentrazioni, stimola la vasodilatazione e la perfusione locale. L'enzima ossido nitrico sintetasi (NOS) stimola la produzione di NO a partire dall'arginina (Fig. 6); la NOS è normalmente espressa a bassi livelli nei tendini e viene indotta da stimoli meccanici e dall'attività fisica moderata.

I livelli di NOS raggiungono il picco dopo 7 giorni da una tenotomia del tendine di

Achille nei ratti e ritornano a livello basale dopo 14 giorni. In cavie con tendinopatia dell'achilleo, l'inibizione della NOS è associata a un ritardo nella guarigione delle lesioni, mentre la somministrazione di NO promuove il ripristino dell'integrità tissutale.

Tutte e tre le isoforme di NOS sono espresse dai fibroblasti durante la guarigione tendinea. Alcuni dati sperimentali e clinici suggeriscono che l'ossido nitrico induce un aumento della sintesi di matrice extracellulare e determina un miglioramento delle proprietà meccaniche dei tendini danneggiati.

È verosimile, quindi, che l'ossido nitrico



**Figura 6.** Regolazione della perfusione ematica da parte dell'ossido nitrico (NO) di derivazione endoteliale.

svolga un ruolo importante nella guarigione delle tendinopatie. Nella pratica clinica dovrebbero essere incoraggiati

trattamenti farmacologici in grado di aumentare i livelli di ossido nitrico in pazienti affetti da tendinopatie.

### **Attività dell'ossido nitrico**

Le principali funzioni dell'ossido nitrico sono:

- vasodilatazione e conseguente aumento del flusso ematico
- inibizione dell'aggregazione piastrinica
- inibizione (a elevate concentrazioni) dell'angiogenesi
- inibizione dell'adesione leucocitaria all'endotelio
- inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce della parete vascolare
- attività antibatterica e immunomodulante

**Fattori intrinseci ed estrinseci delle patologie tendinee da sovraccarico**

Fattori intrinseci ed estrinseci sono stati associati con l'insorgenza di patologie da sovraccarico dei tendini, ma allo stato attuale non è stata ancora determinata una precisa relazione tra causa ed effetto.

I fattori intrinseci sono rappresentati da malallineamenti, squilibri muscolari, scarsa flessibilità, debolezza muscolare e instabilità articolare.

Inoltre, la prevalenza della patologia tendinea nel sesso maschile sarebbe riferibile alla mancanza dell'azione protettiva degli estrogeni sulle strutture tendinee.

I fattori estrinseci che più spesso causano patologie da sovraccarico sono l'errata tecnica nell'eseguire il gesto sportivo, l'equipaggiamento inadeguato, gli scorretti cambiamenti nella durata e nella frequenza dell'attività. Poiché l'attività fisica, in assenza di una preparazione adeguata, può esacerbare squilibri muscolari e ridotta flessibilità, si raccomanda un'accurata analisi dell'intera catena cinetica.

Tra i fattori estrinseci implicati nelle tendinopatie vi sono anche alcuni farmaci: l'associazione è stata provata per gli antibiotici fluorochinolonici mentre il ruolo di altri farmaci (statine, contraccettivi orali e corticosteroidi iniettati localmente) è ancora controverso.

**Tabella V.** Fattori intrinseci ed estrinseci.

| Fattori intrinseci |  |
|--------------------|--|
| •                  | Malattie internistico-metaboliche (obesità, diabete, ipertensione, iperlipidemia)          |
| •                  | Insufficienza renale cronica   |
| •                  | Malattie endocrine (ipertiroidismo, iperparatiroidismo)                                    |
| •                  | Farmaci (fluorochinolonic)   |
| Fattori estrinseci |  |
| •                  | Errata tecnica nell'eseguire il gesto sportivo   |
| •                  | Equipaggiamento inadeguato   |
| •                  | Inadeguato svolgimento dell'attività sportiva (errate modificazioni di durata e frequenza) |
| •                  | Condizioni ambientali sfavorevoli (es. bassa temperatura)                                  |

### **Bibliografia**

- Abate M, Silbernagel KG, Siljeholm C, et al. *Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration?* Arthritis Res Ther 2009;11:235.
- Arya S, Kulig K. *Tendinopathy alters mechanical and material properties of the achilles tendon.* J Appl Physiol 2010;108:670-5.
- Cook JL, Purdam CR. *Is tendon pathology a continuum? A pathology model to explain the clinical presentation of load-induced tendinopathy.* Br J Sports Med 2009;43:409-16.
- Frizziero A, Fini M, Salamanna F, et al. *Effect of training and sudden detraining on the patellar tendon and its enthesis in rats.* BMC Musculoskelet Disord 2011;12:20.
- Kjaer M. *Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading.* Physiol Rev 2004;84:649-98.
- Kubo K, Ikebukuro T, Yata H, et al. *Time course of changes in muscle and tendon properties during strength training and detraining.* J Strength Cond Res 2010;24:322-31.
- Longo UG, Oliva F, Denaro V, et al. *Oxygen species and overuse tendinopathy in athletes.* Disabil Rehabil 2008;30:1563-71.
- Wang JH, Li Z, Yang G, et al. *Repetitively stretched tendon fibroblasts produce inflammatory mediators.* Clin Orthop Relat Res 2004;(422):243-50.
- Xia W, Szomor Z, Wang Y, et al. *Nitric oxide enhances collagen synthesis in cultured human tendon cells.* J Orthop Res 2006;24:159-72.
- Yuan J, Murrell GA, Wei AQ, et al. *Apoptosis in rotator cuff tendinopathy.* J Orthop Res 2002;20:1372-9.

# Trattamento delle tendinopatie



# Trattamento delle tendinopatie

Il trattamento di qualsiasi disturbo di origine organica si dovrebbe basare sulla conoscenza della sua fisiopatologia. Per quanto riguarda i disturbi tendinei, sono stati proposti numerosi tipi di trattamento ma solo alcuni dispongono di evidenze cliniche valide, anche perché le condizioni da sovraccarico tendineo sono state curate – per molti anni – come condizioni infiammatorie pur se l'esame istologico evidenzia uno stato degenerativo. Inoltre, poiché le patologie tendinee costituiscono un insieme di condizioni che differiscono tra loro per sede e tipo di interessamento, sarebbe auspicabile adattare il trattamento a seconda della patologia e della risposta a eventuali terapie precedenti. Per questo motivo, al termine

di questo capitolo abbiamo inserito un diagramma di flusso che può essere di ausilio nella scelta del trattamento più appropriato.

## **Bibliografia**

- Alfredson H, Cook J. *A treatment algorithm for managing Achilles tendinopathy: new treatment options*. Br J Sports Med 2007;41:211-6.
- Andres BM, Murrell GA. *Treatment of tendinopathy: what works, what does not, and what is on the horizon*. Clin Orthop Relat Res 2008;466:1539-54.
- Maffulli N, Longo UG, Denaro V. *Novel approaches for the management of tendinopathy*. J Bone Joint Surg Am 2010;92:2604-13.
- Rees JD, Maffulli N, Cook J. *Management of tendinopathy*. Am J Sports Med 2009;37:1855-67.
- Rees JD, Wilson AM, Wolman RL. *Current concepts in the management of tendon disorders*. Rheumatology (Oxford) 2006;45:508-21.

## **FANS**

La letteratura disponibile suggerisce che, in assenza di un processo infiammatorio manifesto, i FANS non modificano il decorso della tendinopatia cronica. Possono tuttavia essere utilizzati per brevi periodi in caso di peritendinite acuta. In generale, è stato osservato che i pazienti trattati con continuità, conservativamente, senza risultati per 6 mesi, dovrebbero sottoporsi a un trattamento chirurgico. Non esistono, invece, vantaggi per chi si sottopone a trattamento chirurgico immediamen-

te dopo l'evento acuto, in confronto con il trattamento con esercizio eccentrico, in particolare per chi è affetto da tendinopatia rotulea.

## **Bibliografia**

Magra M, Maffulli N. *Nonsteroidal antiinflammatory drugs in tendinopathy: friend or foe*. Clin J Sport Med 2006;16:1-3.

Mehallo CJ, Drezner JA, Bytomski JR. *Practical management: nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) use in athletic injuries*. Clin J Sport Med 2006;16:170-4.

Paoloni JA, Milne C, Orchard J, et al. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs in sports medicine: guidelines for practical but sensible use*. Br J Sports Med 2009;43:863-5.

### **Cerotti di gliceril-trinitrato**

Il trattamento della tendinopatia con i cerotti di gliceril-trinitrato, è un trattamento approvato dalla FDA (*Food and Drug Administration*). Come è stato detto, l'ossido nitrico (NO), una molecola solubile a effetto vasodilatatore e antiangiogenico (a elevate concentrazioni), prodotta da una famiglia di enzimi chiamati ossido nitrico sintetasi (NOS), sembra giocare un ruolo primario nella guarigione del tessuto tendineo.

Sulla base di tali conoscenze, sono stati eseguiti tre studi clinici randomizzati in doppio cieco per determinare se la somministrazione topica di NO possa migliorare il quadro della tendinopatia nell'uomo. In questi studi, l'ossido nitrico viene trasportato per via transcutanea nell'area dolorosa della tendinopatia, utilizzando cerotti di gliceril-trinitrato (GTN). L'efficacia del cerotto di GTN è stata valutata nel trattamento dell'epicondilite laterale, della tendinopatia achillea e della tendinopatia della cuffia dei rotatori. In tutti e tre gli studi, i pazienti sono stati assegnati casualmente al gruppo sottoposto al trattamento o al gruppo di controllo. Il gruppo sottoposto al trattamento ha ricevuto cerotti di GTN da 1,25 mg ogni 24 ore. Il gruppo di controllo, invece, ha ricevuto cerotti placebo. Tutti e tre gli studi mostrano miglioramenti nei gruppi sottoposti a trattamento rispetto ai gruppi di controllo. Oltre alla diminuzione del dolore, i pazienti dimostrano una maggiore potenza e una migliore funzionalità della zona interessata. Nello studio che ha preso in

esame l'epicondilite laterale, alla fine del trattamento l'81% del gruppo trattato è asintomatico rispetto al 60% del gruppo controllo. Lo studio della tendinopatia achillea dimostra che il 78% del gruppo di trattamento è asintomatico nelle attività quotidiane dopo 6 mesi, rispetto al 49% del gruppo di controllo. Infine, nella tendinopatia del sopraspinato, i dati mostrano il 46% di pazienti asintomatici nel gruppo di trattamento, rispetto al 24% dei soggetti del gruppo di controllo. Uno studio successivo – in pazienti con tendinopatia dell'achilleo – mostra un miglioramento persistente nel gruppo trattato per 6 mesi, rispetto al gruppo di controllo. Dopo 3 anni, l'88% del gruppo di trattamento è completamente asintomatico, rispetto al 67% del gruppo di controllo. Questo studio suggerisce che il trattamento con GTN transcutaneo ha un effetto di guarigione, più che un effetto analgesico, nella tendinopatia dell'achilleo. In contrasto, un'altra prova clinica randomizzata in 20 pazienti con tendinopatia della cuffia dei rotatori è stata pubblicata precedentemente, comparando un trattamento di 3 giorni con cerotti transcutanei di GTN a un gruppo placebo. Questo studio riporta un miglioramento in termini di dolore nel gruppo sottoposto a trattamento già dopo 24 ore dall'applicazione del cerotto. Ciò suggerisce che l'uso topico dell'ossido nitrico può anche avere un effetto analgesico. Nel loro complesso, questi studi forniscono prove convincenti che la somministrazione di NO localmente, sopra l'area tendinopatica, con un cerotto di GTN, migliora la gua-

rigione e fornisce sollievo dal dolore nel trattamento delle tendinopatie. L'effetto collaterale più comune riscontrato con questa modalità di trattamento è l'emicrania, che talvolta richiede la sospensione del trattamento.

Uno studio più recente ha dimostrato che, nonostante il GTN penetri nei tessuti del tendine di Achille, gli effetti descritti sopra non sono stati osservati.

### **Bibliografia**

Gambito ED, Gonzalez-Suarez CB, Oquiñena TI, et al. *Evidence on the effectiveness of topical ni-*

*troglycerin in the treatment of tendinopathies: a systematic review and meta-analysis.* Arch Phys Med Rehabil 2010;91:1291-305.

Kane TP, Ismail M, Calder JD. *Topical glyceryl trinitrate and noninsertional Achilles tendinopathy: a clinical and cellular investigation.* Am J Sports Med 2008;36:1160-3.

Osadnik R, Redeker J, Kraemer R, et al. *Microcirculatory effects of topical glyceryl trinitrate on the Achilles tendon microcirculation in patients with previous Achilles tendon rupture.* Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2010;18:977-81.

Paoloni JA, Murrell GA. *Three-year followup study of topical glyceryl trinitrate treatment of chronic noninsertional Achilles tendinopathy.* Foot Ankle Int 2007;28:1064-8.

### ***Stimolazione della sintesi endogena di ossido nitrico***

È possibile modulare e aumentare la produzione endogena di ossido nitrico nell'organismo mediante trattamento farmacologico, incrementando sia le riserve dell'amminoacido L-arginina, che è il precursore diretto dell'ossido nitrico, sia l'efficienza dell'enzima ossido nitrico sintetasi (NOS), che trasforma l'arginina in ossido nitrico.

Ottimizzando la produzione di ossido nitrico, è possibile aumentare il flusso ematico, con conseguente aumento della perfusione dei tessuti che hanno necessità di una maggiore richiesta metabolica, come il tendine patologico. L'amminoacido L-arginina è il precursore naturale dell'ossido nitrico e la sua somministrazione si associa al rilassamento della muscolatura liscia dei vasi sanguigni. La somministrazione di L-arginina per via endovenosa incrementa il flusso ematico nel microcircolo capillare in cavie normotese. È stato osservato come la somministrazione endovenosa di L-arginina alla dose di 50 mg/kg potenzia la perfusione ematica dei muscoli soleo e gastrocnemio.

Queste osservazioni indicano che la somministrazione di L-arginina può indurre effetti benefici in soggetti sani, migliorando la perfusione ematica della muscolatura scheletrica. Gli effetti della L-arginina sulla perfusione ematica muscolare sono attribuiti a un aumento della liberazione di ossido nitrico dall'endotelio vascolare. Le osservazioni riguardanti gli effetti della L-arginina

sulla funzione endoteliale nell'uomo sono ancora in fase di studio. Tuttavia, riscontri sperimentali hanno evidenziato i dosaggi efficaci della somministrazione di L-arginina.

In uno studio su individui anziani in buona salute è stato osservato che la somministrazione orale di L-arginina è responsabile di un aumento della vasodilatazione endotelio-dipendente dell'arteria brachiale.

In uno studio condotto su pazienti affetti da intolleranza alle proteine e lisinuria (LPI), una rara alterazione genetica responsabile di un deficit di L-arginina, l'infusione endovenosa di L-arginina per 30 minuti ha determinato un netto miglioramento della vasodilatazione endotelio-dipendente.

Il gruppo di pazienti con LPI è stato confrontato con un gruppo di controllo. I livelli serici di ossido nitrico sono stati poi misurati ed è stato riscontrato che la somministrazione di L-arginina determina un notevole aumento di nitroderivati nel sangue, soprattutto nei pazienti affetti da LPI.

Inoltre, molti autori sono concordi sulle capacità dei polifenoli nell'ottimizzare il rilascio di ossido nitrico nell'endotelio vascolare, con conseguente effetto vaso-dilatatorio. Uno studio statunitense descrive l'effetto vasorilassante endotelio-dipendente indotto dai polifenoli capaci di ridurre la proliferazione di radicali liberi dell'ossigeno, come il radicale superossido, determinando un incremento dei livelli di ossido nitrico attraverso la preservazione dei livelli di NO, per via dell'azione antiossidante,

e mediante un'aumentata produzione di NO conseguente alla stimolazione dell'enzima eNOS (ossido nitrico sintetasi endoteliale).

Uno studio condotto su aorta di cavie dimostra che è possibile aumentare la dilatazione dei vasi sanguigni dietro somministrazione di un estratto contenente polifenoli. L'effetto vaso-dilatante deriva dall'aumentata attività dell'enzima ossido nitrico sintetasi localizzato nell'endotelio vascolare (eNOS). Per tale ragione, l'arginina e i polifenoli, come promotori della liberazione di ossido nitrico e dell'aumento della perfusione ematica, possono rappresentare uno strumento terapeutico idoneo in caso di tendinopatie.

### **Bibliografia**

Andres BM, Murrell GA. *Treatment of tendinopathy: what works, what does not, and what is on the horizon.* Clin Orthop Relat Res 2008;466:1539-54.

Hauk JM, Hosey RG. *Nitric oxide therapy: fact or fiction?* Curr Sports Med Rep 2006;5:199-202.

Murrell GA. *Using nitric oxide to treat tendinopathy.* Br J Sports Med 2007;41:227-31.

Murrell GA, Tang G, Appleyard RC, et al. *Addition of nitric oxide through nitric oxide-paracetamol enhances healing rat achilles tendon.* Clin Orthop Relat Res 2008;466:1618-24.

### **Trattamento con bromelina**

Aiyegbusi et al. hanno condotto uno studio su ratti con tendinopatia del tendine Achilleo, evidenziando che la somministrazione di bromelina, nelle prime fasi della guarigione tissutale, può facilitare la rigenerazione del tessuto tendineo danneggiato mediante la stimolazione della proliferazione tenocitaria. Ai ratti è stata somministrata bromelina per i 14 giorni successivi alla lesione, al termine dei quali gli animali sono stati sacrificati e i tendini sono stati sottoposti a studio istologico.

I risultati nel gruppo ricevente bromelina – al dosaggio di 7 mg/kg/die (600 GDU) – hanno mostrato una stimolazione della proliferazione di tenoblasti e un significativo aumento della popolazione tenocitaria ( $p < 0,05$ ), confermando che la bromelina può giocare un ruolo importante nella guarigione strutturale del danno tendineo.

### **Bibliografia**

Aiyegbusi AI, Duru FI, Anunobi CC, et al. *Bromelain in the early phase of healing in acute crush Achilles tendon injury.* Phytother Res 2011;25:49-52.

Aiyegbusi AI, Olabiyi OO, Duru FI, et al. *A comparative study of the effects of bromelain and fresh pineapple juice on the early phase of healing in acute crush achilles tendon injury.* J Med Food 2011;14:348-52.

### **Esercizio eccentrico**

L'esercizio eccentrico, proposto da Stanish e collaboratori negli anni '80, presenta le maggiori evidenze di efficacia nella gestione di pazienti affetti da tendinopatie del corpo del tendine d'Achille e rotuleo. Il protocollo di Stanish e collaboratori prevedeva un trattamento con esercizi eccentrici quotidiani per 6 settimane. È stato dimostrato che tali esercizi promuovono la formazione di fibre collagene cross-link e facilitano il rimodellamento tendineo. Esistono incoraggianti evidenze di modificazioni istologiche determinate da un programma di esercizi eccentrici, anche se i meccanismi alla base di tale approccio rimangono ancora inspiegati. Si ipotizza che l'esercizio eccentrico promuova un adattamento strutturale dell'unità muscolo-tendinea, al fine di proteggerla da stress eccessivi e prevenire un re-infortunio.

I principi base di un programma di esercizi eccentrici devono tener conto della lunghezza del tendine, del carico e della velocità di esecuzione dell'esercizio. Se il tendine viene pre-allungato, la sua lunghezza a riposo sarà maggiore e sarà, quindi, meno teso nel corso del movimento. Il progressivo aumento del carico esercitato determina un aumento della resistenza intrinseca del tendine. Con l'aumento della velocità di contrazione si sviluppano forze sempre crescenti. Mediante l'Eco-Color Doppler è stata dimostrata la presenza di neovascolarizzazione dopo trattamento con

allenamento eccentrico. Risultati clinici eccellenti, con programmi di esercizio eccentrico, sono stati proposti da autori scandinavi, ma non confermati da autori britannici e tedeschi. Nella maggior parte dei lavori si è ottenuto, con un programma ben condotto di esercizi eccentrici, un outcome positivo nel 50-60% dei casi, senza comparsa di effetti collaterali. La combinazione di esercizio eccentrico e onde d'urto ha mostrato alte percentuali di successo.

### **Bibliografia**

- Garau G, Oliva F, Longo GU, et al. *Conservative management of Achilles tendinopathy: eccentric exercises. Achilles Tendon*. In: Maffulli N, Oliva F, editors. *Tecniche chirurgiche in ortopedia e traumatologia*. C.I.C. Edizioni Internazionali 2010.
- Mafi N, Lorentzon R, Alfredson H. *Superior short-term results with eccentric calf muscle training compared to concentric training in a randomized prospective multicenter study on patients with chronic Achilles tendinosis*. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2001;9:42-7.
- Meyer A, Tumilty S, Baxter GD. *Eccentric exercise protocols for chronic non-insertional Achilles tendinopathy: how much is enough?* *Scand J Med Sci Sports* 2009;19:609-15
- Norregaard J, Larsen CC, Bieler T, et al. *Eccentric exercise in treatment of Achilles tendinopathy*. *Scand J Med Sci Sports* 2007;17:133-8.
- Rees JD, Lichtwark GA, Wolman RL, et al. *The mechanism for efficacy of eccentric loading in Achilles tendon injury; an in vivo study in humans*. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1493-7.
- Rompe JD, Furia J, Maffulli N. *Eccentric loading versus eccentric loading plus shock-wave treatment for midportion achilles tendinopathy: a randomized controlled trial*. *Am J Sports Med* 2009;37:463-70.
- Sayana MK, Maffulli N. *Eccentric calf muscle training in non-athletic patients with Achilles tendinopathy*. *J Sci Med Sport* 2007;10:52-8.

## **Schema di esercizio eccentrico per tendinopatia del rotuleo secondo Curwin e coll. modificato**

**1. Stretching statico:**

5 ripetizioni da 20" pre- e post-esercizio

**2. Esercizio eccentrico (mezzo squat) 3 serie per 5 ripetizioni**

Progressione:

1°-2° giorno: esecuzione lenta, tronco inclinato di 30°

3°-5° giorno: esecuzione a velocità moderata

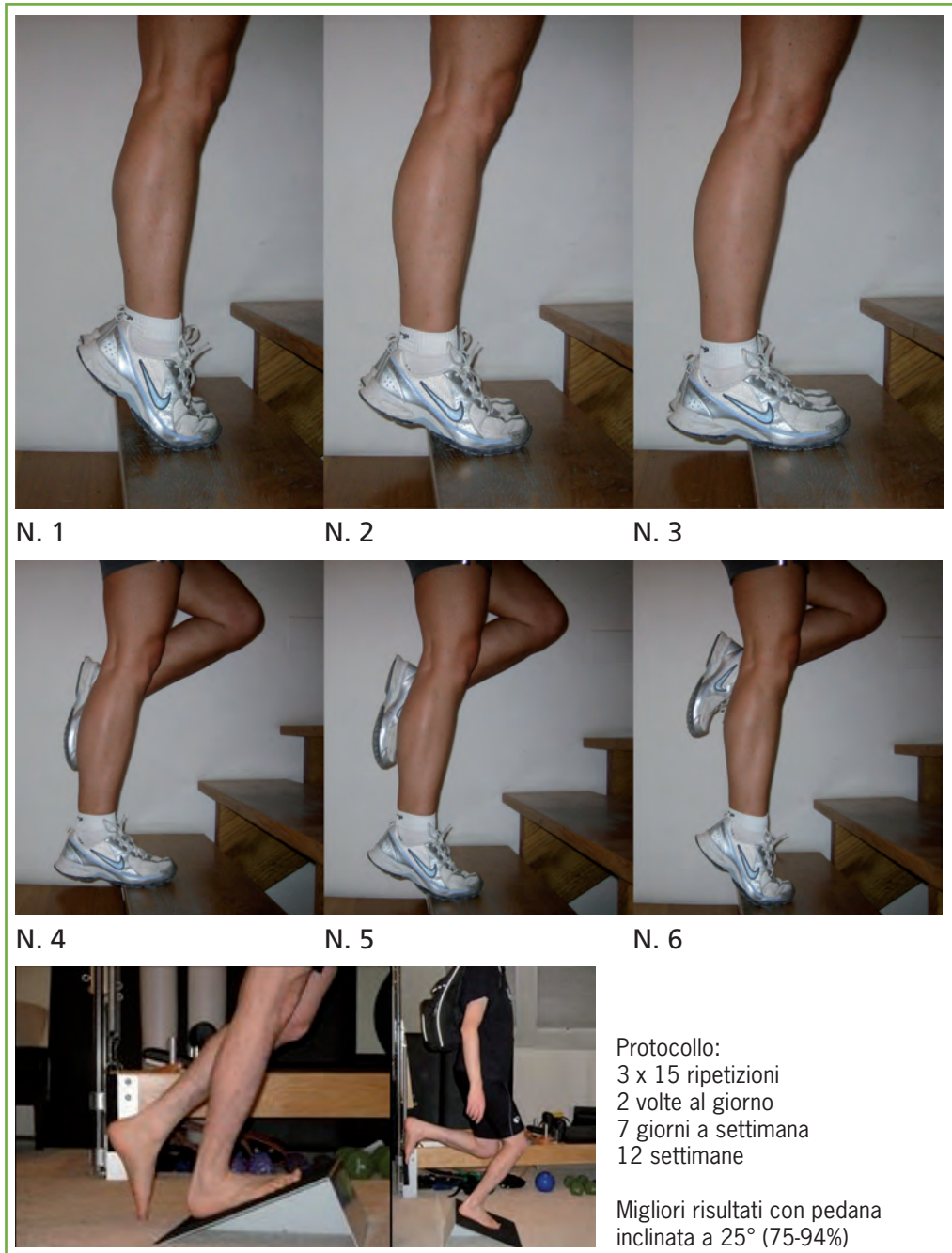
6°-7° giorno: esecuzione veloce

Ghiaccio a massaggio per 3-5' dopo ogni seduta di allenamento

**3. 2<sup>a</sup> settimana: ripetere il ciclo, aggiungendo carico (il 10% del peso corporeo) effettuando squat completo passando da 3 a 8 ripetizioni**

**4. 3<sup>a</sup>-6<sup>a</sup> settimana: 3 sedute settimanali; ripetere il ciclo ogni 7 giorni, aggiungendo carico (progressivamente 5 kg, fino a 15-10 kg con bilanciere o zaino) ed effettuando uno squat completo, passando da 3 a 10 ripetizioni**

**5. 5<sup>a</sup>-6<sup>a</sup> settimana: è possibile utilizzare la macchina isocinetica eccentrica, 2 sedute settimanali più 1 seduta eccentrica come sopra**



**Figura 7.** Immagini di esercizi eccentrici per tendine d'Achille.

### **Terapia con onde d'urto**

Le onde d'urto (ESWT), inizialmente utilizzate per il trattamento di pazienti con calcoli renali, sono diventate popolari negli ultimi dieci anni per il trattamento di patologie dei tessuti molli, tra cui le tendinopatie calcifiche della cuffia dei rotatori, l'epicondilite, la fascite plantare, la tendinopatia rotulea e achillea. Nonostante ciò, dall'analisi della letteratura, i risultati di tale terapia risultano discordanti, a causa soprattutto dell'assenza di uniformità nei protocolli di cura per distretto e patologia.

Le onde d'urto possono essere generate da strumenti elettroidraulici, piezoelettrici ed elettromagnetici. L'energia meccanica generata è espressa come densità flusso energetica in mJ/mm. Il razionale dell'utilizzo di tale strumento è la stimolazione alla guarigione dei tessuti molli e l'inibizione dei recettori del dolore. In particolare, vi sono alcuni dati sperimentali che suggeriscono che le onde d'urto possano promuovere la proliferazione dei tenociti e la sintesi di collagene, e al contempo ridurre la produzione di interleuchine e metalloproteasi a livello dei tendini danneggiati.

Nessuna evidenza definitiva sostie-

ne l'utilizzo di ESWT a bassa energia piuttosto che ad alta energia. In uno studio randomizzato e controllato con ESWT a bassa energia nel trattamento della tendinopatia achillea, in confronto all'esercizio eccentrico, sono stati osservati risultati positivi comparabili. Inoltre l'uso combinato di ESWT ed esercizio eccentrico, risulta particolarmente efficace.

### **Bibliografia**

Albert JD, Meadeb J, Guggenbuhl P, et al. *High-energy extracorporeal shock-wave therapy for calcifying tendinitis of the rotator cuff: a randomised trial.* J Bone Joint Surg Br 2007;89:335-41.

Rompe JD, Furia J, Maffulli N. *Eccentric loading versus eccentric loading plus shock-wave treatment for midportion achilles tendinopathy: a randomized controlled trial.* Am J Sports Med 2009;37:463-70.

Schofer MD, Hinrichs F, Peterlein CD, et al. *High-versus low-energy extracorporeal shock wave therapy of rotator cuff tendinopathy: a prospective, randomised, controlled study.* Acta Orthop Belg 2009;75:452-8

Vulpiani MC, Trischitta D, Trovato P, et al. *Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) in Achilles tendinopathy. A long-term follow-up observational study.* J Sports Med Phys Fitness 2009;49:171-6.

Wilson M, Stacy J. *Shock wave therapy for Achilles tendinopathy.* Curr Rev Musculoskelet Med 2010;4:6-10.

### **Trattamento infiltrativo con corticosteroidi**

Le iniezioni con corticosteroidi rappresentano un trattamento estremamente comune, anche se il preciso meccanismo di azione locale non è ancora ben chiarito. I meccanismi terapeutici proposti includono effetti anti-infiammatori, effetti sul metabolismo tissutale locale, rilassamento dello spasmo muscolare riflesso, riduzione del dolore, miglioramento del movimento ed effetto placebo. Diversi sono gli studi che hanno valutato la qualità di tale intervento terapeutico. Sono stati anche riportati parecchi casi di rottura tendinea. Smidt et al. hanno condotto una metanalisi che ha mostrato, nell'outcome a breve termine ( $\leq 6$  settimane), differenze statisticamente e clinicamente significative sul dolore, sullo stato generale e sul mantenimento della forza nell'uso dei corticosteroidi in terapia iniettiva locale rispetto a placebo, anestetici locali e trattamento conservativo.

Per trattamenti a medio (da 6 settimane e da 6 mesi) e lungo termine ( $\geq 6$  mesi)

non sono stati osservati risultati clinicamente e statisticamente significativi. Attualmente, non vi sono evidenze significative che supportano l'utilità del trattamento locale con corticosteroidi nella tendinopatia dell'Achille. Un'altra metanalisi ha mostrato effetti modesti con il trattamento mediante iniezioni locali di corticosteroidi. Laddove si proceda al trattamento, la sicurezza può essere aumentata con l'utilizzo della guida ecografica per penetrare nello spazio peritendineo e iniettare il cortisonico.

### **Bibliografia**

Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. *Efficacy and safety of corticosteroid injections and other injections for management of tendinopathy: a systematic review of randomised controlled trials*. Lancet 2010;376:1751-67.

Margo KL. *Corticosteroids improve short-term outcomes but worsen longer-term outcomes in some types of tendinopathy*. Ann Intern Med 2011;154:JC2-5.

Salini V, Abate M. *Percutaneous steroidal treatment in relapses of chronic tendinopathies: a pilot study*. Int J Immunopathol Pharmacol 2011;24:211-6.

### **Trattamento infiltrativo con acido ialuronico**

Mediante guida ecografica è possibile iniettare con estrema precisione farmaci nelle sedi peri-tendinee. Sulla base delle esperienze e dei successi ottenuti nel trattamento dell'osteoartrosi, supportati da una valida ma ancora limitata letteratura, alcuni autori hanno pensato di utilizzare per via infiltrativa acido ialuronico a basso peso molecolare. I risultati descritti hanno mostrato un buon recupero funzionale, una riduzione della sintomatologia dolorosa e una riduzione della disabilità in pazienti con tendinosi del sovraspinato, rispetto al gruppo di controllo. Il trattamento prevedeva iniezioni periarticolari di ialuronato di sodio con un follow-up medio di circa 9 mesi. Sembra che tali inco-

raggianti risultati siano soprattutto correlabili alle proprietà biologiche e chimico-fisiche dello ialuronato di sodio. Per tale motivo l'utilizzo di ialuronato di sodio potrebbe trovare il suo possibile razionale nel trattamento delle tendinopatie in specifici stadi patologici, attualmente ancora non chiari.

### **Bibliografia**

- Cervelli V, Lucarini L, Spallone D, et al. *Use of platelet rich plasma and hyaluronic acid on exposed tendons of the foot and ankle.* J Wound Care 2010;19:186, 188-90.
- Chou WY, Ko JY, Wang FS, et al. *Effect of sodium hyaluronate treatment on rotator cuff lesions without complete tears: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.* J Shoulder Elbow Surg 2010;19:557-63.
- Costantino C, Olvirri S. *Rehabilitative and infiltrative treatment with hyaluronic acid in elderly patients with rotator cuff tears.* Acta Biomed 2009;80:225-9.

### **Iniezioni ad alto volume**

La neo-vascularizzazione e la crescita di piccole terminazioni nervose peritendinee possono essere causa di dolore. Il rationale all'uso di iniezioni ad alto volume di soluzione fisiologica (50 mL) in sede peri-tendinea è quello di produrre un effetto meccanico, con conseguente allungamento, rottura e chiusura dei neovasi. Studi preliminari hanno mostrato che iniezioni ad alto volume riducono il dolore e favoriscono la ripresa funzionale a breve e a lungo termine in pazienti affetti da tendinopatia achillea e rotulea. Questa pratica, sicura e poco costosa, rappresenta un'alternativa terapeutica ed è consigliato, nella prima iniezione, l'utilizzo di idrocortisone acetato per

prevenire una reazione infiammatoria locale. L'iniezione è attuata sotto guida ecografica per una maggiore precisione e per evitare un effetto dannoso del corticosteroide sul tendine. Non deve essere infiltrato il corpo tendineo.

### **Bibliografia**

- Chan O, O'Dowd D, Padhiar N, et al. *High volume image guided injections in chronic Achilles tendinopathy*. Disabil Rehabil 2008;30:1697-708.
- Crisp T, Khan F, Padhiar N, et al. *High volume ultrasound guided injections at the interface between the patellar tendon and Hoffa's body are effective in chronic patellar tendinopathy: a pilot study*. Disabil Rehabil 2008;30:1625-34.
- Humphrey J, Chan O, Crisp T, et al. *The short-term effects of high volume image guided injections in resistant non-insertional Achilles tendinopathy*. J Sci Med Sport 2010;13:295-8.

### **Iniezioni di polidocanolo**

L'iniezione sotto guida ecografica e color-Doppler di sostanze sclerosanti come il polidocanolo, nell'area peritendinea ricca di neovasi, ha determinato una riduzione del dolore in pazienti con dolore cronico a livello della porzione centrale del tendine d'Achille. Nei tendini d'Achille e patellare è stata riscontrata presenza di neovasi e piccole terminazioni nervose. Autori scandinavi hanno osservato buoni risultati iniettando polidocanolo dentro e intorno ai neo-vasi. L'iniezione di sostanze sclerosanti intorno al tendine, sembra essere una tecnica sicura rispetto a possibili rotture del tendine stesso. Studi indipendenti, condotti in Olanda, hanno

però dimostrato un tasso di successo intorno al 48% dopo sette iniezioni di polidocanolo, un risultato notevolmente inferiore rispetto a quanto riportato dagli autori scandinavi.

### **Bibliografia**

Knobloch K. *Sclerosing polidocanol injections in Achilles tendinopathy in high level athletes*. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2008;16:1061-2.

van Sterkenburg MN, de Jonge MC, Sierevelt IN, et al. *Less promising results with sclerosing ethoxysclerol injections for midportion achilles tendinopathy: a retrospective study*. Am J Sports Med. 2010;38:2226-32.

Willberg L, Sunding K, Forssblad M, et al. *Sclerosing polidocanol injections or arthroscopic shaving to treat patellar tendinopathy/jumper's knee? A randomised controlled study*. Br J Sports Med 2011;45:411-5.

### **Plasma arricchito di piastrine**

Il plasma arricchito di piastrine (PRP) è un componente bioattivo del sangue che attualmente viene testato e utilizzato in diversi campi della medicina. Terapie a base di piastrine sembrano stimolare i processi riparativi tissutali attraverso l'attivazione della chemiotassi, di risposte cellulari proliferative e anaboliche. Esistono oggi diversi kit in commercio che producono PRP o gel di piastrine da sangue autologo. Tale approccio prevede l'esecuzione di un prelievo di sangue del paziente e la successiva centrifugazione al fine di formare un dialisato ricco di piastrine che può essere iniettato nella sede di lesione tendinea. L'uso di fattori di crescita con PRP al fine di riparare ferite è stato proposto già negli anni '80. L'uso in ambito ortopedico è iniziato circa 10 anni fa per favorire l'integrazione di impianti ossei. L'utilizzo del PRP nella riparazione del tessuto tendineo, invece, è molto più recente.

Attualmente, c'è un livello di evidenza limitato all'utilizzo di iniezioni di PRP per ridurre il dolore e migliorare la funzione dei tendini affetti da tendinopatie. Vi sono ancora molti quesiti irrisolti. Esistono diversi kit di separazione cellulare e non è chiaro quale sia il miglior volume da impiegare e il numero di iniezioni da eseguire. Nel caso di trattamento con iniezioni multiple, rimangono ancora sconosciute l'entità

del periodo d'intervallo, la necessità di attivare le piastrine prima dell'iniezione e la degranolazione piastrinica mediata dal contatto con il collagene.

Si consideri inoltre che gli studi randomizzati ben eseguiti, di fatto, non dimostrano alcun successo del PRP nelle patologie tendinee. Inoltre, studi effettuati con metodiche di imaging, con capacità di caratterizzazione tissutale quali l'ecografia computerizzata associata a color-Doppler, non hanno dimostrato effetti significativi del PRP sulla struttura e sulla neovascolarizzazione del tendine danneggiato.

### **Bibliografia**

de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, et al. *Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial*. JAMA 2010;303:144-9.

Filardo G, Kon E, Della Villa S, et al. *Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee*. Int Orthop 2010;34:909-15.

Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, et al. *Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications*. Am J Sports Med 2009;37:2259-72.

Mei-Dan O, Lippi G, Sánchez M, et al. *Autologous platelet-rich plasma: a revolution in soft tissue sports injury management?* Phys Sportsmed 2010;38:127-35.

Mishra A, Woodall J Jr, Vieira A. *Treatment of tendon and muscle using platelet-rich plasma*. Clin Sports Med 2009;28:113-25.

Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, et al. *Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up*. Am J Sports Med 2010;38:255-62.

## **Proposta di trattamento riabilitativo e recupero funzionale dopo PRP**

1. Stretching: 10 ripetizioni da 25"

2. Protocollo eccentrico: 4 serie da 12 ripetizioni:

1<sup>a</sup> settimana

- 1°-3° giorno: lentamente; 3°-5° giorno: velocità media; 6°-7° giorno: velocemente

2<sup>a</sup> settimana incremento di peso sull'arto affetto

- 1°-3° giorno: lentamente; 3°-5° giorno: velocità media; 6°-7° giorno: velocemente

3<sup>a</sup> settimana peso del corpo supportato solo dall'arto affetto

- 1°-3° giorno: lentamente; 3°-5° giorno: velocità media; 6°-7° giorno: velocemente

4<sup>a</sup> settimana aggiungere il 10% del peso corporeo

- 1°-3° giorno: lentamente; 3°-5° giorno: velocità media; 6°-7° giorno: velocemente

5<sup>a</sup> settimana aggiungere ulteriori 2,5-5 kg

- 1°-3° giorno: lentamente; 3°-5° giorno: velocità media; 6°-7° giorno: velocemente

6<sup>a</sup> settimana aggiungere ulteriori 2,5-5 kg

- 1°-3° giorno: lentamente; 3°-5° giorno: velocità media; 6°-7° giorno: velocemente

### **Cellule staminali**

Sebbene non approvato dalla FDA, il trattamento con cellule staminali rappresenta una nuova frontiera nella cura delle tendinopatie. Cellule staminali pluripotenti possono essere isolate e poi iniettate in un'area patologica. Una volta iniettate, le cellule staminali, sotto lo stimolo di segnali locali, possono differenziarsi in una linea cellulare specifica, riparando e sostituendo il tessuto lesionato. Le cellule staminali sono utilizzate, attualmente, nei trapianti di tendini e legamenti e nell'integrazione dei trapianti di incorporazione. Chong et al. hanno applicato cellule staminali provenienti dal midollo osseo su un tendine achilleo di coniglio e hanno osservato l'aumento di cellule staminali nel contesto di fibrina trasportatrice, con conseguente miglioramento dell'organizzazione del collagene rispetto al gruppo di controllo, dopo un periodo

di osservazione di 3 settimane. Questo primo lavoro suggerisce che l'utilizzo di cellule staminali potrebbe avere un ruolo nei trapianti e nella riparazione dei tendini, ma rimane ancora da dimostrare se questa metodica possa essere applicata con successo al trattamento delle tendinopatie.

### **Bibliografia**

Chong AK, Ang AD, Goh JC, et al. *Bone marrow-derived mesenchymal stem cells influence early tendon-healing in a rabbit achilles tendon model.* J Bone Joint Surg Am 2007;89:74-81.

Lui PP, Chan KM. *Tendon-Derived Stem Cells (TDSCs): from basic science to potential roles in tendon pathology and tissue engineering applications.* Stem Cell Rev 2011 May 25 [Epub ahead of print].

Uysal AC, Mizuno H. *Tendon regeneration and repair with adipose derived stem cells.* Curr Stem Cell Res Ther 2010;5:161-7.

Yin Z, Chen X, Chen JL, et al. *Stem cells for tendon tissue engineering and regeneration.* Expert Opin Biol Ther 2010;10:689-700.

### **Regenerative injection therapy (RIT) - Terapia infiltrativa rigenerativa (proloterapia)**

La proloterapia (dall'acronimo inglese *proliferative therapy – prolotherapy*) è una terapia infiltrativa utilizzata per il trattamento del dolore muscolo-scheletrico cronico. Consiste in infiltrazioni di destrosio (o glucosio) a concentrazioni che variano tra il 15 e il 25%, a seconda della sede da trattare.

Questa terapia è nata negli anni '50 con i primi casi documentati dal dott. George Hackett, esperto in chirurgia d'urgenza, traumatologia e riabilitazione e pioniere di questa tecnica, con più di 10.000 pazienti trattati e tassi di successo superiori all'80%. A lui si devono le prime ricerche e il merito di aver classificato i protocolli d'impiego e perfezionato la tecnica di esecuzione.

Sebbene esistano molti casi aneddotici e "case report" dai risultati incoraggianti, le evidenze scientifiche documentate da trial clinici sono disponibili in letteratura solo per alcune patologie dell'apparato muscolo-scheletrico (tendinopatia dell'achilleo, epicondilite, pubalgia, fascite plantare, *low back pain* e osteoartrosi) (Tab. VI, Fig. 8). Esistono invece studi su modelli animali che dimostrano l'effetto trofico e anabolico del destrosio su tendini e legamenti e l'aumento della loro resistenza meccanica tensionale.

In una recente monografia pubblicata sulla rivista *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, la terapia infiltrativa con destrosio è stata

inserita assieme al PRP nel gruppo delle terapie infiltrative rigenerative.

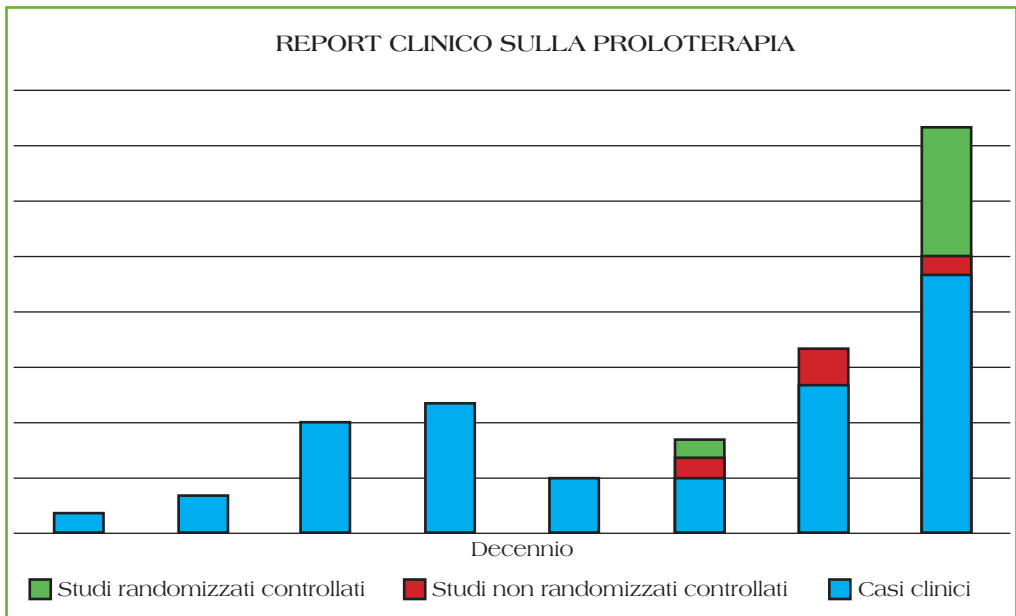
Le modificazioni dell'ecogenicità tissutale, documentate in diversi studi, dimostrano la capacità di stimolare la guarigione fisiologica del tessuto connettivo, accelerando e promuovendo le fisiologiche fasi dell'infiammazione e del rimodellamento tissutale. Studi in vitro hanno dimostrato la capacità del destrosio di stimolare il rilascio di fattori di crescita da parte delle cellule mesenchimali anche a concentrazioni ridotte (0,6%).

Seppur con meccanismi d'azione sostanzialmente diversi, le terapie infiltrative rigenerative hanno come via biologica comune la riparazione delle lesioni mediante la deposizione di nuovo collagene. Nelle tendinopatie potrebbe associarsi un effetto sclerosante sul microcircolo patologico da neoangiogenesi che si forma nel processo degenerativo. La tecnica di esecuzione prevede una serie di iniezioni, che possono essere eco-guidate, della zona articolare o inserzionale interessata (tendinea o legamentosa), a distanza di circa 2-3 settimane, per un numero totale di sedute che varia da un minimo di 2 a un massimo di 8 (in media: 3-4 sedute). Si sottolinea l'importanza di un esame clinico rigoroso e accurato che valuti attentamente tutti i punti dolenti e le situazioni di instabilità associate, da trattare.

Sebbene ancora non molto diffusa, la proloterapia appartiene da anni alle opzioni terapeutiche proposte in testi autorevoli nel campo della terapia del dolore e della medicina dello sport.

**Tabella VI.** Livello di evidenza a favore della proloterapia come trattamento delle patologie muscolo-scheletriche croniche: *low back pain* (LBP), osteoartrite (OA) e tendinopatia.

| Principali raccomandazioni cliniche della proloterapia   | Livello di evidenza |
|--|---------------------|
| LBP non specifico: può essere efficace; risultati conflittuali in diversi RCT  | B                   |
| Disfunzione dell'articolazione sacroiliaca: può essere efficace in pazienti con documentata incapacità di trasferire il carico (disabilità) a livello dell'articolazione sacroiliaca | B                   |
| Coccigodinia: può essere efficace, sulla base di una serie di casi prospettici   | B                   |
| Epicondilosi laterale: probabilmente efficace, sulla base di dati fortemente positivi in piccoli RCT   | A                   |
| Tendinopatia achillea: può essere efficace, sulla base di una serie di casi prospettici di elevata qualità   | B                   |
| Fascite plantare: può essere efficace sulla base di una serie di casi prospettici di elevata qualità   | B                   |
| Osteoartrite: può essere efficace per OA di ginocchio e dita (?), sulla base di RCT di qualità metodologica moderatamente elevata  | B                   |

**Figura 8.** Progressivo aumento del numero di studi a favore della proloterapia dal momento della sua descrizione ad oggi.

### **Bibliografia**

Fullerton BD, Reeves, KD. *Ultrasonography in regenerative injection (prolotherapy) using dextrose, platelet-rich plasma, and other injectants*. Phys Med Rehabil Clin N Am 2010;21:585-605.

Kim SR, Stitik TP, Foye PM. *Critical review of prolotherapy for osteoarthritis, low back pain, and other musculoskeletal conditions: a physiatric perspective*. Am J Phys Med Rehabil 2004;83:379-89.

Linetsky FS, Botwin K, Gorfin L, et al. *Regeneration injection therapy (RIT): effectiveness and appropriate usage*. Florida Academy of Pain Medicine 2001. [http://www.gracermedicalgroup.com/resources/articles/rf\\_file\\_0025.pdf](http://www.gracermedicalgroup.com/resources/articles/rf_file_0025.pdf).

Rabago D, Best T, Zgierska A, et al. *A systematic review of four injection therapies for lateral epicondylitis: prolotherapy, polidocanol, whole blood and platelet rich plasma*. Br J Sports Med 2009;43:471-81.

Reeves D. *Prolotherapy: regenerative injection therapy*. In: Waldman SD, editor. *Pain management*. WB Saunders 2007, pp. 1106-27.

Reeves KD, Topol GA, Fullerton BD. *Evidence-based regenerative injection therapy (prolotherapy) in sports medicine*. In: Seidenberg PH, Beutler PI, editors. *The Sports Medicine Resource Manual*. WB Saunders 2008, pp. 611-9.

Ryan MB, Wong AD, Gillies JH, et al. *Sonographically guided intratendinous injections of hyperosmolar dextrose/lidocaine: a pilot study for the treatment of chronic plantar fasciitis*. Br J Sports Med 2009;43:303-6.

Topol GA, Reeves KD, Hassanein KM. *Efficacy of dextrose prolotherapy in elite male kicking-sport athletes with chronic groin pain*. Arch Phys Med Rehabil 2005;86:697-70.

Yelland MJ, Sweeting KR, Lyftogt JA, et al. *Prolotherapy injections and eccentric loading exercises for painful Achilles tendinosis: a randomised trial*. Br J Sports Med 2011;45:421-8.

## La chirurgia

I pazienti da sottoporre a trattamento chirurgico per una tendinopatia sono generalmente quelli che si sono dimostrati resistenti a prolungati periodi di trattamento conservativo. È possibile eseguire un approccio chirurgico a cielo aperto, percutaneo e per via endoscopica. Storicamente gli accessi chirurgici a cielo aperto rappresentano ancora lo standard.

La scuola del prof. Maffulli da anni ha sviluppato degli approcci mini-invasivi (percutaneo ed endoscopico) che hanno, in mani esperte, abbattuto le complicanze post-chirurgiche e i tempi di guarigione. La chirurgia si propone di eliminare aderenze fibrotiche, rimuovere aree di mancata guarigione, eseguire incisioni multiple longitudinali nel tendine per individuare lesioni intra-tendinee e per ripristinare la vascolarità e stimolare le rimanenti cellule vitali a ricostituire la matrice extracellulare e la riparazione tissutale.

Studi recenti hanno mostrato che teno-



**Figura 9.** Lesione del tendine flessore del V dito della mano.

tomie longitudinali multiple innescano la neoangiogenesi nel tendine d'Achille, con conseguente aumento dell'apporto ematico. Ciò favorirebbe l'apporto nutritivo al tessuto e determinerebbe un ambiente più favorevole per i processi riparativi.

Tenotomie percutanee longitudinali multiple possono essere eseguite in pazienti affetti da tendinopatie isolate, senza coinvolgimento del peritenonio, con una non ben definita lesione nodulare (inferiore a 2,5 cm di lunghezza) in cui è fallito il trattamento conservativo. Tale procedura deve essere possibilmente eseguita sotto guida ecografica. È una procedura semplice e può essere eseguita in anestesia locale senza tourniquet, ma è necessario porre attenzione a eventuali complicanze, comunque possibili. Inoltre, si suggerisce di non applicare tale metodica se vi sono evidenze cliniche, o all'imaging, di paratendinopatia.

## Bibliografia

Bohu Y, Lefèvre N, Bauer T, et al. *Surgical treatment of Achilles tendinopathies in athletes. Multi-center retrospective series of open surgery and endoscopic techniques.* Orthop Traumatol Surg Res 2009;95(8 Suppl 1):S72-7.

Karkhanis S, Frost A, Maffulli N. *Operative management of tennis elbow: a quantitative review.* Br Med Bull 2008;88:171-88.

Longo UG, Lamberti A, Maffulli N, et al. *Tendon augmentation grafts: a systematic review.* Br Med Bull 2010;94:165-88.

Maffulli N, Longo UG, Oliva F, et al. *Minimally invasive surgery of the achilles tendon.* Orthop Clin North Am 2009;40:491-8, viii-ix.

Oliva F, Celi M, Gattelli A, et al. *Percutaneous repair of acute Achilles tendon ruptures with growth factors.* Achilles Tendon. In: Maffulli N, Oliva F, editors. *Tecniche chirurgiche in ortopedia e traumatologia.* C.I.C. Edizioni Internazionali 2010.

### ***Distruzione dei neo-vasi***

La neo-vascularizzazione patologica del tendine si accompagna a crescita di piccole terminazioni nervose patologiche che sono state considerate una possibile causa di dolore in corso di tendinopatia. Diverse opzioni di trattamento hanno lo scopo di rompere la neo-innervazione patologica, con l'obiettivo di interferire con la percezione dolorosa. L'endoscopia e l'elettrocoagulazione sono le tecniche più utilizzate a tale scopo.

Recentemente il prof. Maffulli ha sviluppato una tecnica chirurgica mini invasiva consistente nello stripping percutaneo



**Figura 10.** Stripping percutaneo di una tendinopatia achillea (da Longo UG, Ramamurthy C, Denaro V, et al. *Minimally invasive stripping for chronic Achilles tendinopathy*. Disabil Rehabil 2008;30:1709-13, with permission).

del mesotenonio e delle aderenze posteriori, nei casi di tendinopatia achillea resistente a terapie conservative. Questa tecnica riduce il rischio di infezioni, ha costi ridotti, presenta rare complicanze rispetto ad altri trattamenti e, infine, permette un recupero più rapido per l'atleta.

Lo stripping comporta una lesione sicura dei neo-vasi e dei neo-nervi del tendine d'Achille e, nel post-operatorio, è consentito al paziente il carico completo. Solo nei casi in cui si utilizzi un apparecchio gessato per due settimane, alla sua rimozione si procede con un programma riabilitativo che mira prevalentemente al controllo dell'infiammazione, al recupero del ROM (*range of motion*) articolare della tibio-tarsica su tutti i piani di movimento consentiti, al tono-trofismo muscolare del tricipite surale e del quadricipite, al recupero propriocettivo (Fig. 10).

### ***Bibliografia***

Longo UG, Ramamurthy C, Denaro V, et al. *Minimally invasive stripping for chronic Achilles tendinopathy*. Disabil Rehabil 2008;30:1709-13.

Wijesekera NT, Chew NS, Lee JC, et al. *Ultrasound-guided treatments for chronic Achilles tendinopathy: an update and current status*. Skeletal Radiol 2010;39:425-34.

Yeap EJ, Chong KW, Yeo W, et al. *Radiofrequency coblation for chronic foot and ankle tendinosis*. J Orthop Surg (Hong Kong) 2009;17:325-30.

## **Nuove modalità di trattamento**

I fattori di crescita sono molecole di segnale coinvolte nel controllo della crescita e della differenziazione cellulare e possono essere impiegati come regolatori delle fasi di guarigione del tendine. Al momento, l'uso dei fattori di crescita rimane largamente sperimentale ed è stato limitato a studi in vitro e su modelli animali. L'iniezione intratendinea di IGF-1, ad esempio, è stata studiata in un modello di sezione del tendine di Achille nel ratto. I ratti trattati con IGF-1 mostravano una guarigione accelerata rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, vi sono molti dubbi che devono essere ben chiariti prima che l'impiego dei fattori di crescita possa diventare una modalità di trattamento affermata: è necessario individuare il fattore di crescita ideale o la combinazione di fattori diversi; bisogna stabilire il dosaggio ottimale, in quanto l'effetto dei fattori di crescita è spesso dose-dipendente; va identificata la via di somministrazione migliore, come iniezione diretta nella zona danneggiata o come terapia genica.

Nella terapia genica, il gene viene incorporato nelle cellule danneggiate e inizia la produzione del fattore di crescita. Sono stati utilizzati sia vettori virali (adenovirus) che vettori non virali (liposomi); questi ultimi sono meno patogeni, ma anche meno efficienti rispetto ai vettori virali. Le possibili complicanze,

associate con l'uso di vettori, sono la perdita dell'espressione transgenica e la formazione di cicatrici e aderenze secondarie alla flogosi. Il trasferimento genico può essere effettuato sia con tecniche in vivo che ex vivo. Molti geni potrebbero dimostrarsi efficaci nel migliorare la guarigione tendinea, di conseguenza sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire quale possa essere il gene più vantaggioso. Inoltre rimane da chiarire quale sia il metodo e il timing ottimale per il trasferimento genico.

Un altro aspetto da sottolineare è che per le tendinopatie è stata invocata una componente genetica, ma le ricerche sui fattori genetici coinvolti nell'eziologia sono ancora in fase iniziale. Una maggiore comprensione di questi fattori potrebbe aprire nuovi scenari nella prevenzione e nel trattamento.

## **Bibliografia**

de Vos RJ, van Veldhoven PL, Moen MH, et al. *Autologous growth factor injections in chronic tendinopathy: a systematic review*. Br Med Bull 2010;95:63-77.

Nixon AJ, Goodrich LR, Scimeca MS, et al. *Gene therapy in musculoskeletal repair*. Ann N Y Acad Sci 2007;1117:310-27.

Oliva F, Gatti S, Porcellini G, et al. *Growth factors and tendon healing*. Med Sport Sci 2011;57:53-64.

Oliva F, Via AG, Maffulli N. *Role of growth factors in rotator cuff healing*. Sports Med Arthrosc 2011;19:218-26.

Sharma P, Maffulli N. *Tendinopathy and tendon injury: the future*. Disabil Rehabil 2008;30:1733-45.

## **Conclusioni**

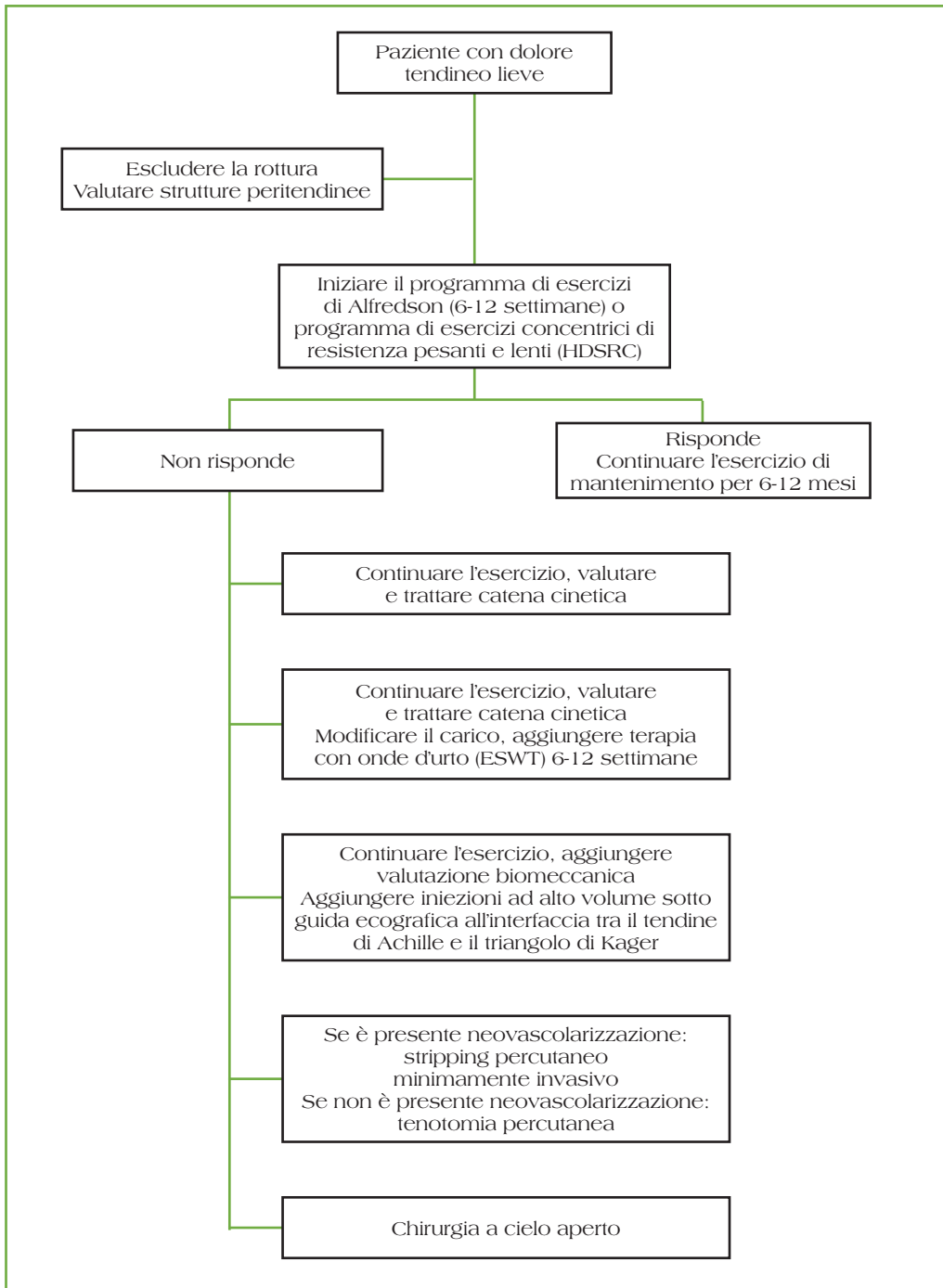
L'avanzamento delle conoscenze nell'ambito delle strutture tendinee ha dimostrato che in condizioni di sovraccarico, e verosimilmente con meccanismi di stress ossidativo, si verificano sia fenomeni di tipo degenerativo (produzione di metalloproteasi che degradano la matrice extracellulare, apoptosi delle cellule tendinee, neoangiogenesi con infiltrazione vascolare), sia fenomeni di tipo rigenerativo e protettivo (produzione di IGF-1 e di ossido nitrico). La tendinopatia deriva dallo sbilanciamento tra questi due gruppi di fattori, con conseguente degenerazione, indebolimento e fissurazione del tendine, accompagnati da dolore locale.

La sostanziale inadeguatezza delle terapie tradizionali ha favorito la proliferazione di proposte terapeutiche più o meno basate sulle conoscenze fisiopatologiche. È tempo che la ricerca, sia di base che applicata, s'impegno per una maggiore chiarificazione dei meccanismi all'origine dei fenomeni degenerativi tipici delle tendinosi. Ciò è importante affinché si possano sperimentare nuovi e più efficaci trattamenti, basati sulla fisiopatologia. In questo senso, il trattamento con cellule staminali, quello volto a contrastare l'eccesso di radicali liberi, i trattamenti che mirano ad aumentare la produzione di ossido nitrico, quelli che tendono a ridurre l'apoptosi e le terapie geniche, possono aprire scenari veramente af-

fascinanti. Un altro obiettivo è quello di poter individualizzare il trattamento, sulla base della sede colpita, della natura e della gravità del quadro clinico, oltre che delle terapie già attuate in precedenza.

Dal punto di vista della prevenzione, appare fondamentale l'adozione di strategie sport-specifiche rivolte ai fattori causali intrinseci, come la correzione di eventuali squilibri e malallineamenti, ad esempio con l'utilizzo di adeguate ortesi (plantari), ed estrinseci, come l'uso di attrezzature idonee, il perfezionamento del gesto tecnico, l'accortezza di evitare terreni sconnessi, variare gradualmente intensità e carichi di allenamento, e infine osservare idonei periodi di riposo in relazione alle ore di allenamento effettuate.

Ci auguriamo che questo manuale possa rappresentare uno strumento pratico per l'ortopedico, il fisiatra, il medico sportivo e chiunque si trovi a valutare e trattare le tendinopatie, oltretutto uno stimolo per il ricercatore impegnato nello studio dei complessi meccanismi fisiopatologici che sono alla base delle tendinopatie. Infine, auspichiamo che le sinergie tra tutte le figure professionali coinvolte portino a sperimentare nuovi e più efficaci trattamenti per queste patologie così frequenti, fastidiose e invalidanti. Patologie che colpiscono, spesso, atleti professionisti e dilettanti, ma che sono sempre più frequenti tra coloro che non praticano sport, sia giovani che meno giovani.



Quadro sinottico: algoritmo diagnostico-terapeutico delle tendinopatie

### ***Ringraziamenti***

Gli Autori desiderano ringraziare:

- Agave Farmaceutici per il supporto scientifico ed economico
- i loro Maestri e i loro Allievi che, nel corso degli anni, li hanno spronati a dedicarsi alla ricerca scientifica in questo campo
- il dott. Andrea Picozzi per il gentile contributo sulla Proloterapia.

Gli Autori, infine, dedicano quest'opera alle loro famiglie e a tutte le persone che amano poiché, senza di loro, nulla di questo avrebbe visto la luce.

Finito di stampare nel mese di Novembre 2011  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca 1 • 56121 Pisa  
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300  
[www.pacineditore.it](http://www.pacineditore.it)

