

Tessuti connettivi di sostegno

- Tessuto cartilagineo
- Tessuto osseo

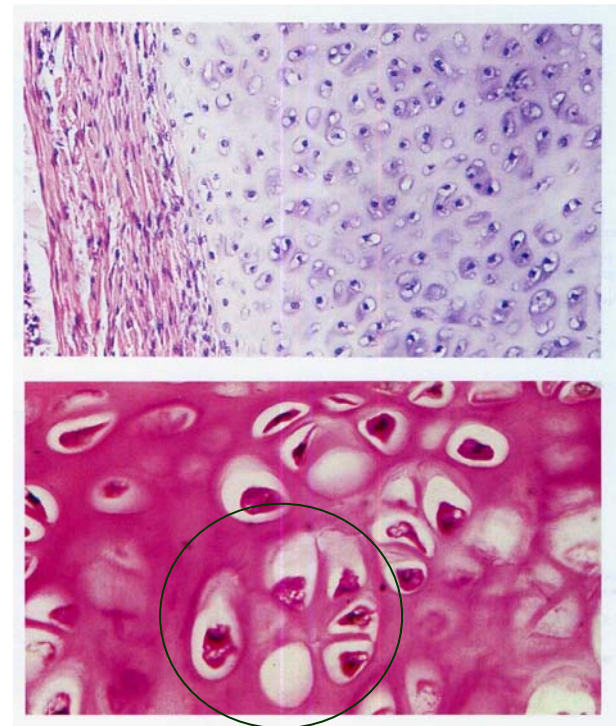
TESSUTO CARTILAGINEO

(solidità e flessibilità)

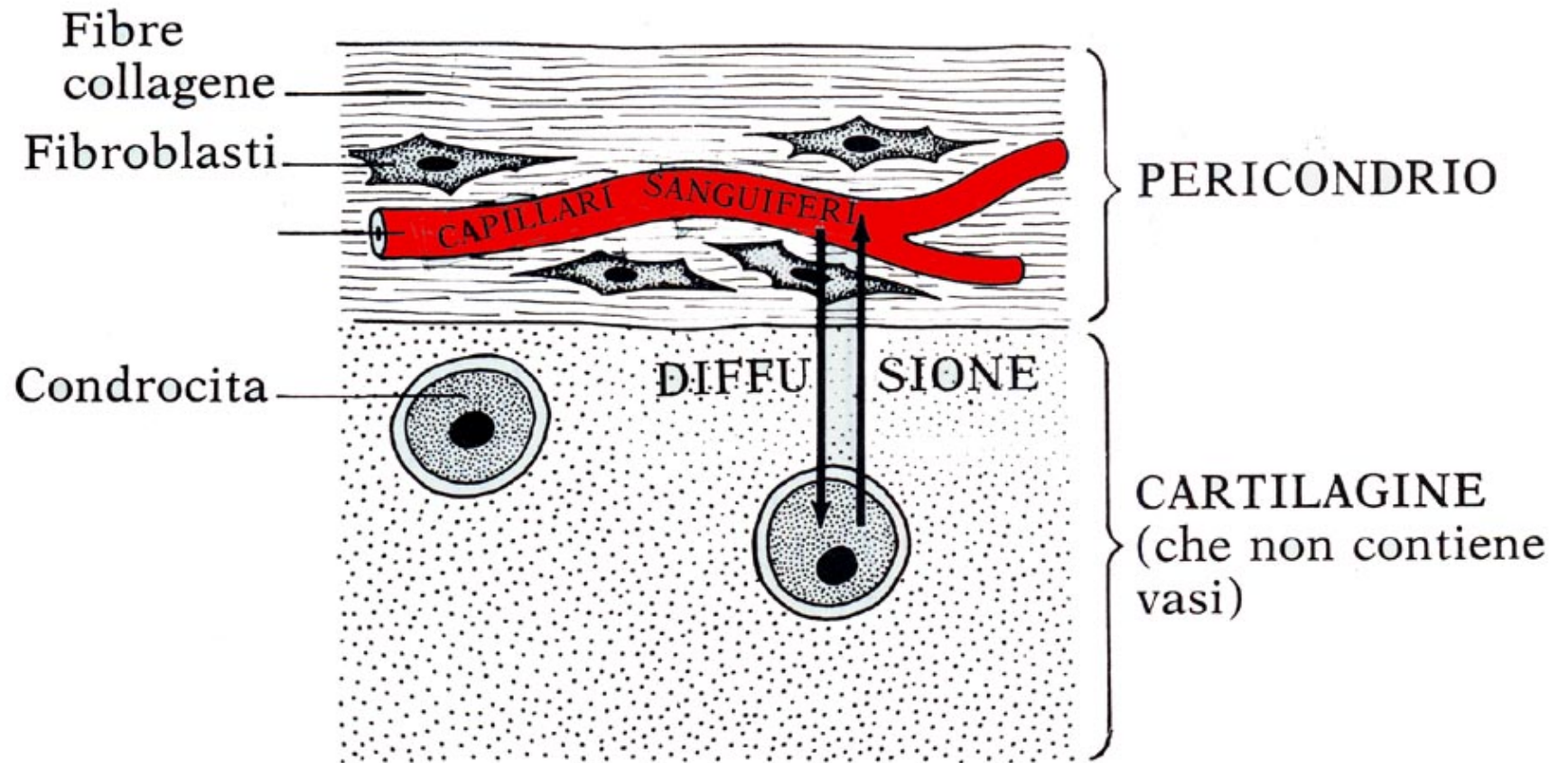


Caratteristiche generali

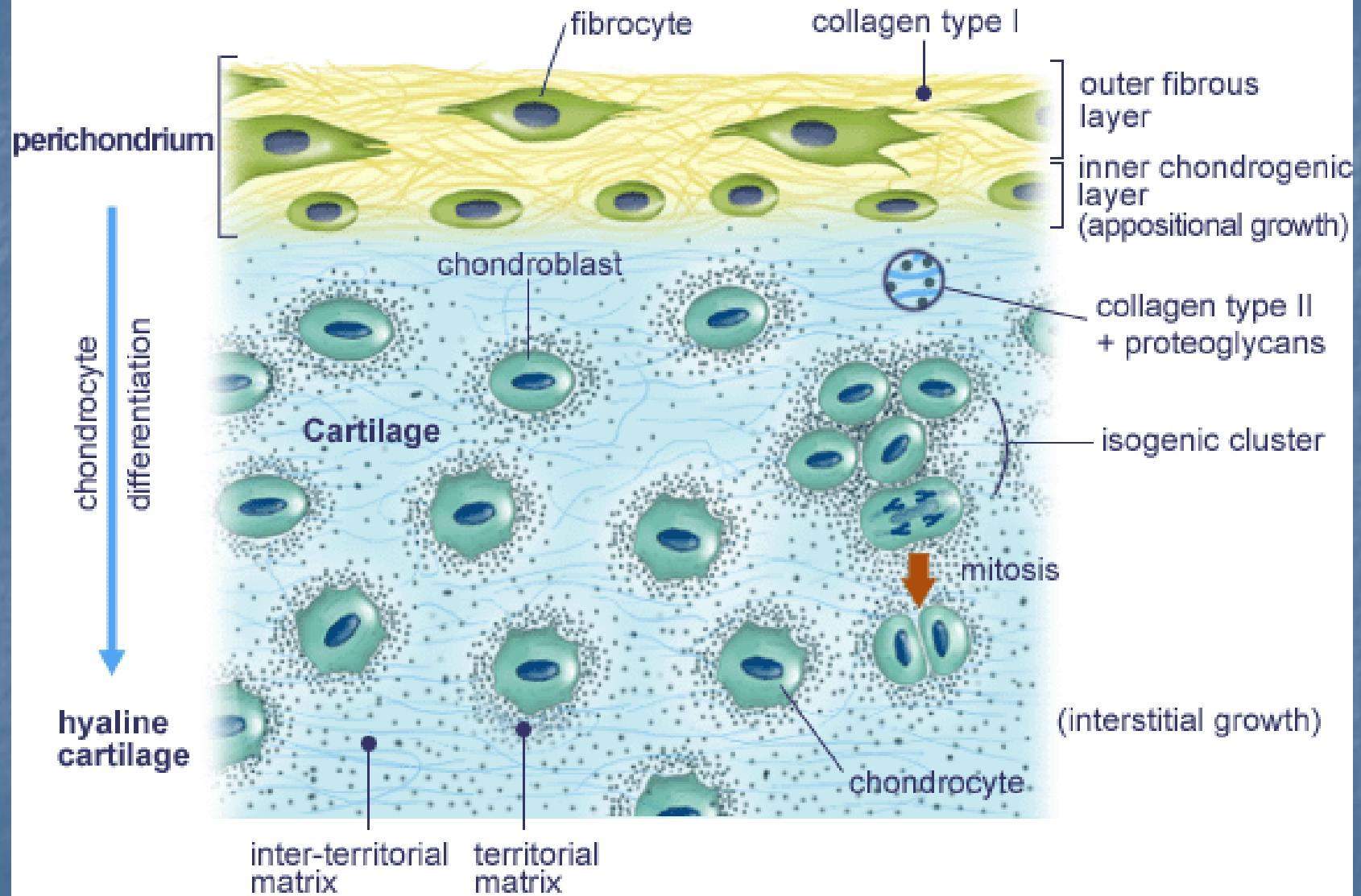
- Un unico tipo di cellule: condroblasti/condrociti che generalmente formano gruppi di cellule chiamati **gruppi isogeni**
- Non ha vasi ne nervi
- E' rivestita da un involucro connettivale chiamato pericondrio (eccetto la cartilagine articolare, in parte la metafisaria e la fibrosa)
- Tre varietà: ialina, elastica e fibrosa



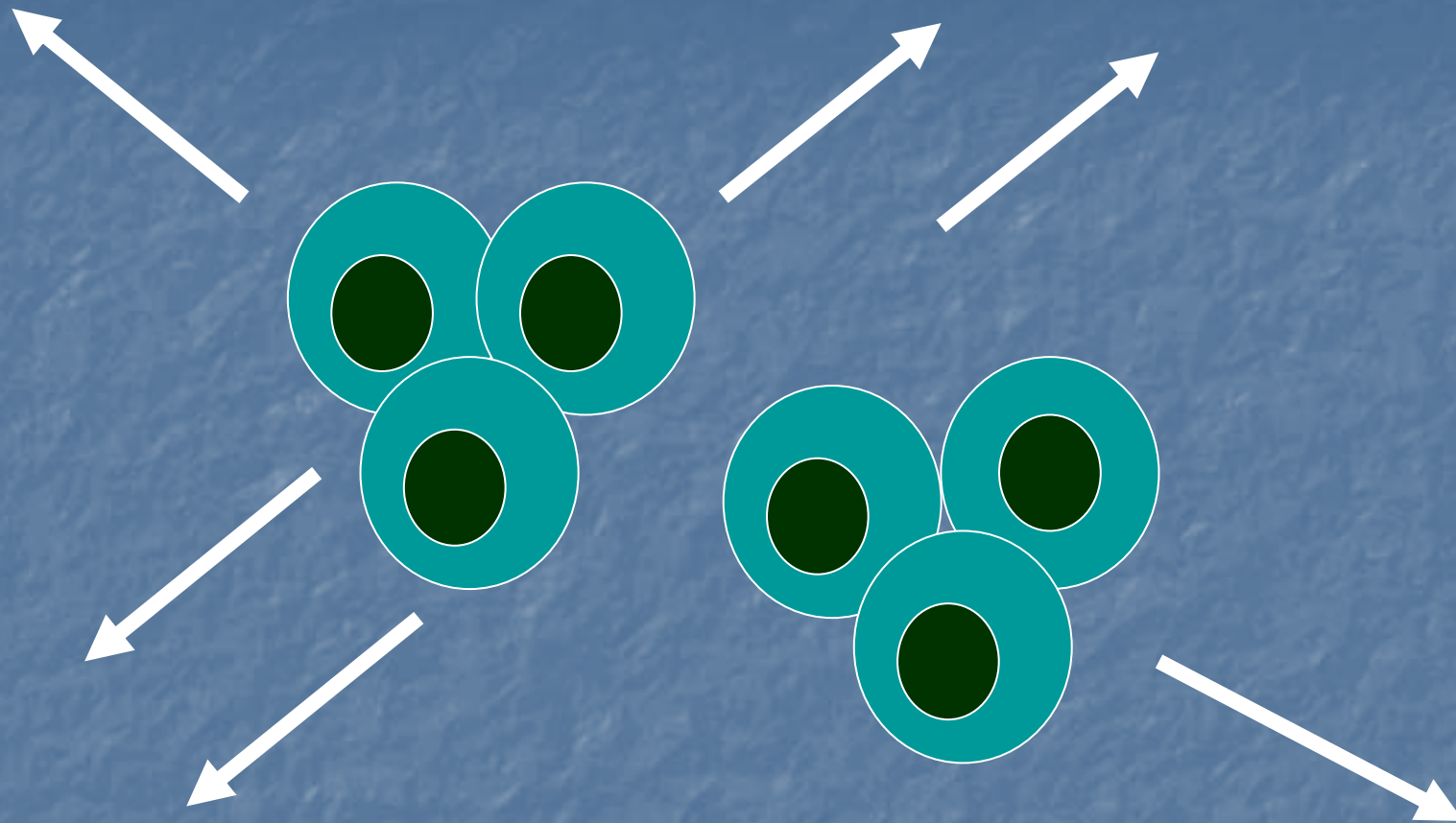
gruppo
isogeno di
condrociti



Cartilage



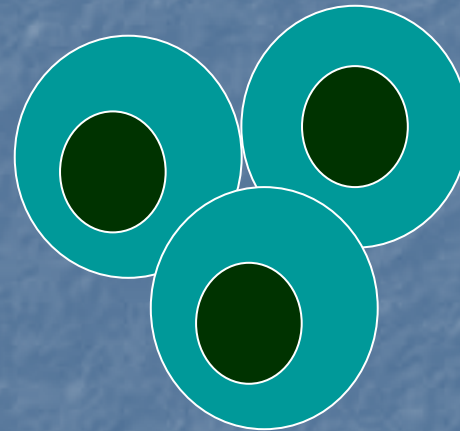
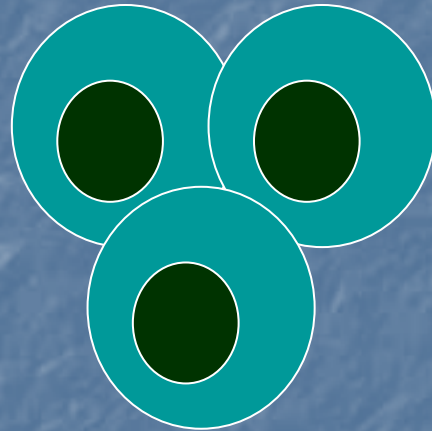
- La formazione della cartilagine (condrogenesi) avviene nel periodo embrio/fetale e dopo la nascita fino a circa 20 anni
- Nel periodo embrio/fetale la cartilagine si forma dalle cellule mesenchimali dello sclerotomo dei somiti, del mesoderma laterale somatico (ossa degli arti) e delle creste neurali (cartilagini del collo e alcune ossa della faccia)
- Dopo la nascita la cartilagine nuovi condrociti si formano per accrescimento interstiziale o per apposizione.



Accrescimento interstiziale



Accrescimento
per apposizione



cellule
condroprogenitrici (MSCs)



Condroblasto —→ Condrocita

Nome : Condroblasto

Luogo di nascita : Mesenchima- Cartilagine

Residenza : Tessuto cartilagineo

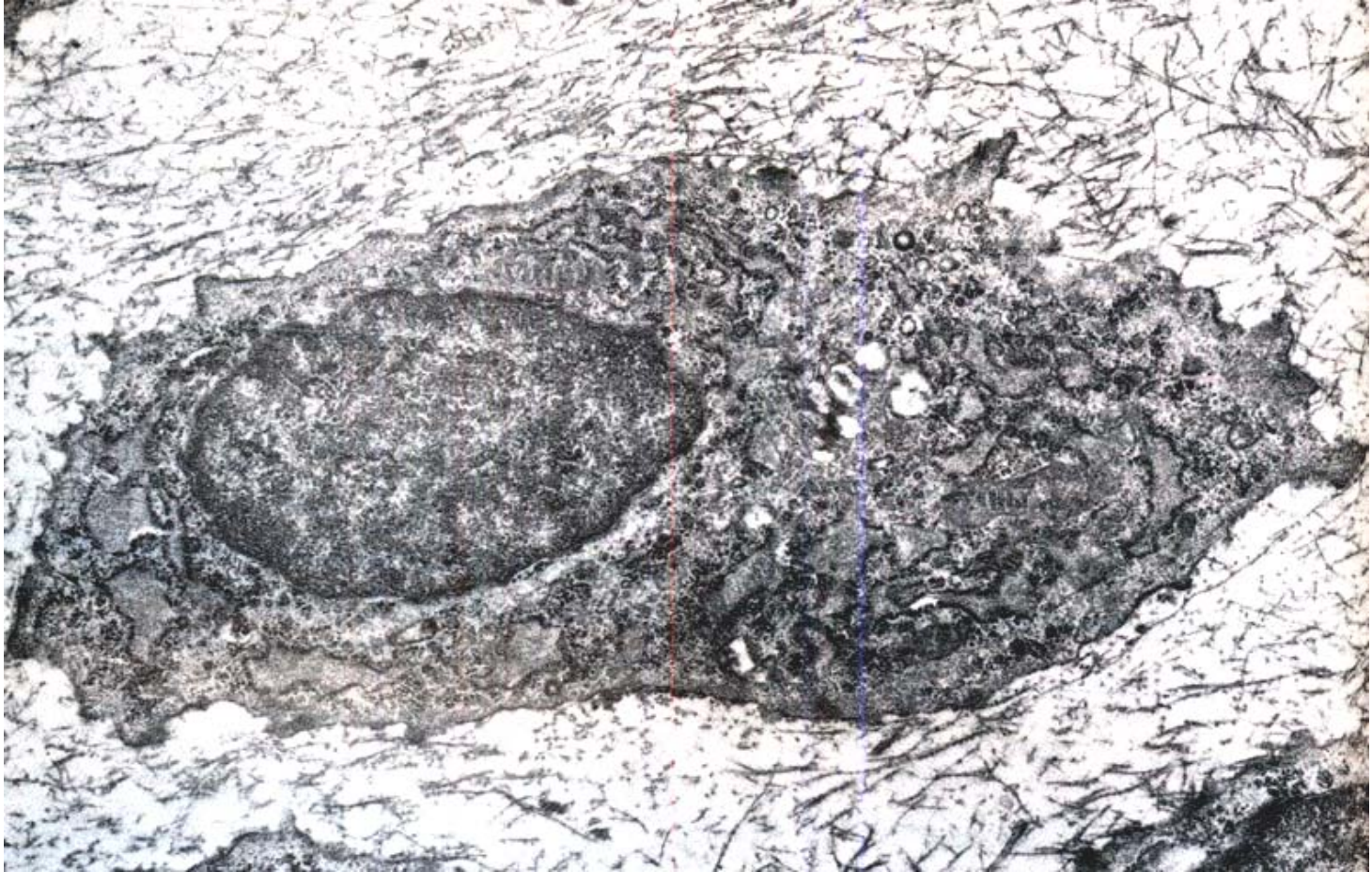
Professione : Produttore di sostanza intercellulare

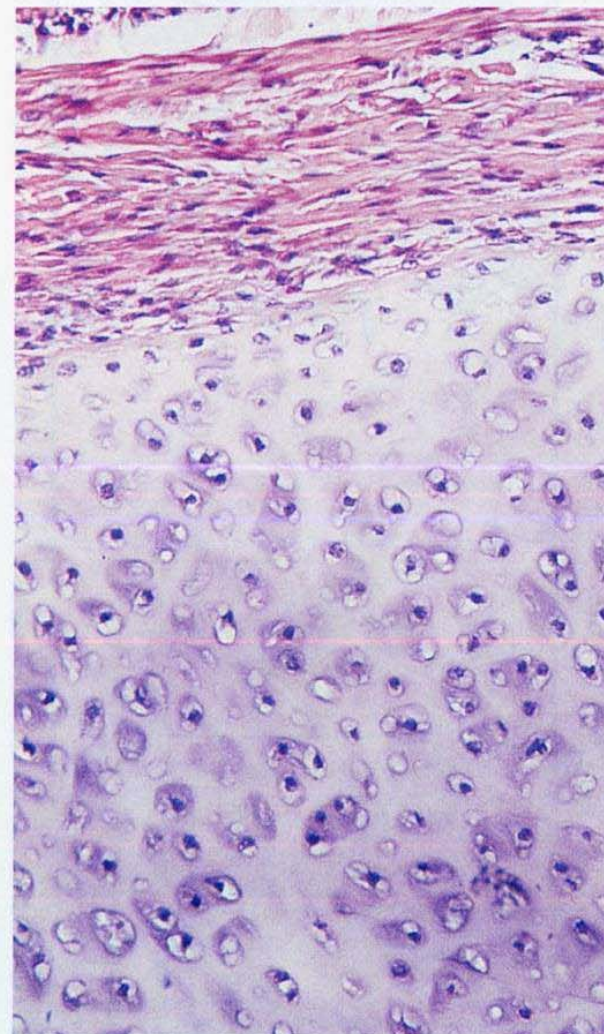
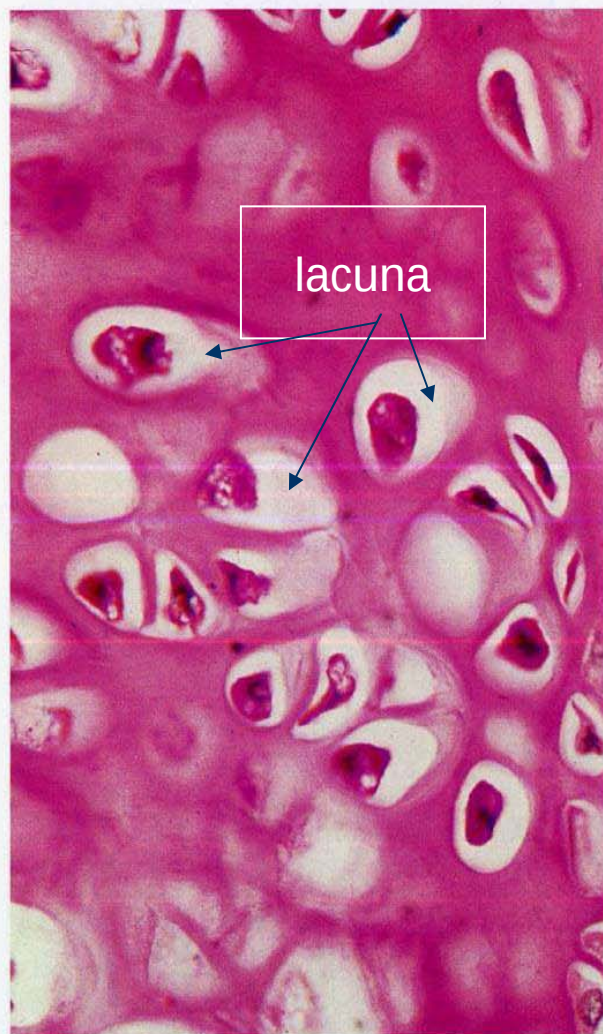
Connotati : Tondeggiante

Dimensioni : 10-30 μm

Segni particolari : Predilige vivere in gruppo

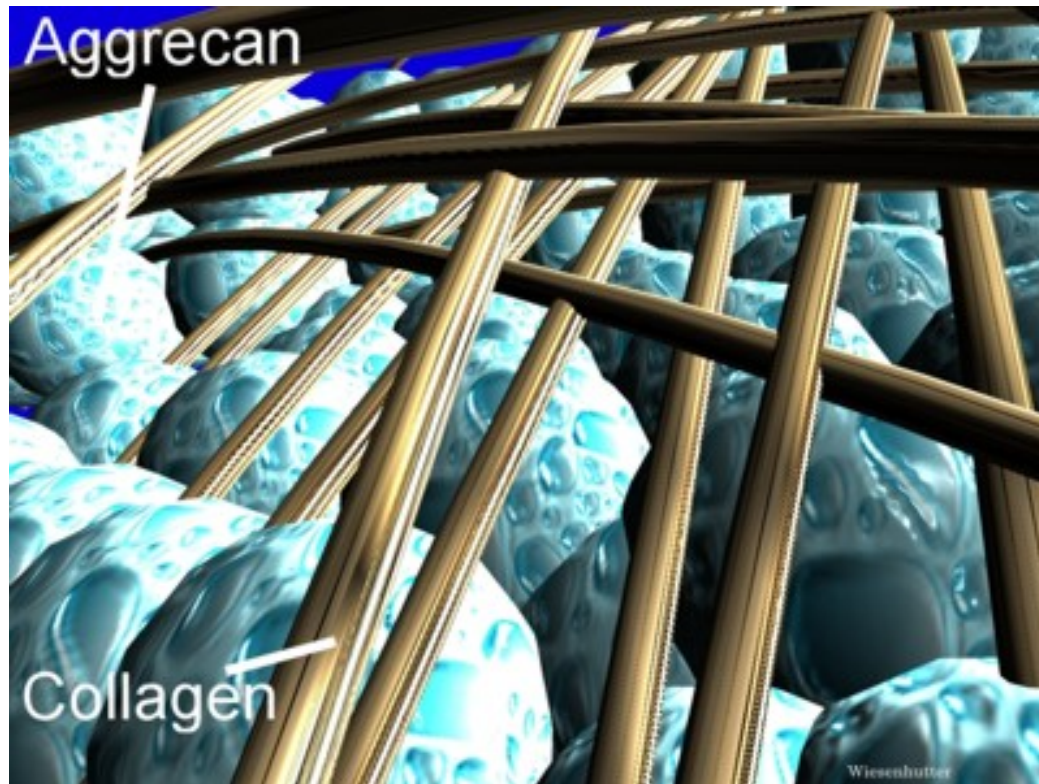






Sostanza intercellulare

- Matrice amorfa (acqua, proteoglicani e glicoproteine)
- Fibre (collagene o elastiche)



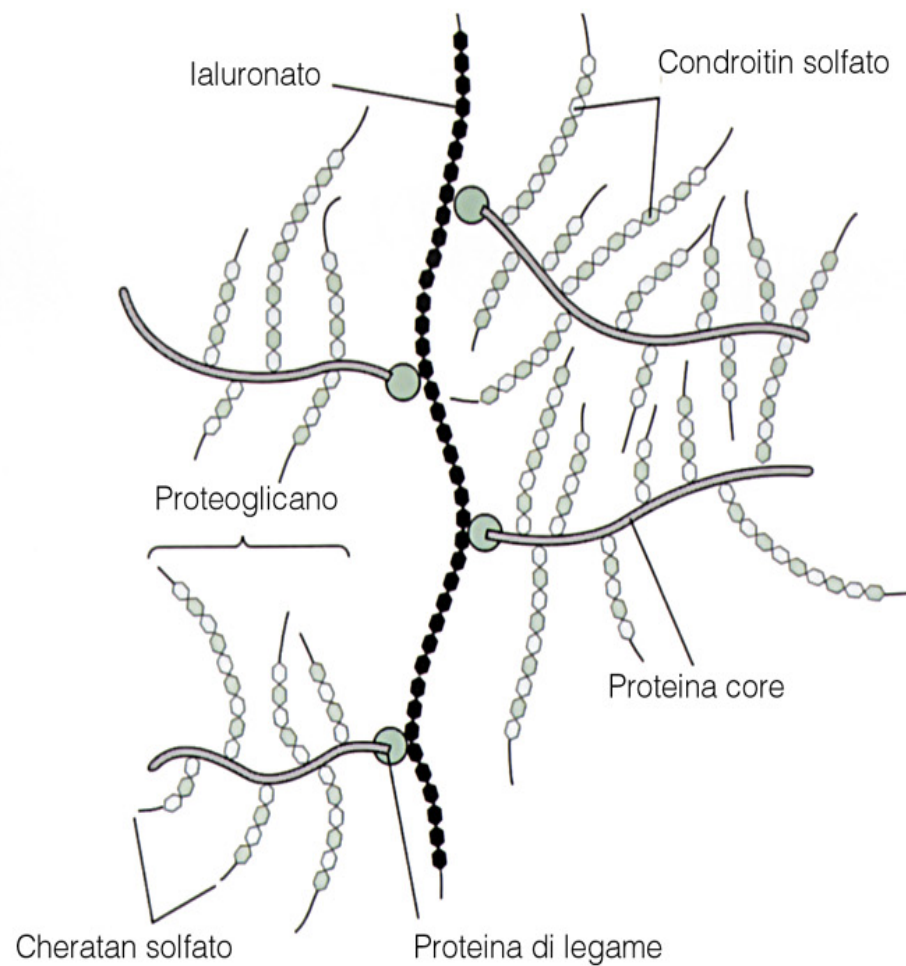
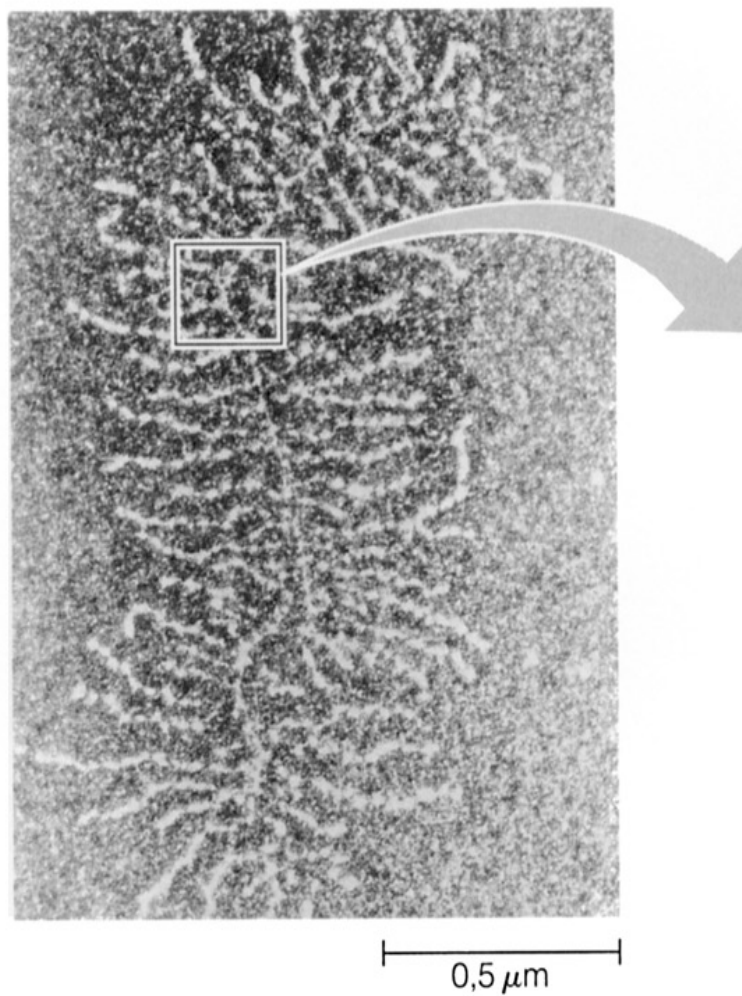
Proteoglicani

- Sono macromolecole formate dall'associazione di GAGs e proteine
- I GAGs più comuni sono i condroitinolfati
- Nella cartilagine i proteoglicani sono chiamati **aggrecani** perché si aggregano all'acido ialuronico (un altro GAG) formando complessi di altissimo peso molecolare (100 milioni di dalton).
- Sono molecole fortemente idratate in quanto contengono numerose cariche negative
- Sono responsabili della basofilia, PAS positività e metacromasia della cartilagine
- Sono i responsabili della resistenza alla compressione della cartilagine

Lettera identificativa	Sito di solfatazione	Nome sistematico
<i>Condroitina solfato A</i>	carbonio 4 dello zucchero N-acetilgalattosamina (GalNAc)	condroitin-4-solfato
<i>Condroitina solfato C</i>	carbonio 6 del GalNAc	condroitin-6-solfato
<i>Condroitina solfato D</i>	carbonio 2 dell'acido glucuronicoe 6 del GalNAc	condroitin-2,6-solfato
<i>Condroitina solfato E</i>	carbonio 4 e6 del GalNAc	condroitin-4,6-solfato

"Condroitin solfato B" è il vecchio nome del [dermatan solfato](#), e non è più considerato una forma del solfato di condroitina.

Aggrecani legati all'acido ialuronico (ialuronato)

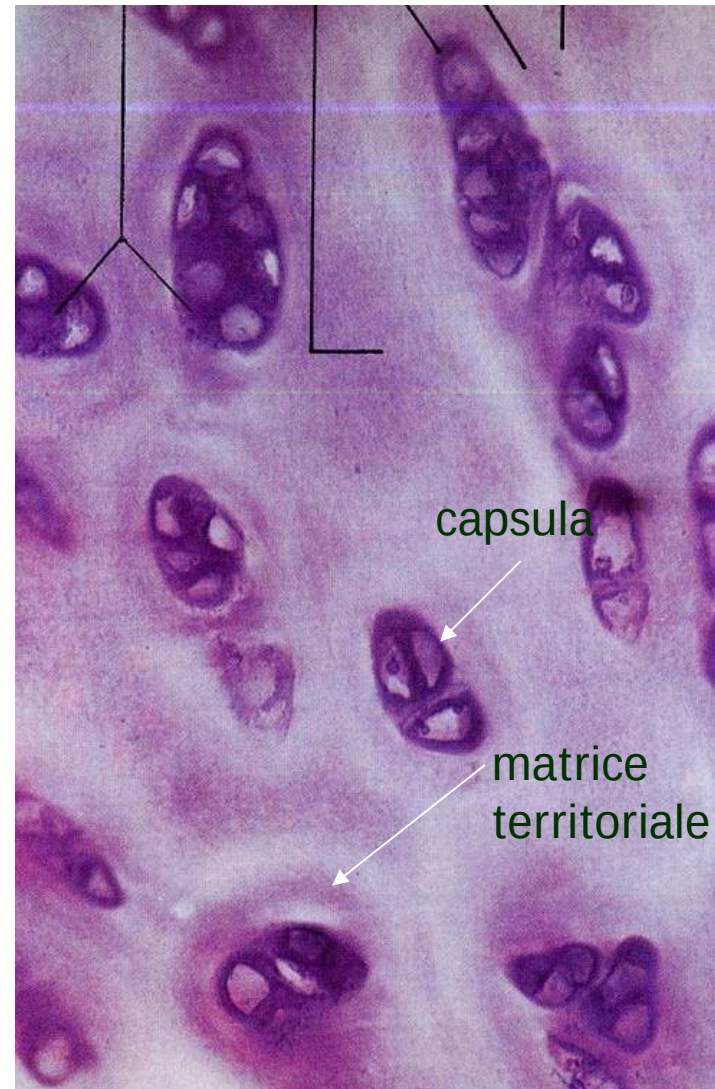


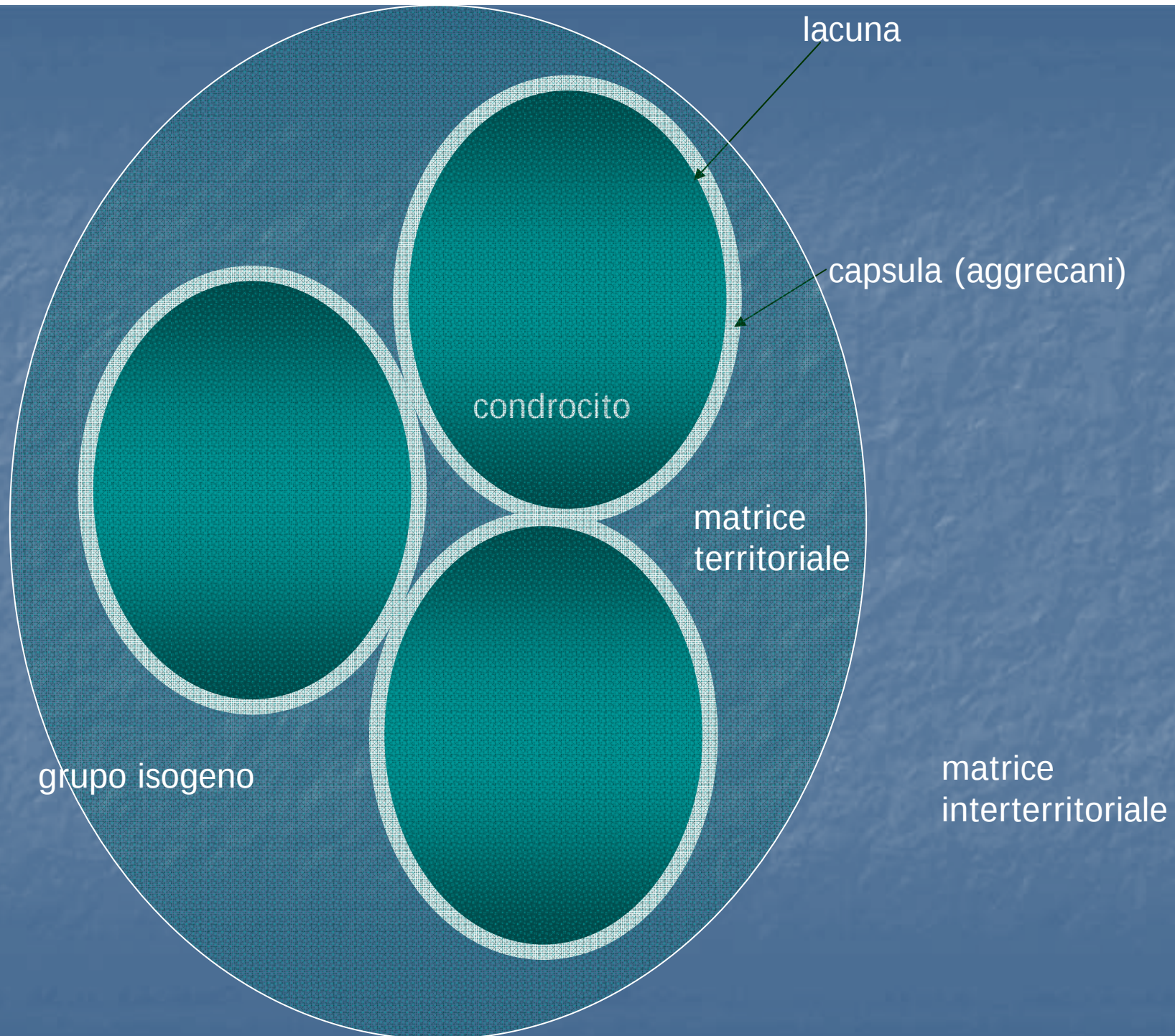
- Glicoproteine: **condronectina**, fa da tramite tra i condrociti e le fibre collagene di tipo II e i proteoglicani

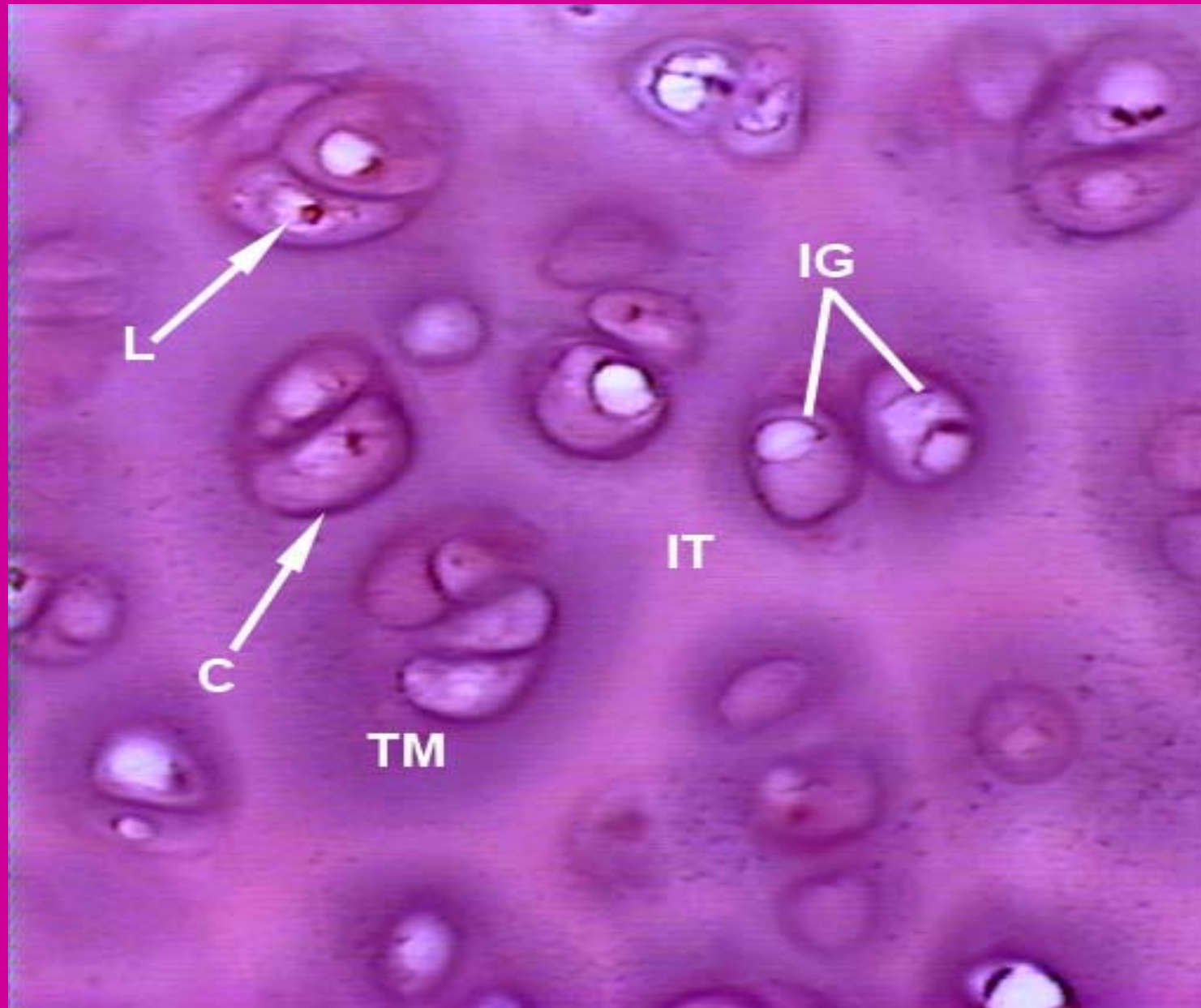
Cartilagine ialina comune

- E' formata da condrociti, immersi in abbondante sostanza intercellulare in cui prevale la matrice amorfa (le fibre collagene non si vedono al MO perché sono sottili e ricoperte dalla matrice amorfa)
- E' basofila e PAS positiva
- Matrice territoriale, capsula e matrice interterritoriale

gruppi
isogeni matrice interterritoriale







L= lacuna

IG= gruppo
isogeno

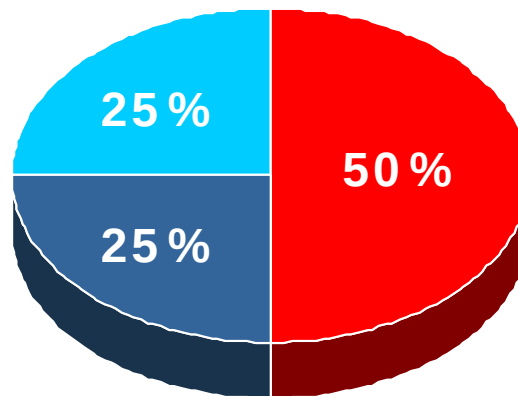
TM= matrice
interterritoriale

C= capsula

TM= matrice
territoriale

Sostanza intercellulare

■ Proteoglicani ■ Collagene
■ acqua



Le fibre collagene

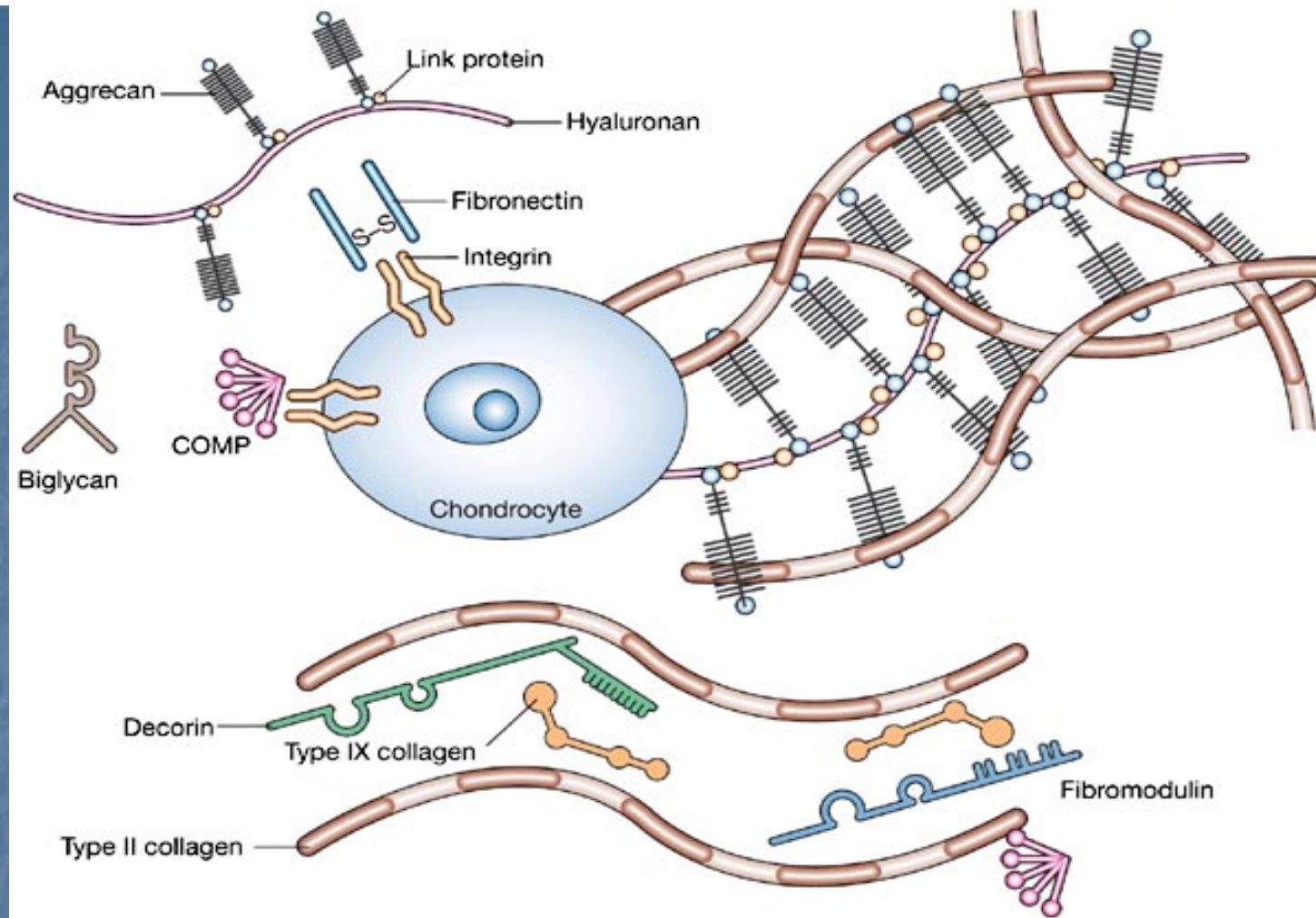
- Sono formate dal collagene di tipo II (e IX e XI associati alle fibre collagene)

Il collagene II non forma fibre, ma solo fibrille in cui la periodicità non è sempre evidente, contiene elevati livelli di idrossilisina

Although there are some obvious similarities, collagen types I and II differ significantly at the level of molecular packing. These differences may arise due to the **specific telopeptide conformation** of each collagen type.

- Osservata a fresco la cartilagine ialina appare come una massa traslucida, opalescente, di colore bianco-bluastro e consistenza plastica





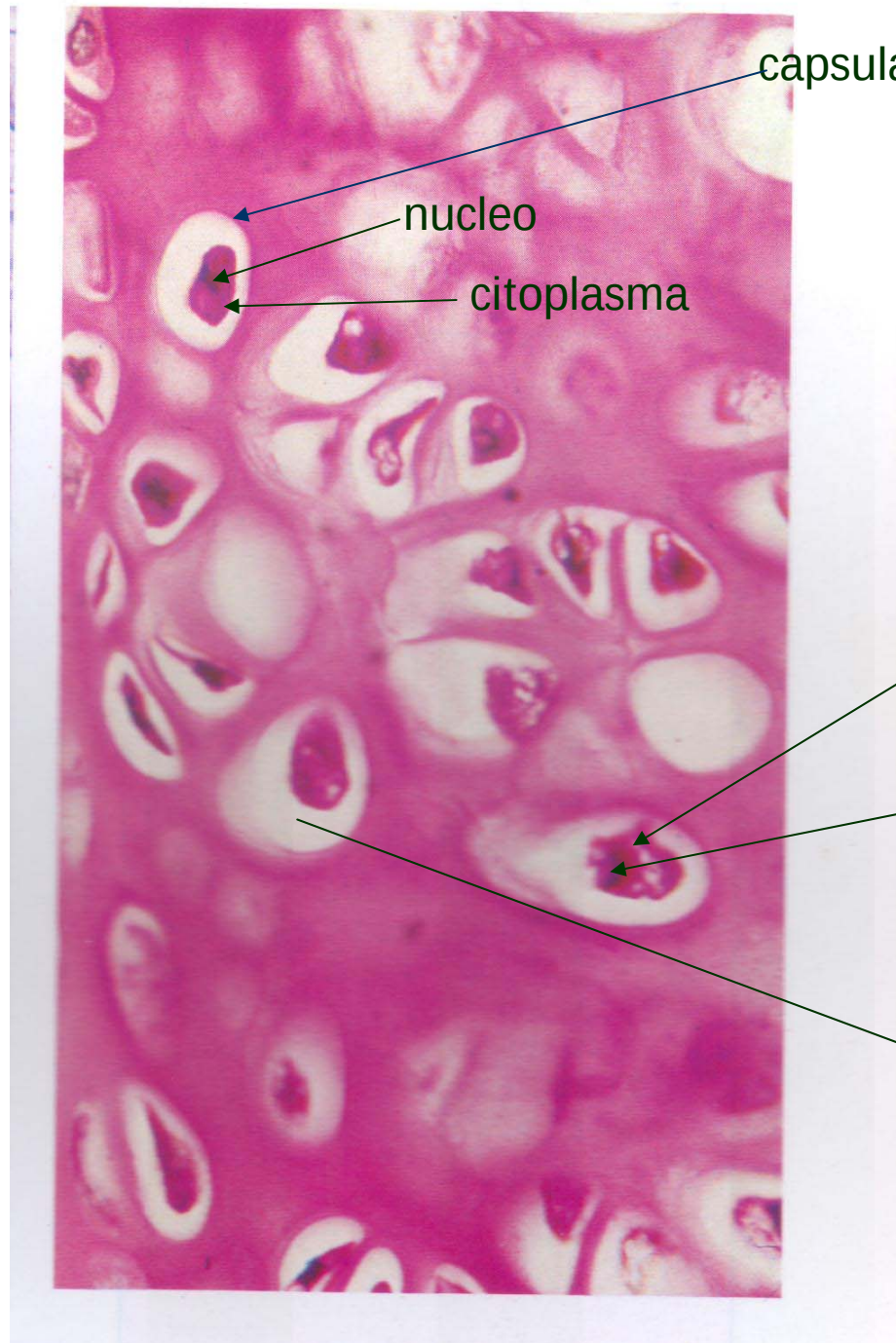
- Three classes of proteins exist in articular cartilage: collagens (mostly type II collagen); proteoglycans (primarily aggrecan); and other noncollagenous proteins (including link protein, fibronectin, cartilage oligomeric matrix protein) and the smaller proteoglycans (biglycan, decorin and fibromodulin). The interaction between highly negatively charged cartilage proteoglycans and type II collagen fibrils is responsible for the compressive and tensile strength of the tissue, which resists load *in vivo*. Abbreviation: COMP, cartilage oligomeric matrix protein.



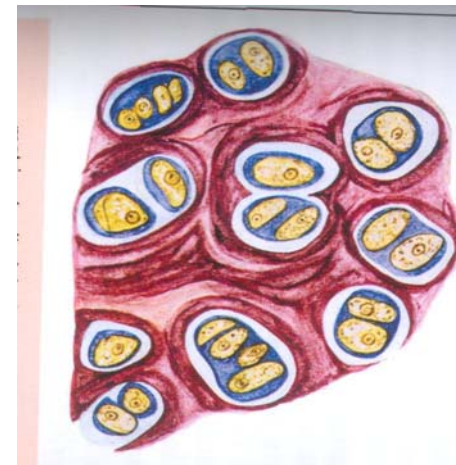
basofilia (dovuta ai GAGs): dove il colore viola è più intenso c'è una maggiore concentrazione di GAGs



PAS positività (dovuta alle glicoproteine)



Il citoplasma del condrocita tende a restringersi per perdita di acqua durante l'allestimento di un preparato istologico



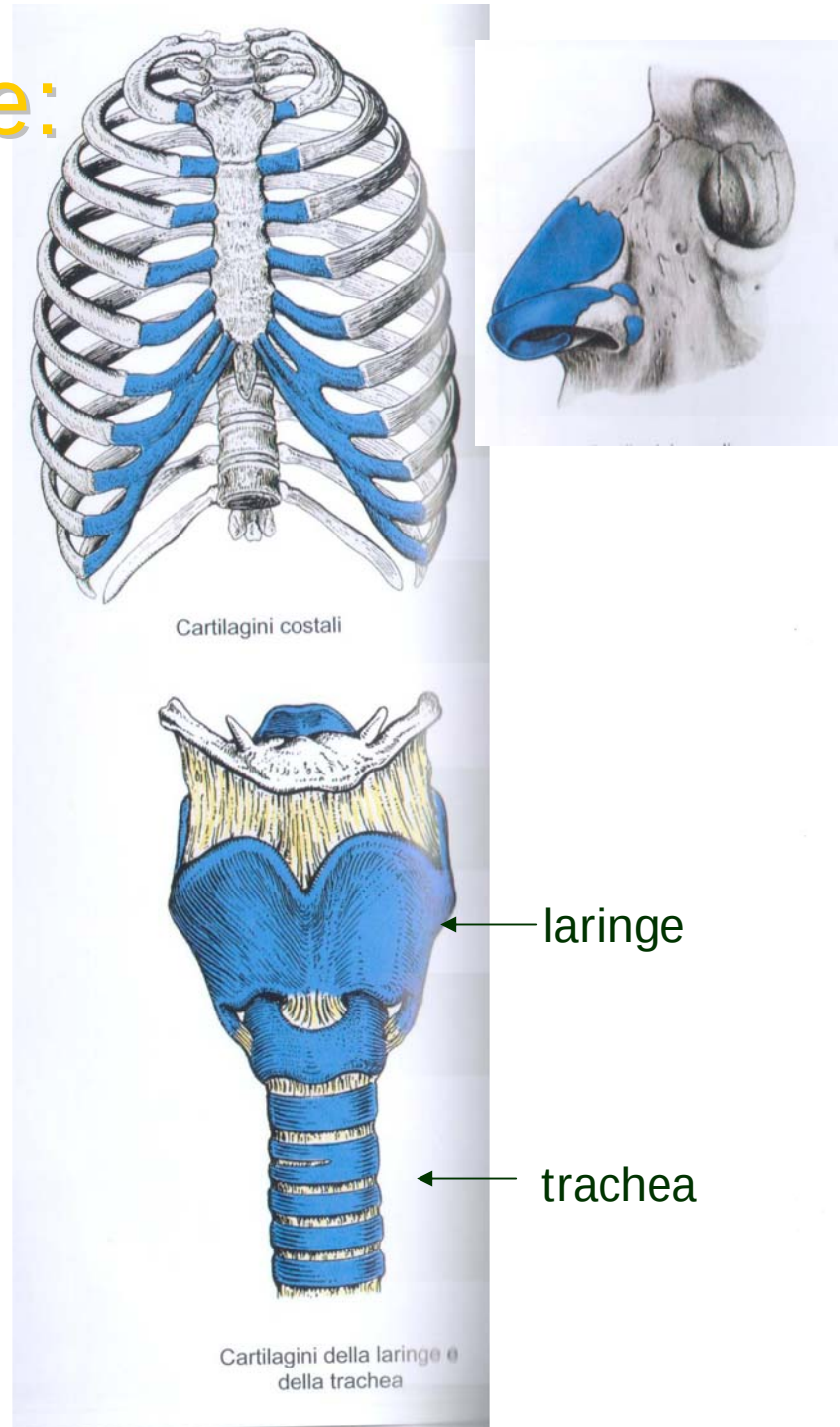
citoplasma

nucleo

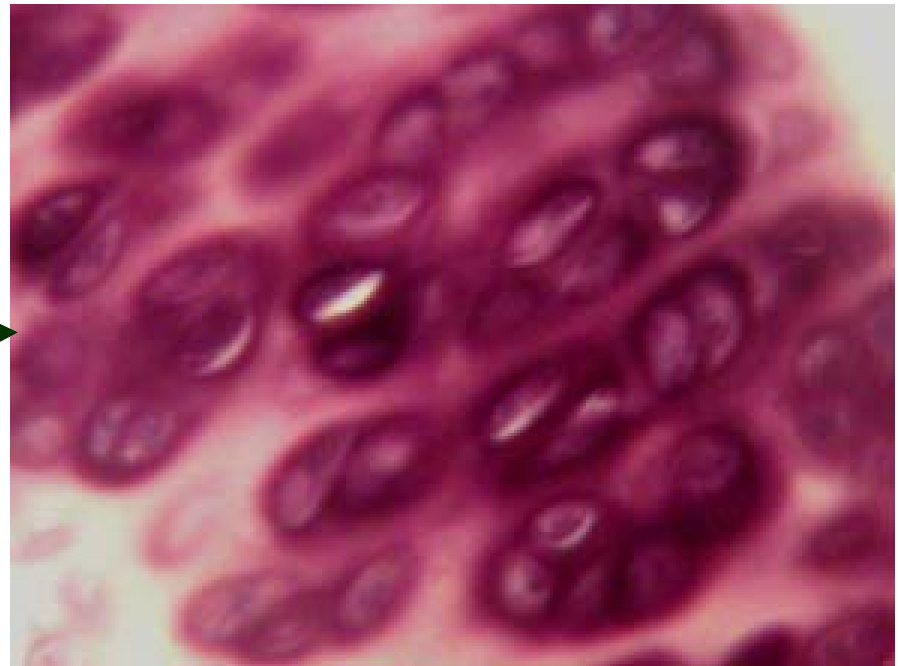
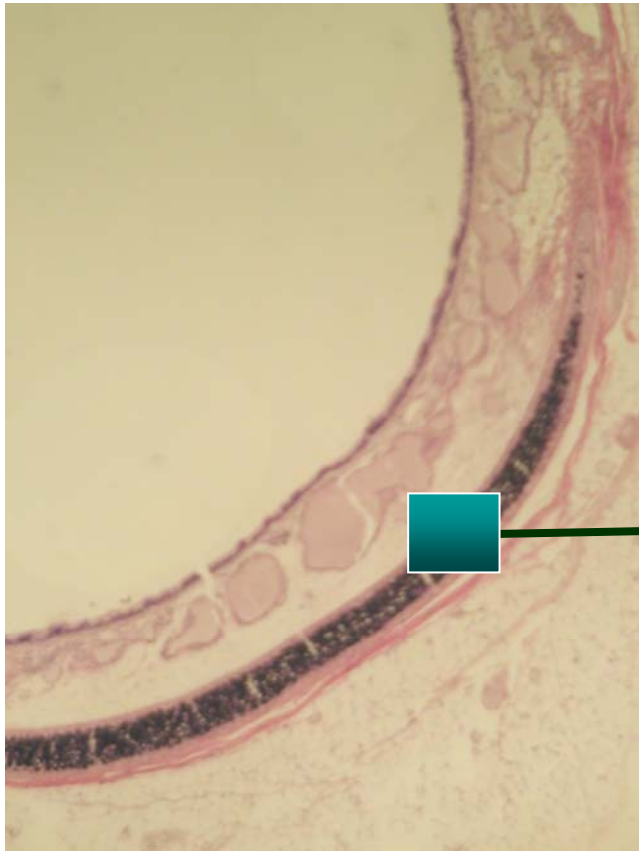
spazio della lacuna

Cartilagine ialina comune: dove si trova?

- Nell'embrione forma la maggior parte delle ossa eccetto le ossa della volta del cranio e parte delle ossa della faccia
- Nell'adulto è la cartilagine più rappresentata: cartilagine di coniugazione (metafisaria), cartilagine articolare, cartilagini costali, anelli tracheali, cartilagini bronchiali, cartilagini del naso



Cartilagine degli anelli tracheali



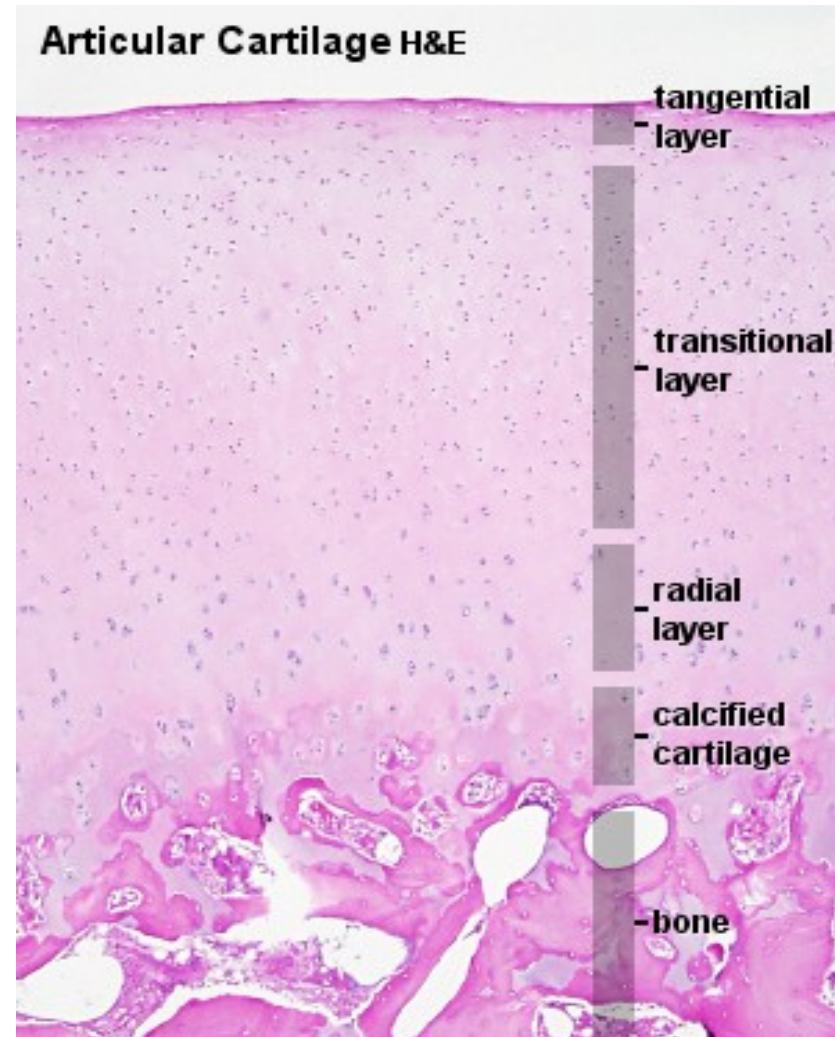
- Due forme speciali di cartilagine ialina sono: la cartilagine articolare e la cartilagine metafisaria (vedi t. osseo)

Cartilagine Articolare

Ricopre i capi ossei all'interno dell'articolazione

- **Funzione:**
 - Rende omogenee le superfici ossee, facilita il loro scorrimento, ammortizza il peso che si scarica sull'articolazione
- **Composizione:**
 - Matrice: composta da Proteoglicani e Collagene
 - (alto Peso Molecolare ed elevata elasticità)
 - Condrociti: cellule che producono la matrice

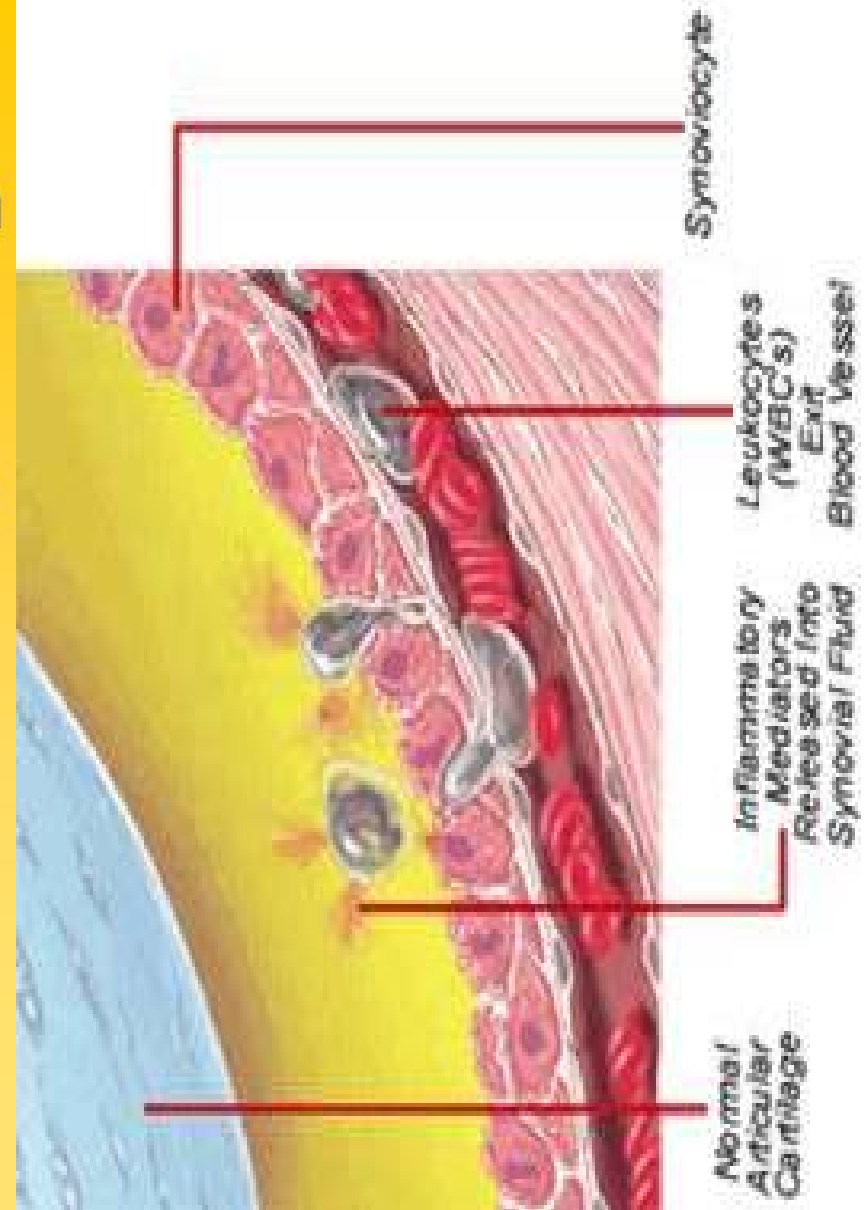
- La cartilagine articolare è formata da 4 strati: tangenziale (superficiale), di transizione (mediale), radiale (profonda) e calcificata
- I proteoglicani hanno un turnover di alcuni mesi, le fibrille collagene di alcuni anni
- Non ha pericondrio (è nutrita dal liquido sinoviale)



Membrana Sinoviale

Tappezza l'interno della cavità articolare, con l'eccezione della cartilagine articolare

- Struttura: Due strati
 - Esterno: riccamente innervato e vascolarizzato
 - Interno: formato da cellule, Sinoviociti (A e B)
- Funzione:
 - (macrofagi)
 - Fagocitaria, mediante sinoviociti di tipo A
 - Filtrante (filtrando il sangue forma il liquido sinoviale)
 - (fibroblasti)
 - Secretiva (mediante i sinoviociti B produce sostanze tra cui l'ac.jaluronico)



Liquido Sinoviale

Riempie la cavità articolare

- Funzione:
 - Lubrifica l'articolazione
 - Nutre la cartilagine articolare che è priva di vascolarizzazione
- Struttura:
 - Liquido chiaro, trasparente ad elevata viscosità ottenuta grazie all'ac. Ialuronico

E' prodotto dai sinoviociti B per filtrazione del sangue e secrezione di alcune molecole (es: acido ialuronico)

L'artrosi o artride reumatoide è associata primariamente ad uno scompenso cartilagineo che può avere diverse cause.



GAGs



Cartilagine articolare ricostituita con trapianto di condrociti coltivati su scaffold di acido ialuronico

10

Introduzione

Dai condrociti agli "scaffold" biomimetici: un cammino di 12 anni attraverso la descrizione di alcuni casi clinici

M. Bernuto, B. Marelli

S.C. 2a Divisione di Ortopedia e Traumatologia, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano

ABSTRACT From chondrocytes to biomimetic scaffolds: a 12-years journey through the discussion of some clinical cases

The Authors describe some cases of chondral and osteochondral lesions that were treated in different ways during the last 12 years, as new surgical options were progressively introduced. A walk along the last decade to describe the changing approaches in time to the surgical treatment of these lesions.

Introduzione

La descrizione di alcuni casi clinici e del diverso trattamento adottato nel corso degli anni ci permette sia di rivedere i cambiamenti e le evoluzioni che si sono verificate negli ultimi 12 anni per quanto riguarda le tecniche chirurgiche e l'approccio istologico alle lesioni condrali e osteondrali, sia di fare il punto della situazione sui risultati che tali tecniche hanno consentito di ottenere.

Caso 1 (1997)

M. V., uomo di 25 anni, esiti di osteocondrite dissecante del condilo femorale mediale, della dimensione di $4 \times 3 \text{ cm}^2$ (Fig. 1). Trattamento con tecnica di condrociti in sospensione (Fig. 2). Il paziente a 2 anni è stato sottoposto a un "second look" artroscopico. L'aspetto macroscopico della cartilagine appariva irregolare, con piano superficiale fibrillante, ma la consistenza alla palpazione era duro-elastica (Fig. 3). La classificazione artroscopica secondo



Fig. 1. Lesione osteocondrale del condilo femorale mediale con ampio difetto osseo.

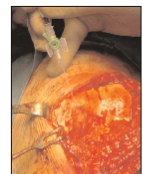


Fig. 2. Impianto di condrociti in sospensione con reazione di coagulazione con perle.

Brittberg della qualità della cartilagine era quasi normale. Lo score IKDC soggettivo era pari a 94, con una classificazione funzionale di tipo A (normale). La RMN con gadolinio eseguita al follow-up di 9 anni ha dimostrato un'ottima ricostruzione del piano cartilagineo, con cartilagine che riempiva anche il difetto osseo. L'osso sottocondrale si presentava tuttavia ancora irregolare e non completamente riabilitato (Fig. 4). Il "gap index" era di 0,90 e dimostrava quindi una vitalità della neocartilagine quasi sovrapponibile a quella normale. Il risultato al follow-up di 9 anni è rimasto invariato, con un punteggio soggettivo di 94 e un grado A, cioè normale, a livello funzionale.

Nella nostra esperienza, dei 9 casi trattati con questa metodica (7 osteocondriti dissecanti, 1 lesione traumatica del condilo femorale mediale e 1 lesione condrale del rotula) a un follow-up medio di 10 anni i risultati sono stati normali o quasi normali in 8 casi, con un punteggio soggettivo medio migliorato da 41,5 a 75,2. Abbiamo registrato un solo fallimento, nel trattamento di una lesione condrale del rotula. L'esame istologico eseguito in due casi ha dimostrato la presenza di una cartilagine simil-saliva.

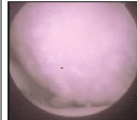


Fig. 3. "Second look" artroscopico a 2 anni dall'impianto. L'aspetto della neocartilagine risulta regolare.

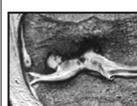


Fig. 4. La RMN con gadolinio a 9 anni dimostra una buona copertura del piano cartilagineo e la persistente irregolarità a carico dell'osso sottocondrale.

Caso 2 (1999)

L. C., uomo di 19 anni, ex saltatore in lungo, con esiti di frattura scomposta della rotula trattata chirurgicamente nel 1993, con lesione condrale di grado 4 che interessava gran parte della superficie articolare (Fig. 5). Il paziente lamentava dolore nella vita quotidiana, con grave limitazione funzionale e impossibilità di svolgere attività sportiva. Nel novembre 1999 è stato sottoposto a trapianto di condrociti su tessuto biogenetizzato (Hyalograft-C) (Fig. 6). Al follow-up di 10 anni il paziente è in grado di svolgere attività sportiva di livello medio-alto (alcuni non agonistici). Non ha dolore nella vita quotidiana. Il

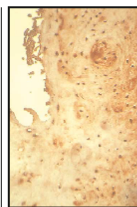


Fig. 5. Esame istologico. La neocartilagine presenta aspetti istologici di cartilagine simil-saliva.

punteggio soggettivo secondo la scale IKDC-ICRS è di 92 e funzionalmente il risultato è normale (A). Il "second look" artroscopico eseguito a 10 anni dimostra la completa copertura della superficie articolare da parte della neocartilagine, che risulta soffice alla palpazione ed è classificabile come quasi normale secondo la classificazione di Brittberg (Fig. 7). L'esame istologico dimostra la presenza di una cartilagine simil-saliva (Fig. 8).

Dei 20 casi trattati con questa tecnica, prevalentemente lesioni condrali rotule (13) e osteocondriti dissecanti (6), a un follow-up medio di 7,4 anni, i risultati sono stati



Fig. 6. Lesione condrale post-traumatica di grado 4 della rotula.

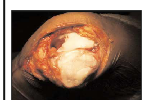


Fig. 7. Lesione condrale post-traumatica del condilo femorale mediale.



Fig. 8. Impianto di condrociti su tessuto biogenetizzato di acido ialuronico.

Caso 3 (2002)

B. E., donna di 24 anni, infermiera, con lesione condrale post-traumatica del condilo femorale mediale (Fig. 9) che le impediva lo svolgimento di una normale vita quotidiana e della propria attività lavorativa. Nel febbraio 2002 è stata sottoposta a intervento di trapianto autologo di condrociti con tessuto biogenetizzato (Hyalograft-C) per via artroscopica (Fig. 10, 11).

I successivi controlli eseguiti a 1 e 6 anni con RMN con gadolinio dimostrano un miglioramento significativo a livello sia del rivestimento e della funzionalità del piano condrale sia della progressiva diminuzione dell'edema dell'osso sottocondrale (Figs. 12, 13). I rilievi alla RMN sono risultati coerenti con i risultati clinici, con un progressivo miglioramento dei risultati soggettivi e funzionali. A un follow-up di 7 anni il risultato è

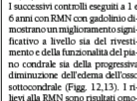


Fig. 9. Lesione condrale post-traumatica del condilo femorale mediale.



Fig. 10. RMN con gadolinio a 1 anno. Presenza di edema dell'osso sottocondrale.

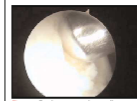


Fig. 11. RMN con gadolinio a 6 anni. La copertura cartilaginea è soddisfacente e l'edema dell'osso sottocondrale è significativamente ridotto.



Fig. 12. RMN con gadolinio a 1 anno. Presenza di edema dell'osso sottocondrale.

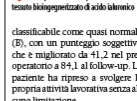


Fig. 13. RMN con gadolinio a 6 anni. La copertura cartilaginea è soddisfacente e l'edema dell'osso sottocondrale è significativamente ridotto.

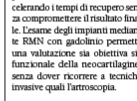


Fig. 14. Esame istologico. La neocartilagine presenta aspetti istologici di cartilagine simil-saliva.

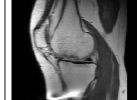


Fig. 15. Impianto artroscopico di condrociti su tessuto biogenetizzato di acido ialuronico.

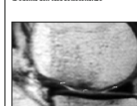


Fig. 16. Schema istologico di preparazione della sede di impianto del tessuto biogenetizzato.

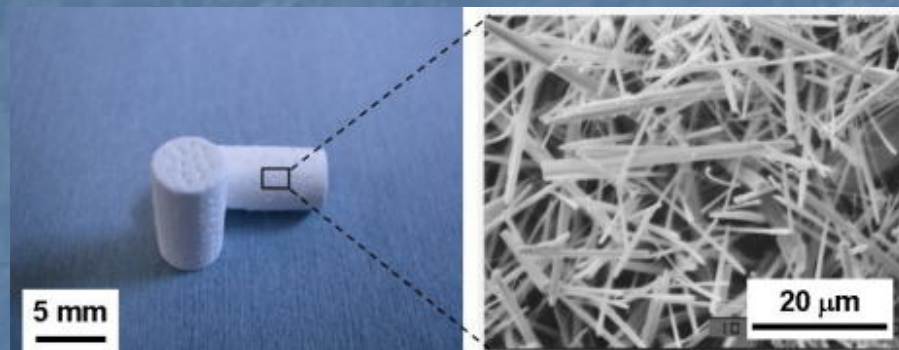
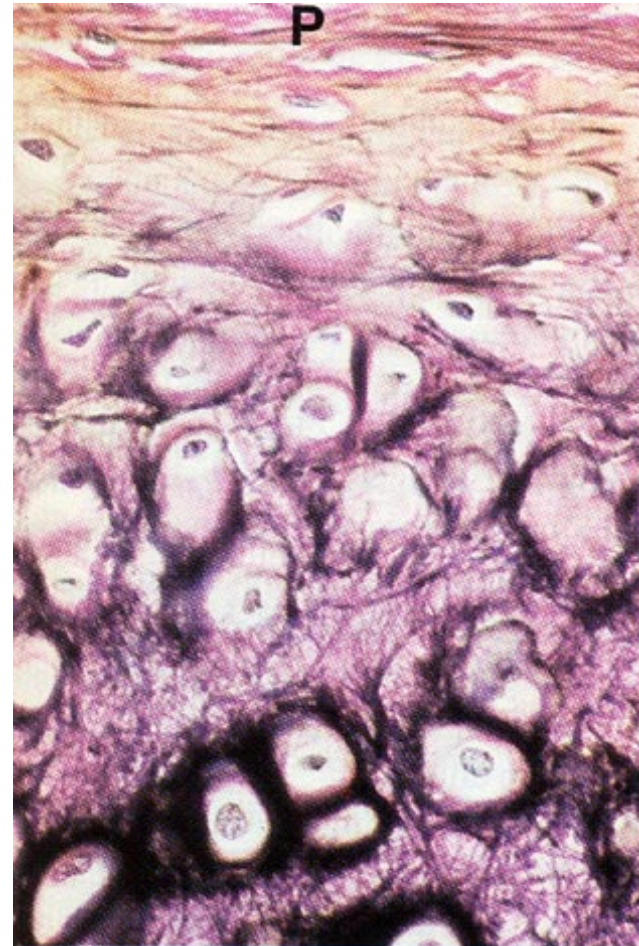


Fig. 17. Schema istologico di preparazione della sede di impianto del tessuto biogenetizzato.

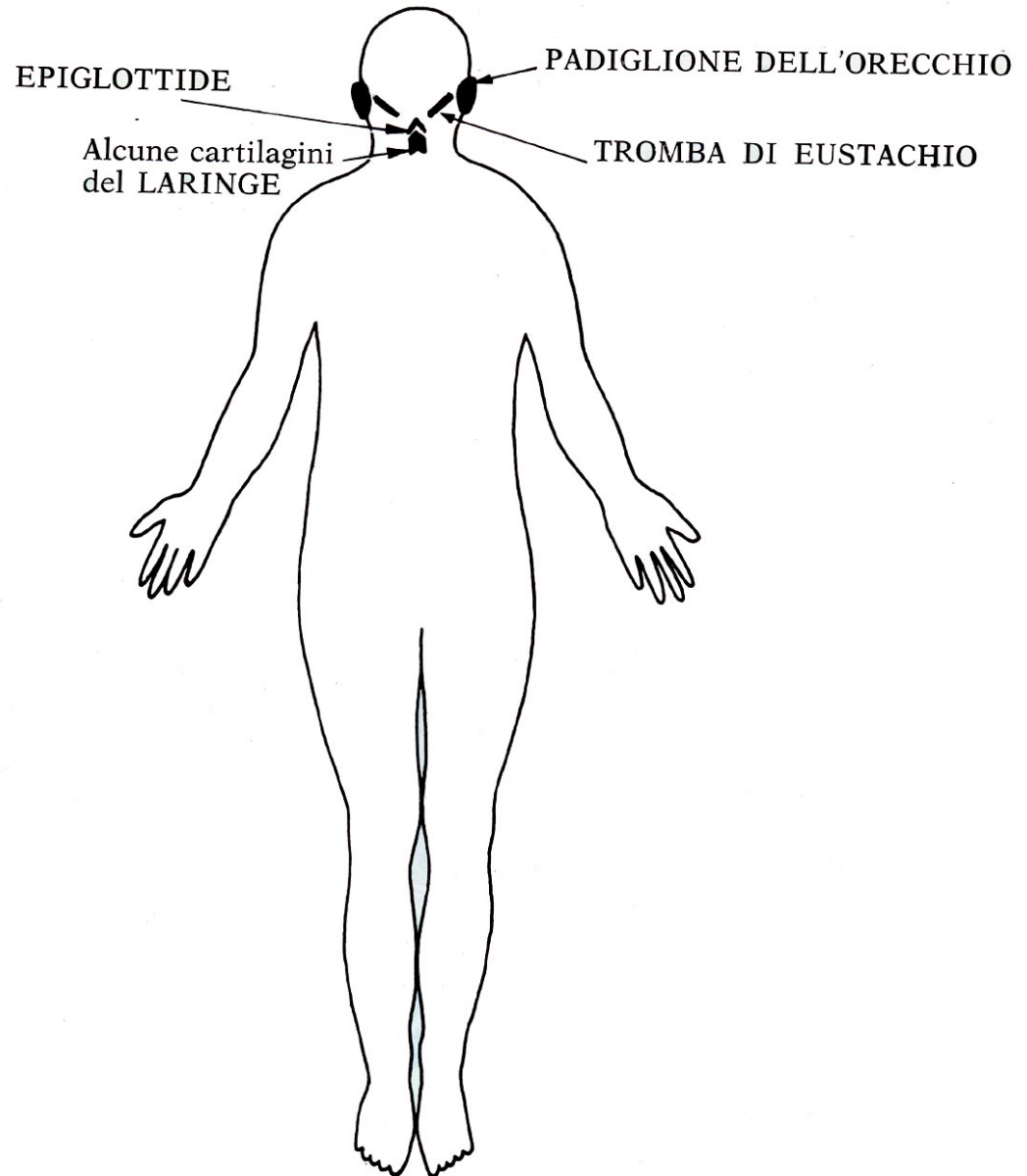
Cartilagine elastica

- A fresco ha colore giallastro
- Formata da condrociti immersi in una sostanza intercellulare in cui prevalgono le fibre elastiche

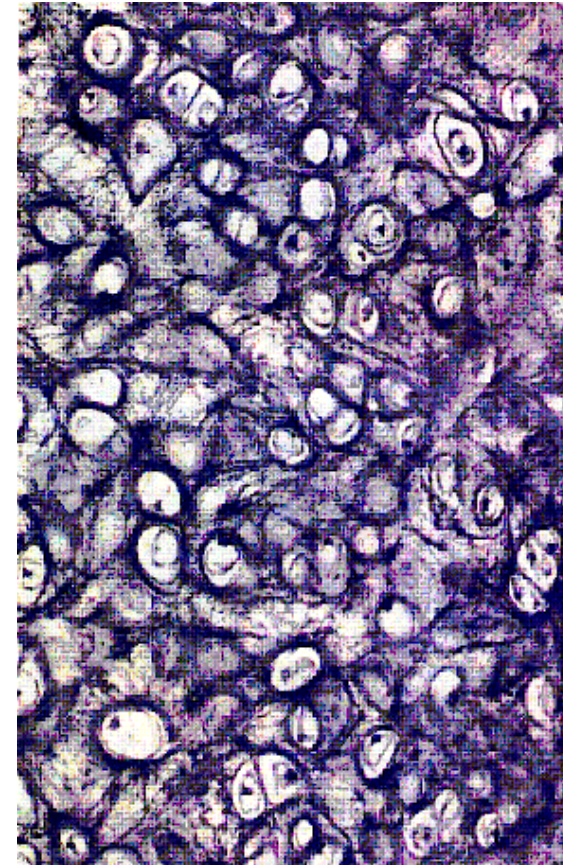
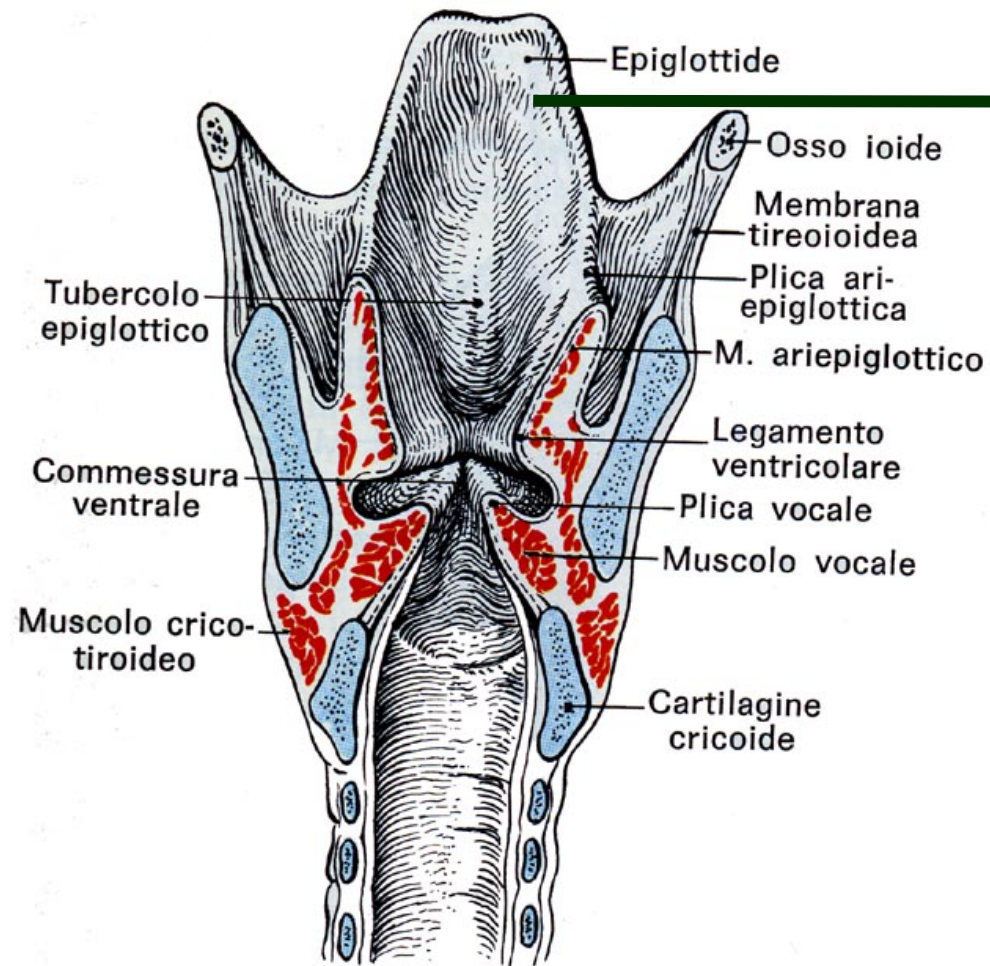


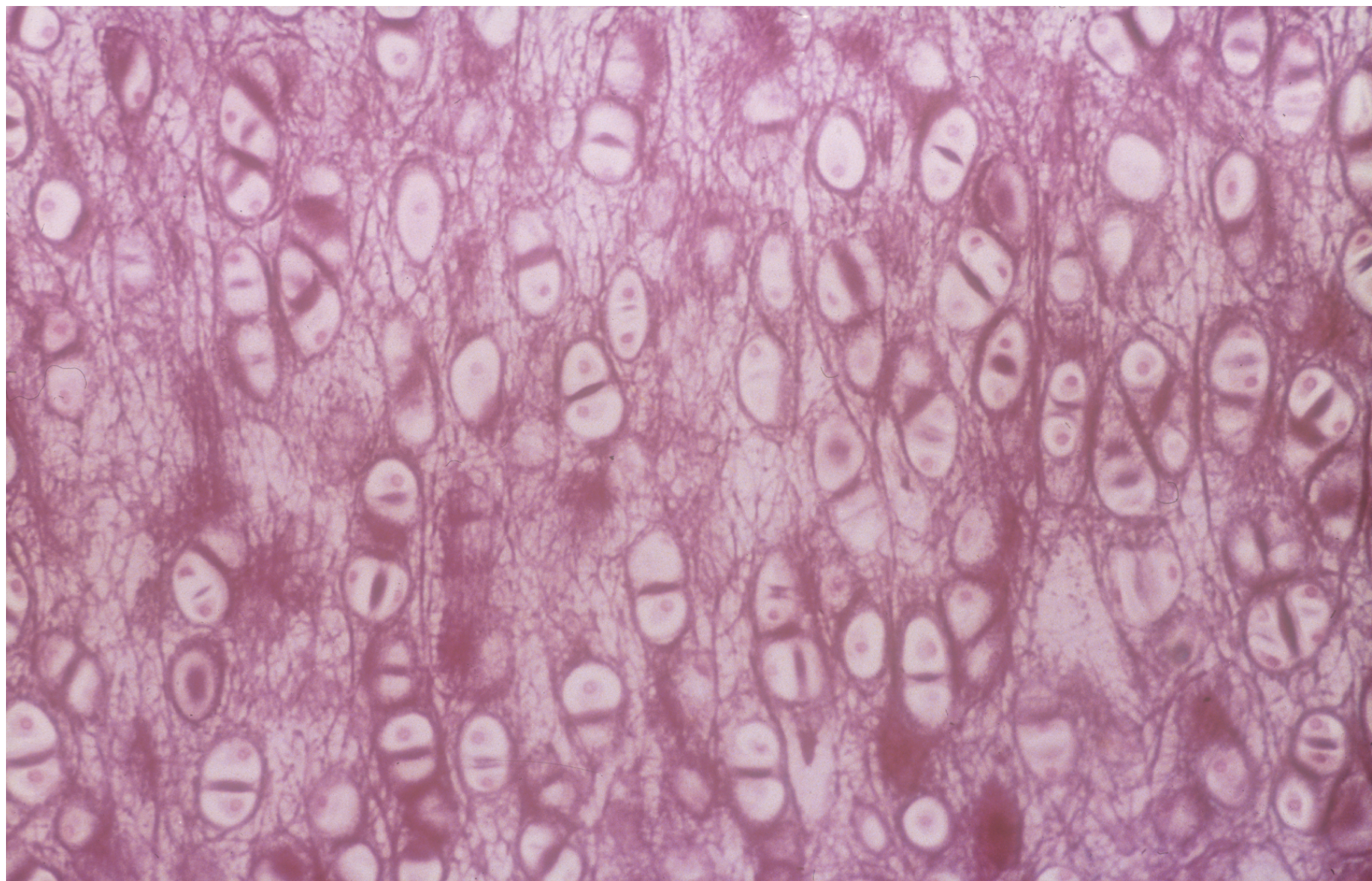
Cartilagine elastica: dove si trova?

- Epiglottide
- Padiglione auricolare
- Parte delle cartilagini della laringe



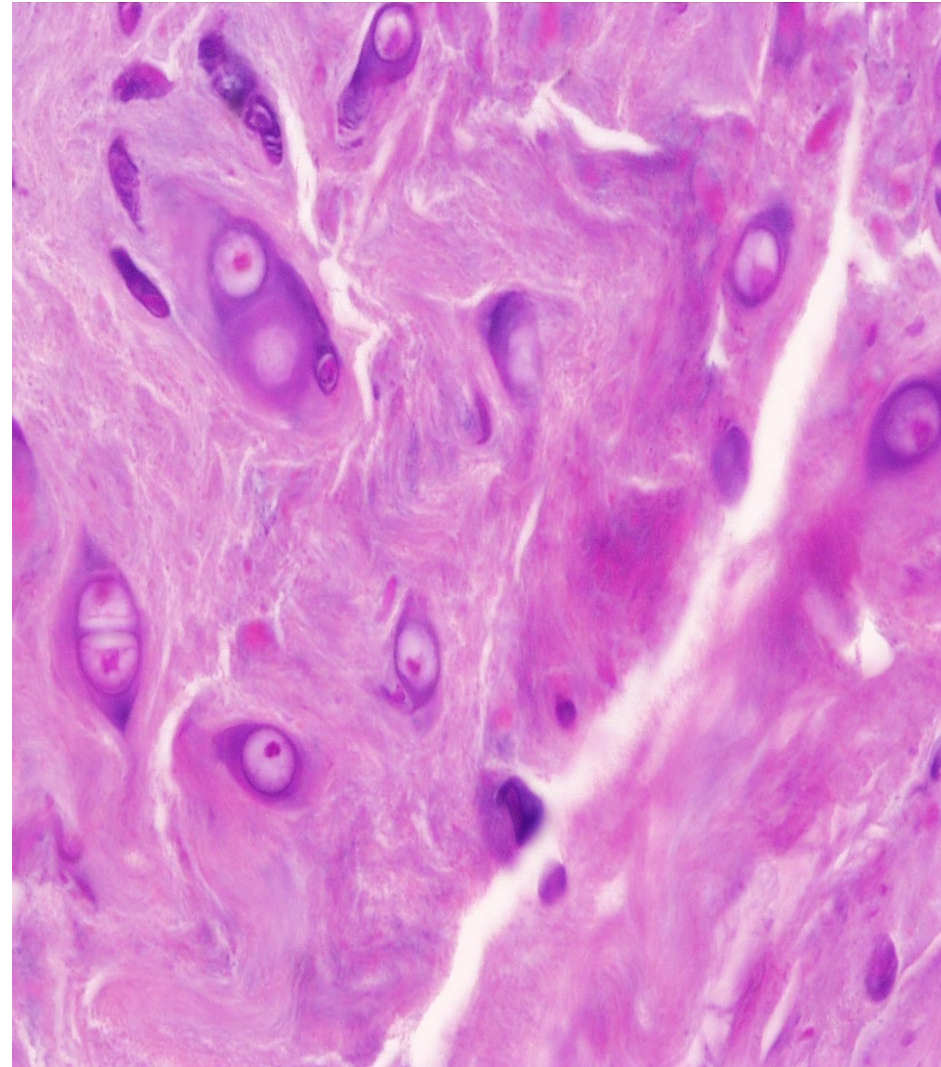
Epiglottide

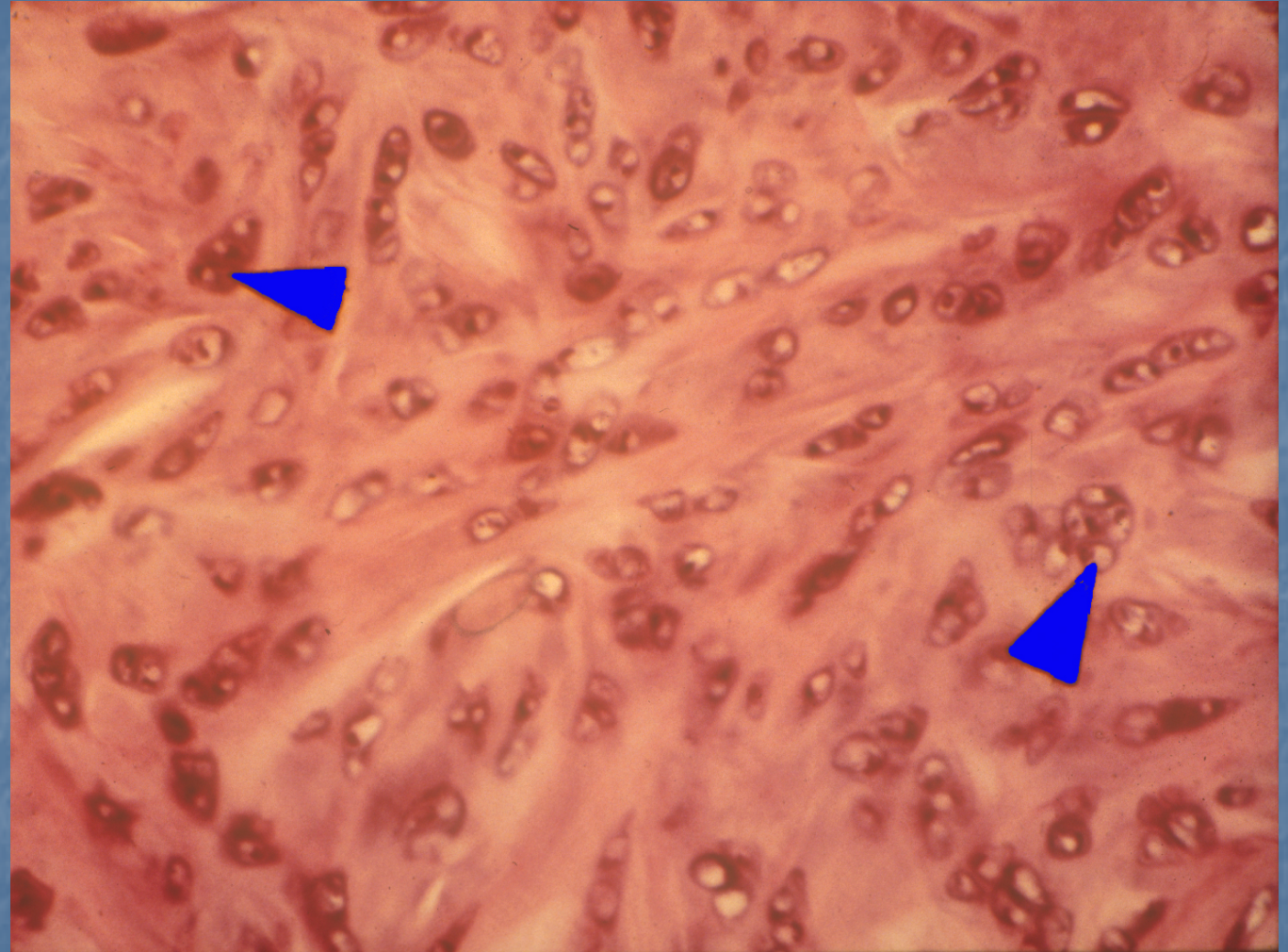
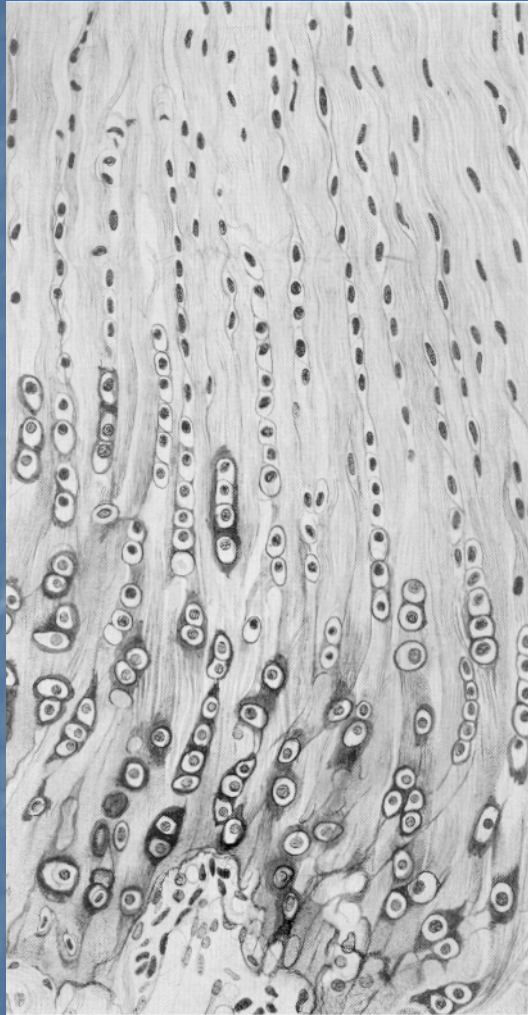




Cartilagine fibrosa

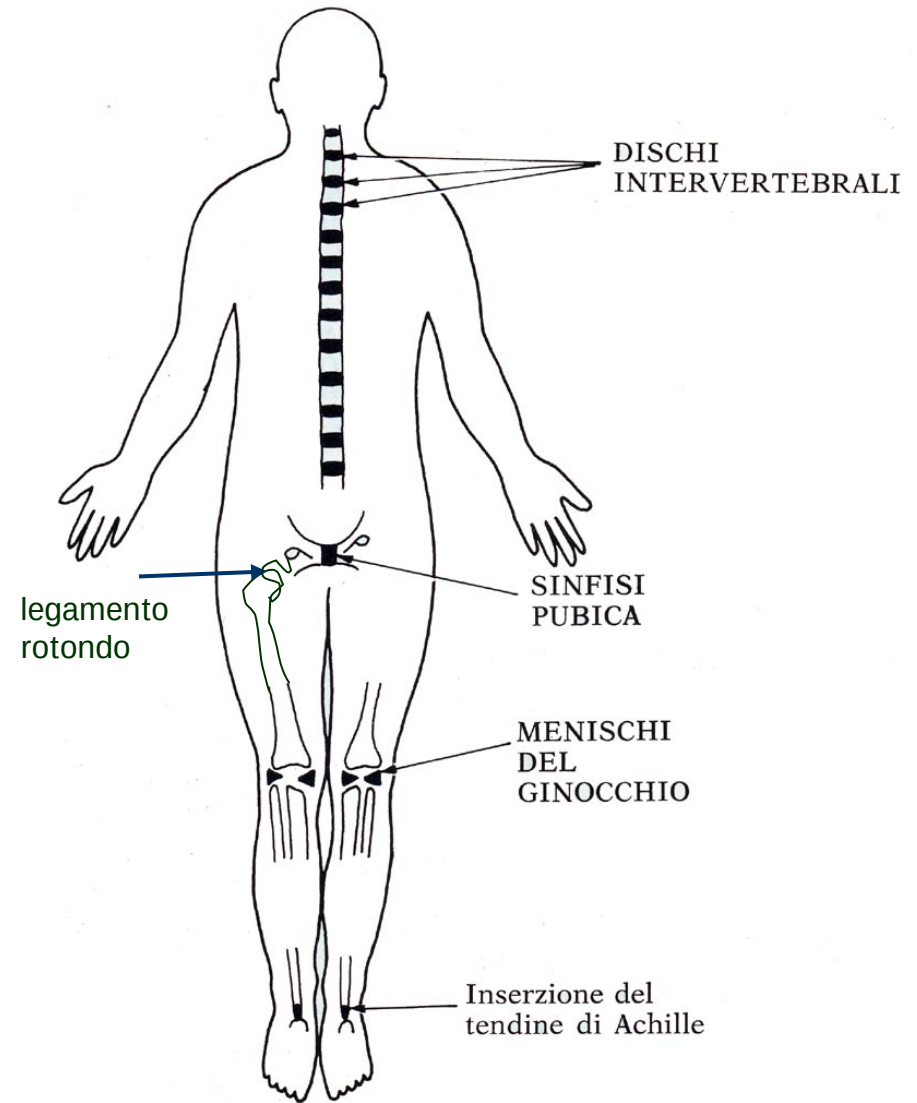
- E' una forma di transizione tra il connettivo denso e la cartilagine ialina
- Formata da condrociti immersi in una sostanza intercellulare in cui prevalgono fibre collagene di tipo I
- Non possiede pericondrio



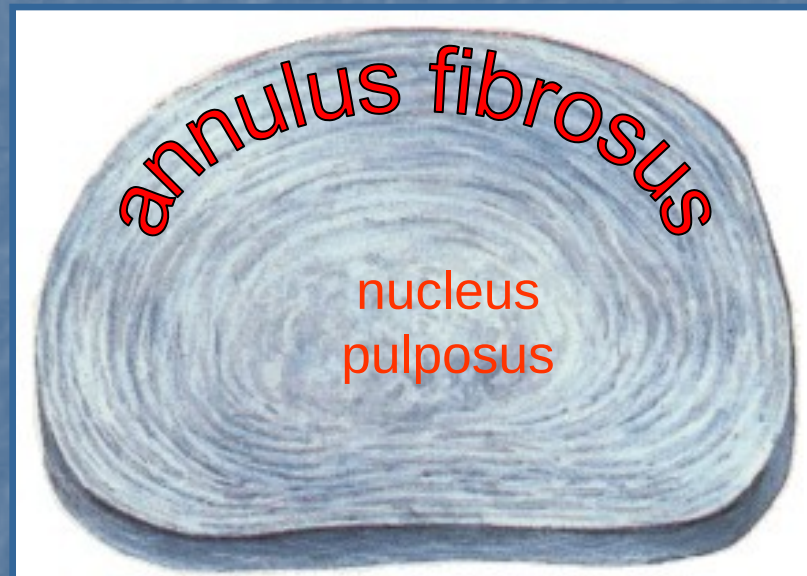
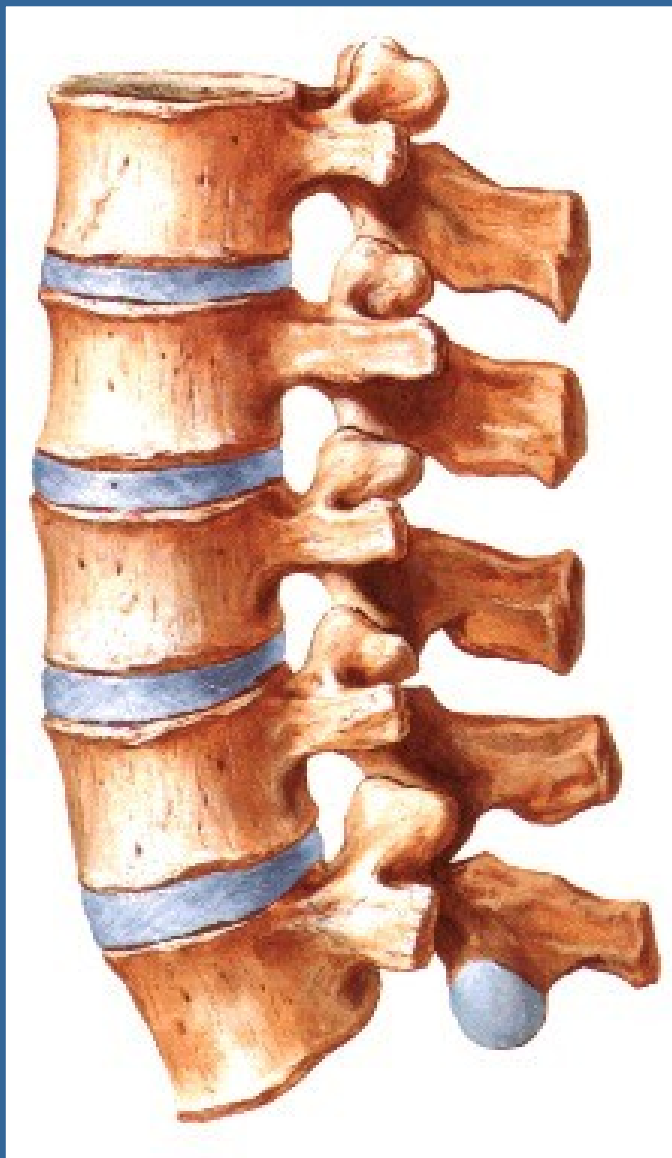


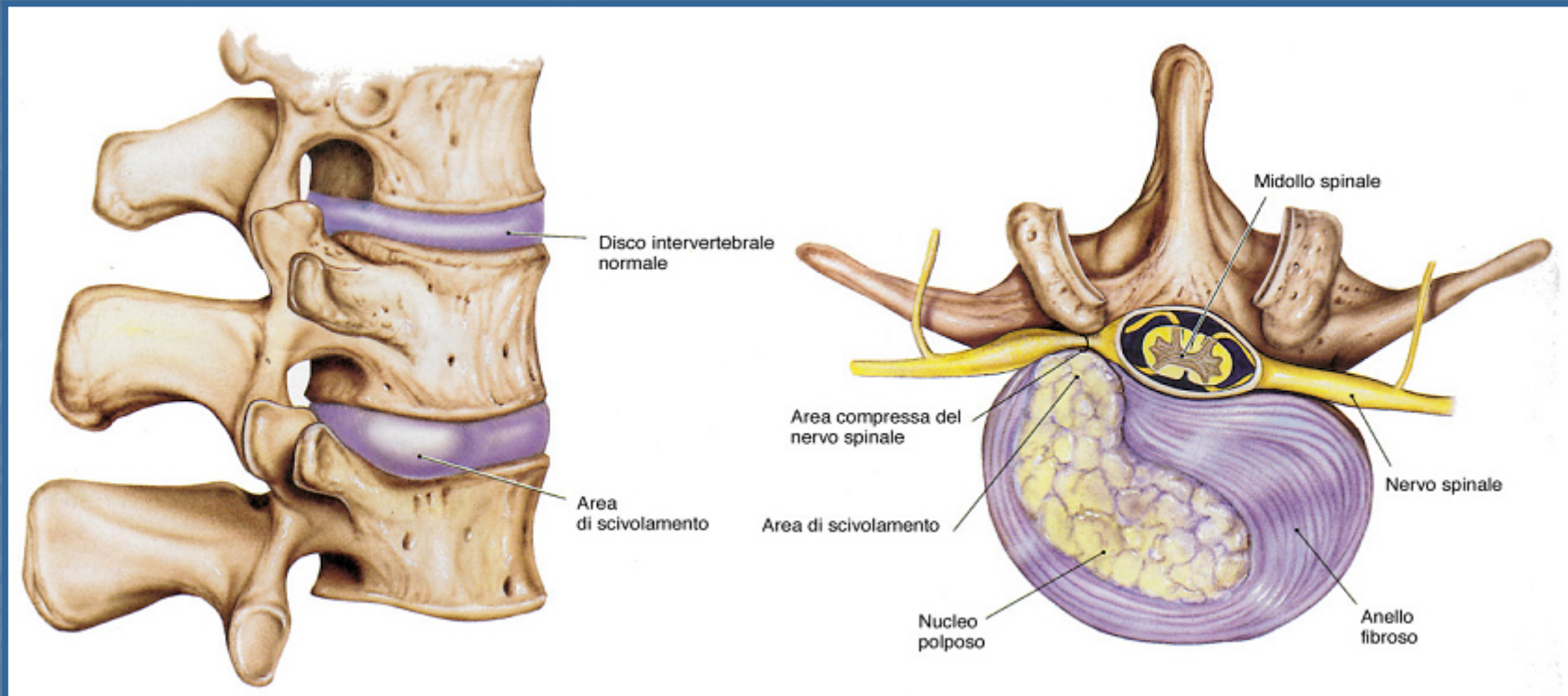
Cartilagine fibrosa: dove si trova?

- Dischi intervertebrali
- Sinfisi
- Legamento rotondo del femore
- Menischi
- Zona d'inserzione dei tendini sull'osso



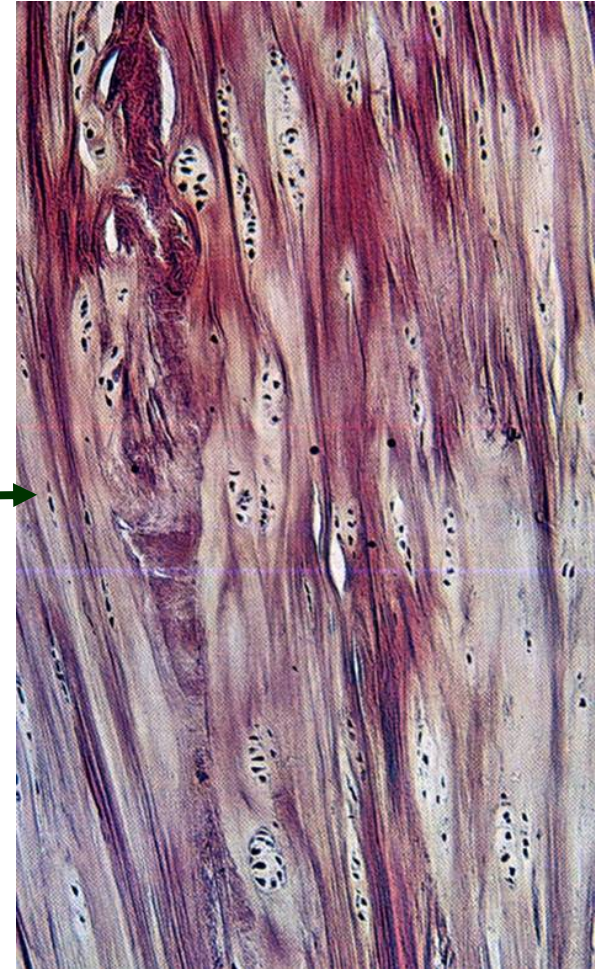
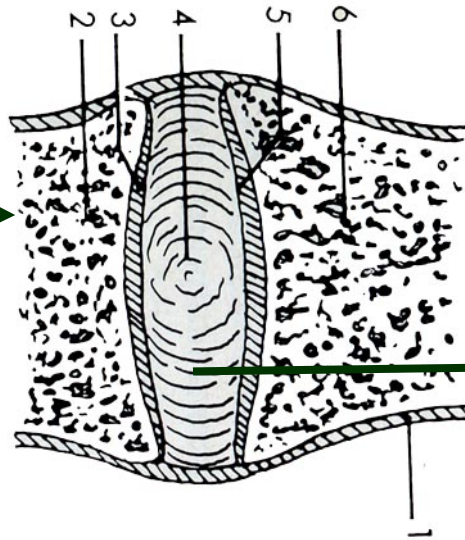
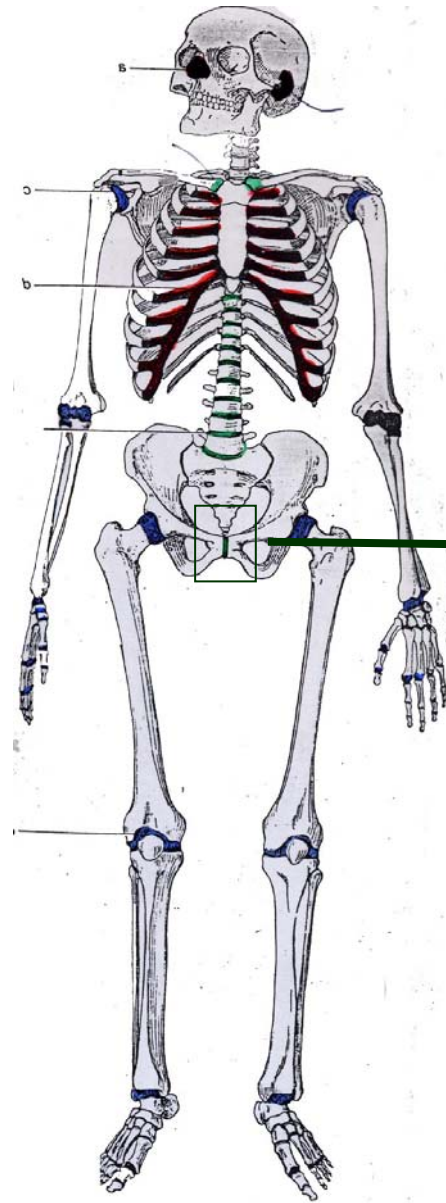
Dischi intervertebrali



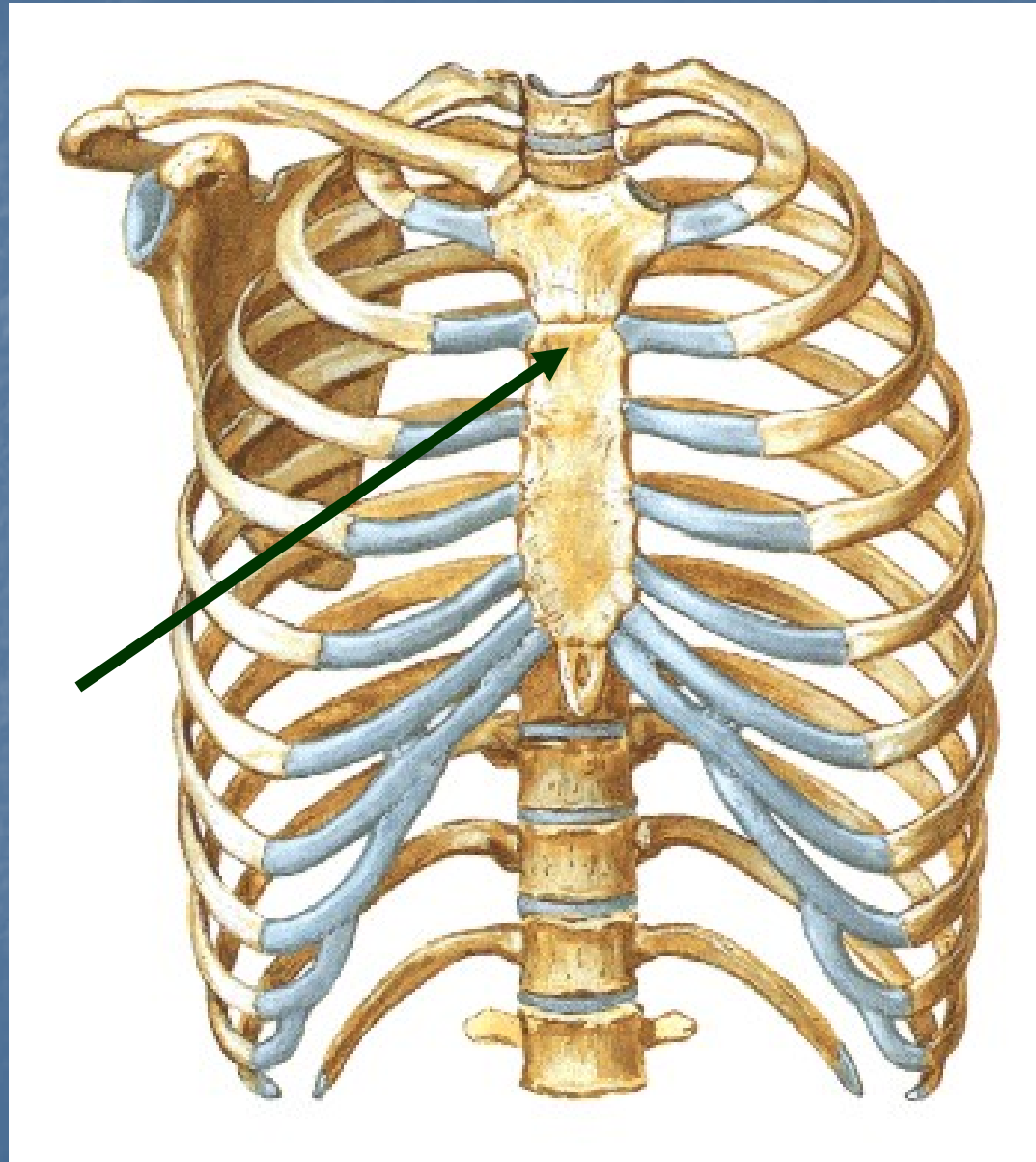


Ernia del disco

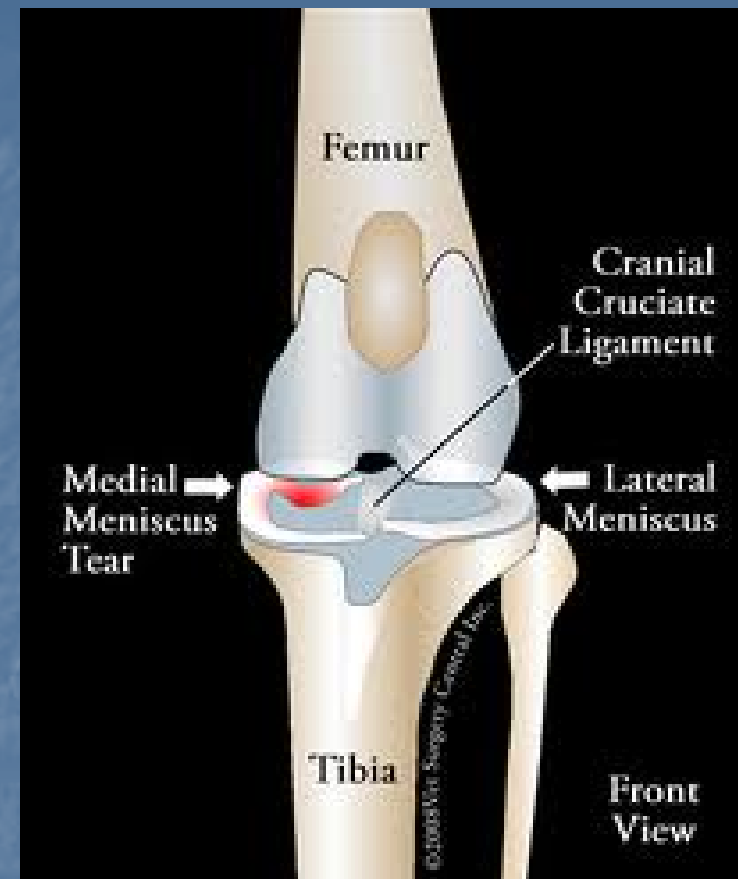
Sinfisi pubica



Sinfisi sternale: articolazione manubrio con il corpo dello sterno



Menischi



Le più comuni lesioni del ginocchio sono quelle a carico dei menischi, due piccole strutture fibrocartilaginee a forma di C poste tra i condili femorali e la tibia. I menischi permettono una migliore distribuzione dei carichi sulla cartilagine articolare, attenuandoli e garantendo al tempo stesso la corretta meccanica del movimento