



Il trattamento delle condropatie degenerative con tessuto adiposo autologo microframmentato

Arcangelo Russo^a (✉), Francesca De Caro, Vincenzo Condello, Marco Collarile, Vincenzo Madonna
Dipartimento di Ortopedia, Chirurgia Articolare artroscopica e protesica e Traumatologia dello Sport,
Humanitas-Castelli, Bergamo, Italia

^aarcangelo.russo@gavazzeni.it, arcangelorusso@yahoo.it

ABSTRACT – TREATMENT OF DEGENERATIVE CARTILAGE LESIONS WITH MICRO-FRAGMENTED AUTOLOGOUS ADIPOSE TISSUE

Osteoarthritis is a widespread pathology, with a prevalence of over 50% of the population, which leads to pain and functional limitation. At the moment, no surgical technique has been shown to be capable of real regeneration of the chondral layer. The new regenerative frontier seems to be represented by the self-ability of the Stromal Vascular Fraction (SVF) to preserve the cellular network, which is essential for cell regeneration. Several micro-fragmented adipose tissue extraction and processing systems have been refined in the past years and recent literature data show the biological effectiveness of this tissue, which plays a key role in restoring joint homeostasis, through the modulation of inflammation and pain. It will be necessary and important to understand whether this injective method can really be considered a “regenerative” option.

© Società Italiana Ortopedici Traumatologi Ospedalieri d'Italia 2019

Introduzione

L'osteoartrosi è una patologia diffusa, con una prevalenza di oltre il 50% della popolazione [1, 2], che porta a dolore e limitazione funzionale. Colpisce tutte le articolazioni, con maggiore incidenza l'articolazione dell'anca e del ginocchio. Il trattamento dell'osteoartrosi iniziale è generalmente conservativo, attraverso l'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei, terapie fisiche e, infine, trova largo impiego la terapia infiltrativa intra-articolare [3]. Nella quasi totalità dei casi, la patologia condrale diffusa del ginocchio deriva da problematiche a carico della funzione meniscale [4], di allineamento articolare [5], di lassità legamentose singole o multiple [6], o dall'insieme di più problematiche. L'approccio chirurgico delle lesioni condrali focali, da quello riparativo (shaving condrale, debridement, microfratture) fino a quello rigenerativo (trapianti osteocondrali, trapianti di condrociti autologhi, di cellule staminali mesenchimali, innesti di scaffolds con e senza cellule), ha mostrato risultati clinici da buoni a ottimi in letteratura [7].

Per quanto riguarda la patologia condrale diffusa, invece, i risultati non sono così soddisfacenti e, allo stato dell'arte, non abbiamo ancora un unico consenso di trattamento. In

caso di patologia condrale diffusa, unica certezza è la necessità di trattamento della causa che sottende l'usura cartilaginea stessa, pena il fallimento certo della specifica terapia cartilaginea.

In caso di paziente di giovane età, mediamente al di sotto dei 50 anni, con patologia condrale diffusa, in assenza di chiari segni di osteoartrosi, l'obiettivo dovrebbe essere quello di riuscire a ottenere un'inversione di tendenza dell'usura cartilaginea e, dunque, cercare di ripristinare tutte le funzioni e i difetti della specifica articolazione [8], aggiungendo a tali gesti chirurgici un trattamento cartilagineo capace di “rigenerare” la quota cartilaginea persa o, quantomeno, arrestare l'usura avvenuta. Diverso, invece, sarà l'obiettivo in quei pazienti in cui la patologia cartilaginea risulta più avanzata o, addirittura, irreversibile (osteoartrosi).

Nel primo caso, possiamo immaginare di utilizzare le moderne terapie della medicina rigenerativa come coadiuvatore di un processo biologico rigenerativo vero e proprio; nel secondo caso limitatamente come modulatore, più o meno temporaneo, della condizione articolare generale.

Purtroppo, in passato abbiamo assistito a fallimenti catastrofici di trattamenti condrali “aggressivi”, che non lasciavano alcuno spazio a ulteriori trattamenti biologici, doven-



do spesso ricorrere alla sostituzione protesica come unica soluzione terapeutica [9, 10].

Imperativo, dunque, il concetto di “primum non nocere”. Abbiamo così assistito a una riduzione dell’aggressività chirurgica in ambito di patologia cartilaginea.

Allo stato attuale la patologia condrale diffusa, così come anche l’osteoartrosi iniziale, viene trattata largamente con tecniche chirurgiche poco invasive, per lo più infiltrative.

Razionale di utilizzo di tessuto adiposo autologo microframmentato (TAAM)

In letteratura si è osservata un’evidente inversione di tendenza nello studio delle cellule staminali mesenchimali, da quelle derivanti dal midollo osseo (*bone marrow mesenchymal stem cells*), verso quelle derivanti da tessuto adiposo (*adipose derived mesenchymal stem cells*). Tale interesse è scaturito dalla dimostrazione in diversi lavori scientifici che le cellule mesenchimali derivanti dal tessuto adiposo presentano le medesime caratteristiche delle cellule estratte dal midollo osseo, con la differenza che nel tessuto adiposo la quantità di tale popolazione cellulare è ben più elevata. Da un lipospirato di 300 cc si possono ottenere da 1×10^7 a 6×10^8 AD-MSCs e, in particolare, nel tessuto adiposo si osserva un minor depauperamento cellulare con l’avanzare dell’età, con cospicua presenza delle stesse anche dopo i 70 anni [11, 12]. Restano le importanti difficoltà tecniche, organizzative, economiche e legislative di estrarre le mesenchimali dal tessuto, di coltivarle in laboratorio, di utilizzarle in un secondo tempo chirurgico. Studi dimostrano che la migliore tecnica di estrazione cellulare dal tessuto adiposo è quella di utilizzare procedure enzimatiche, ma con costi elevati e con una manipolazione non ammessa in Italia dal punto di vista legislativo [13]. Anche la coltivazione cellulare in laboratorio è discussa sotto differenti punti di vista. Primo è la vitalità e la capacità delle cellule espanse di mantenere le proprie caratteristiche “staminali”, senza subire l’inesorabile decadimento dell’invecchiamento cellulare [14]. Tutto questo si scontra sempre con quello che viene consentito dal regolamento italiano (Direttiva 2004/23/CE D. Lgs. 191/2007). Ulteriore importante limite delle cellule staminali mesenchimali sembra essere la diminuita capacità delle stesse cellule di innescare un processo rigenerativo una volta private del proprio “habitat” naturale [15]. La nuova frontiera rigenerativa sembra essere rappresentata dalla capacità intrinseca della nicchia vasculo-stromale (SVF) di mantenere integro il network cellulare, oltre che le cellule stesse. Lo stesso Professor Arnold I. Caplan ha ridefinito l’acronimo MSC, da *Mesenchymal Stem Cells* a *Medicinal Signaling Cells* [16], ovvero cellule capaci, grazie alla preservazione della propria nicchia, di funzionare come regolatori dell’omeostasi dell’ambiente in cui si ritrovano, gestendo le proteine di segnale, regolando i processi proinfiammatori e antinfiammatori alla base di tutti i processi riparativi e rigenerativi.

Dunque, il risvolto clinico di questi studi è stato quello di spostare l’interesse dal numero cellulare alla qualità delle cellule da utilizzare e, ancora di più, dalle singole cellule ai tessuti.

Diversi sistemi di estrazione e processazione del tessuto adiposo autologo microframmentato sono stati perfezionati negli ultimi anni, quasi tutti derivanti dalla tecnica Coleman [17], messa a punto per il lipofilling in chirurgia plastica. Un’importante evoluzione è il sistema Lipogems®, che permette attraverso un circuito chiuso, in un unico tempo chirurgico, senza l’utilizzo di enzimi o ulteriori soluzioni litiche o centrifughe, l’ottenimento in pochi minuti di un tessuto adiposo con elevate capacità biologiche [18]. Gli studi biologici effettuati su Lipogems hanno dimostrato la capacità delle cellule presenti nel tessuto di differenziarsi in cellule osteocitarie, vascolari, condrocitarie [19]. Importanti studi effettuati da Bruno Péault dimostrano come nel tessuto Lipogems sia altamente presente, intatta e attivata, la nicchia perivascolare. Tra le cellule presenti in tale nicchia, i Periciti rappresentano i precursori delle staminali mesenchimali che, grazie all’integrità del proprio network, possono interagire con il tessuto ospite modulando la risposta infiammatoria del danno tissutale verso una risposta a maggior potere riparativo/rigenerativo [20]. La procedura di processazione di tale tessuto adiposo è conforme con il sistema regolatorio italiano e ha ricevuto l’approvazione dal Centro Nazionale dei Trapianti.

Materiali e metodi

Il sistema di prelievo e preparazione del tessuto adiposo dispone dell’utilizzo di un kit dedicato (Fig. 1). Gli step chirurgici prevedono una prima fase di infiltrazione con circa 250 cc di soluzione di Klein (adrenalina 0,5 mg, mepivacaina cloridrato 20 mg) del tessuto adiposo sottocutaneo da prelevare. Trascorsi almeno 12 minuti dal termine dell’infiltrazione, si procede al prelievo del tessuto con apposite cannule a punta smussa. Circa 60 cc di tessuto adiposo vengono prelevati dal paziente per singola articolazione da infiltrare. Il tessuto prelevato viene dunque processato nell’apposito device, che può essere di due differenti dimensioni (60 e 250 cc), collegato a una sacca di soluzione fisiologica di circa 5 L (0,9% di NaCl), utilizzata per il lavaggio del tessuto. Già durante l’immissione nel device si ottiene una prima riduzione delle dimensioni del tessuto adiposo prelevato, attraverso un filtro di entrata. Si prosegue poi con la frammentazione meccanica dello stesso attraverso lo “shakeraggio” del tessuto immerso in soluzione. Si ottiene così una riduzione ulteriore dei cluster, una frammentazione del tessuto, un lavaggio del tessuto dagli oli e dalla componente ematica. Tale processo viene ripetuto manualmente per circa 3 volte, 3 minuti per volta e, comunque, fino a una chiarificazione della soluzione che contiene il tessuto adiposo. Questo processo sembrerebbe avere un ruolo cruciale nell’attivazione biologica del



Fig. 1 - Kit dedicato (Lipogems) per il prelievo e preparazione del tessuto adiposo



tessuto grazie allo stress meccanico, che agisce fisiologicamente come un vero e proprio trauma tissutale. Come ultimo passaggio viene dunque effettuata l'estrazione del tessuto dal sistema, eseguendo un ulteriore filtraggio e riduzione dei cluster adiposi attraverso il filtro di uscita. Una volta lasciato stratificare/separare dalla componente liquida per circa 5 minuti, si ottiene il TAAM pronto per essere utilizzato. La fase finale di stratificazione senza l'utilizzo di centrifuga permette la separazione dalla componente acquosa con una riduzione in volume di circa il 30% del tessuto estratto, senza rischiare una dannosa lipolisi.

L'infiltrazione articolare viene eseguita come di routine, con un ago rosa (18 G). Generalmente si infiltrano per un ginocchio dagli 8 ai 12 cc di TAAM, anche se la pratica clinica sta portando a ridurre mediamente il quantitativo di tessuto infiltrato a circa 7 cc. Il portale utilizzato per l'infiltrazione nella nostra pratica clinica è sempre il portale medio-patellare laterale, senza ausilio di visione ecografica [21].

Questa procedura può essere effettuata sia isolata, in completa anestesia locale, sia associata ad altre procedure chirurgiche che richiedono ulteriori anestesie del caso.

Generalmente la riabilitazione non prevede uno specifico protocollo quando utilizzata da sola. In caso di chirurgia associata, sarà il gesto chirurgico principale a determinare il percorso riabilitativo. L'utilizzo di fascia elasto-compressiva in regione di prelievo viene comunque sempre consigliata per un periodo di 15 giorni. L'ecchimosi in tale regione può essere più o meno evidente e considerata come evento collaterale più che avverso. La risoluzione è quasi sempre veloce, in circa tre settimane. Nei casi più ostinati si è comunque risolto nell'arco di 6 mesi, senza mai dover ricorrere a un drenaggio chirurgico.

Nel caso della sola infiltrazione al ginocchio, viene comunque sempre consigliato un carico a tolleranza con utilizzo dei bastoni canadesi nei primissimi giorni.

Una ripresa delle normali attività quotidiane avviene generalmente nell'arco di 15 giorni.

Risultati

Diversi studi clinici riportano i risultati a breve e medio termine dell'infiltrazione di TAAM secondo tecnica Lipogems®, nel trattamento delle condropatie diffuse del ginocchio, sia in associazione ad altri trattamenti chirurgici che mediante la sola infiltrazione intra-articolare. La procedura chirurgica associata più spesso eseguita è l'artroscopia.

Russo e collaboratori riportano i risultati a breve e medio termine di questa procedura rivalutando a 1 anno [22] e a 3 anni [23] trenta pazienti affetti da osteoartrosi iniziale/moderata, escludendo pazienti con osteoartrosi severa, malattie oncologiche in atto, BMI > 40, un malallineamento > 10°, un pregresso trauma nei sei mesi precedenti all'insorgenza dei sintomi e almeno un anno da un precedente intervento chirurgico. In questo caso, la procedura è associata nell'80% dei casi ad altra procedura (ricostruzione legamentosa, meniscectomia, osteotomia) e solo nel 20% a un'artroscopia diagnostica. Gli autori riportano un miglioramento di tutti gli score clinici (IKDC, Tegner, VAS e KOOS) a uno e tre anni di follow-up, con un miglioramento statisticamente significativo dei pazienti con lesioni multiple, in uno o più compartimenti.

Schiavone Panni e colleghi [24] valutano retrospettivamente, a un follow-up medio di 15,3 mesi, 52 pazienti affetti da osteoartrosi iniziale/moderata trattati con debridement artroscopico e/o meniscectomia e infiltrazione con TAAM, attraverso gli score clinic IKS e VAS. Inaspettatamente, un miglioramento statisticamente significativo è stato trovato nei pazienti che presentavano una VAS > 8 nel preoperatorio. Anche in questo caso, gli autori non riportano complicanze e



fallimenti della procedura, con 96,2% dei pazienti soddisfatti all'ultimo follow-up.

Trentacinque pazienti sottoposti a debridement artroscopico/meniscectomia e infiltrazione con TAAM sono stati valutati retrospettivamente da Cattaneo e collaboratori [25]. Anche in questo caso, i pazienti inclusi nello studio presentavano un'osteoartrosi iniziale/moderata (grado II-III Kellgren-Lawrence, K-L) con criteri di esclusione sovrapponibili allo studio di Russo e colleghi. Nella valutazione dei risultati sono stati analizzati separatamente i pazienti trattati con il solo debridement dai pazienti sottoposti anche a meniscectomia: i pazienti con associata meniscectomia presentavano risultati meno stabili all'ultimo follow-up a 12 mesi (aumento non significativo degli score clinici, WOMAC e KOOS all'ultimo follow-up) al contrario del gruppo del solo shaving/debridement, che presentava un aumento stabile di tutti gli score clinici fino all'ultimo follow-up. Anche in questo caso, gli autori riportano la semplicità, efficacia e riproducibilità della tecnica, in assenza di complicanze o fallimenti.

Due case report sono stati descritti da Striano e colleghi [26] e da Franceschini et al. [27]. Striano riporta i risultati di una singola infiltrazione intra-articolare e peri/intrameniscale eco-guidata in un paziente affetto da meniscopatia mediale, sottoposto ad artroscopia 5 mesi prima della procedura, con persistenza della sintomatologia dolorosa non responsiva a terapia farmacologica (FANS), infiltrativa (acido ialuronico e cortisone) e fisioterapia. A un anno di follow-up il paziente riporta un miglioramento statisticamente significativo degli score clinici (KOOS e VAS) e alla risonanza magnetica un miglior segnale e un aumentato spessore della cartilagine del condilo femorale, oltre a un aumento dell'emirima articolare.

Franceschini riporta i risultati di una singola infiltrazione intra-articolare in un paziente sportivo, precedentemente sottoposto a ricostruzione del legamento crociato anteriore (LCA) e microfratture di una lesione condrale del condilo femorale e della rotula (di verosimile patogenesi post-traumatica). Il paziente presentava persistenza di dolore anteriore del ginocchio a 8 mesi dal pregresso intervento chirurgico, con risonanza magnetica positiva per persistenza delle due lesioni condrali. Il paziente viene quindi sottoposto a intervento chirurgico di artroscopia per debridement delle lesioni condrali e infiltrazione con PRP a dieci mesi dal precedente intervento chirurgico. A tre mesi dal secondo intervento, per la persistenza del dolore, il paziente viene sottoposto a infiltrazione con TAAM. Il paziente è stato successivamente seguito a 6 settimane, 3, 12, 30 mesi clinicamente e con RMN a 12 mesi dalla procedura, ottenendo il miglioramento degli score clinici OKS e risoluzione della sintomatologia a sei settimane, valori mantenuti stabili fino all'ultimo follow-up a 30 mesi con ripresa dell'attività sportiva senza restrizioni.

Alcuni autori hanno descritto la capacità del TAAM di migliorare l'outcome di alcune tecniche chirurgiche note, come le microfratture e la tecnica AMIC®.

Nel primo caso, Bisicchia e collaboratori [28], riportano i risultati di due gruppi omogenei per età, sesso, patologie di base, BMI, grado, sede e dimensione delle lesioni, score preoperatori, utilizzo di FANS, procedure associate, trattati con microfratture isolate (gruppo controllo) e microfratture più infiltrazione con Lipogems (gruppo di studio), con un follow-up di 12 mesi. Anche in questo caso non sono riportati eventi avversi e a 12 mesi i pazienti del gruppo di studio hanno raggiunto valori statisticamente significativi del WOMAC score superiori al gruppo controllo.

Sciarretta [29] riporta i risultati di 18 pazienti trattati con la tecnica LIPO-AMIC, AMIC modificata dall'aggiunta appunto sulla membrana di TAAM. Sono stati trattati pazienti con lesioni cartilaginee sintomatiche di III-IV grado secondo la classificazione ICRS, con una dimensione del difetto da trattare superiore a 1 cm² e difetti localizzati a livello dei condili femorali, mediale e laterale, della superficie della rotula o della troclea femorale in pazienti di età compresa tra i 30 e i 60 anni. I pazienti sono stati rivalutati ogni quindici giorni per i primi quattro mesi, quindi a 6 mesi, 12 mesi e 24 mesi, utilizzando lo score IKDC, il Lysholm Knee Score, il KOOS e la scala VAS per la valutazione del dolore, e con risonanza magnetica del ginocchio operato ai vari controlli. I risultati sono promettenti con un aumento significativo degli score all'ultimo follow-up e quasi completa risoluzione della sintomatologia dolorosa. La valutazione delle immagini di RM ha mostrato progressivamente nei controlli di follow-up la neoformazione della lamina subcondrale e una riduzione significativa dell'area del difetto condrale, con riempimento completo del difetto nella maggioranza dei casi, in assenza di segni di ipertrofia.

Tutti questi studi presentano il grosso bias di procedure chirurgiche associate, in alcuni casi anche piuttosto invasive come le osteotomie. Malanga e Hudetz descrivono, invece, i risultati di un trattamento infiltrativo puro, in assenza di alcuna procedura associata.

Malanga [30] tratta 17 pazienti, 26 ginocchia, età media 68,27 anni, con una singola infiltrazione percutanea di TAAM. I pazienti presentavano un grado di osteoartrosi del ginocchio III-IV di K-L, con dolore refrattario a qualunque trattamento farmacologico, infiltrativo, fisico-strumentale. I pazienti erano già in lista per un intervento chirurgico di protesi totale del ginocchio e hanno accettato di sottoporsi a singola infiltrazione percutanea di Lipogems. I pazienti sono stati poi valutati a 6 settimane, 6 mesi e un anno attraverso la compilazione dei questionari NPRS, KSS e LEAS. Gli autori non riportano eventi avversi, solo complicanze minori tipo tumefazione del ginocchio regredita autonomamente 48-72 ore dopo la procedura e aumento statisticamente significativo degli score fino all'ultimo follow-up.



Hudetz e colleghi [31] pubblicano nel 2017 i risultati ottenuti con singola infiltrazione di TAAM in 17 pazienti (32 ginocchia) già in lista per protesi al ginocchio. In questo lavoro, in particolare, è stata valutata la variazione di sintesi di proteoglicani attraverso RM con tecnica dGEMRIC e immunoglobulina G (IgG) glicani effettuate a tempo zero e successivamente a 3, 6 e 12 mesi. I risultati dimostrano un aumento del contenuto cartilagineo di glicosamminoglicani (GAG), che correla con la scala VAS e il miglioramento clinico. Lo stesso Hudetz e collaboratori [32] pubblicano recentemente i risultati clinici a breve termine di singola infiltrazione di TAAM in 20 pazienti (20 ginocchia) affetti da osteoartrosi moderata/severa (grado III-IV di K-L). Anche in questo caso, i pazienti sono già candidati a intervento chirurgico di protesi totale del ginocchio. I risultati sono davvero importanti anche in questo studio. Dei venti pazienti, a 12 mesi di follow-up, solo 3 sono andati incontro a intervento chirurgico di protesi totale di ginocchio, gli altri, l'85% dei pazienti, hanno riportato un miglioramento degli score clinici KOOS e WOMAC (circa il 50% del valore iniziale).

Discussione

Dall'analisi dei dati di letteratura considerati in questo lavoro è abbastanza evidente l'efficacia biologica del tessuto adiposo microframmentato nel giocare un ruolo fondamentale nel ripristino di una buona omeostasi articolare. Il maggior bias presentato in letteratura è legato alla chirurgia associata, anche se a volte di minima (debridement). In tali lavori, i buoni risultati clinici potrebbero non essere strettamente legati all'iniezione di TAAM. Un ruolo positivo potrebbe essere comunque attribuito al tessuto auto-trapiantato, considerando che in letteratura i dati riportati per le procedure chirurgiche in presenza di lesioni cartilaginee, in particolare se diffuse e su base degenerativa, sono quasi sempre inferiori e non mantenuti nel tempo. Russo et al. [23] sottolineano questo possibile ruolo del tessuto adiposo, dimostrando il mantenimento dei buoni risultati ottenuti anche a un follow-up più lungo. Lo stesso viene riportato da Bisicchia e collaboratori [28], con risultati superiori, statisticamente significativi, nei pazienti in cui è stato utilizzato il tessuto adiposo come coadiuvante il trattamento di stimolazione midollare tramite microfratture. In questo caso, il tessuto adiposo potrebbe svolgere un ruolo di modulatore e potenziatore della risposta autologa allo stimolo delle microfratture, portando alla formazione di un rigenerato con caratteristiche più simili alla cartilagine ialina.

Sicuramente presente è il ruolo di modulazione della risposta infiammatoria, considerando una costante risposta dei pazienti, in tutti gli studi riportati, in termini di scala VAS. Schiavone Panni e colleghi [24] riportano un miglioramento statisticamente significativo nei pazienti che presentavano una VAS > 8 nel preoperatorio. Anche nella nostra espe-

rienza i risultati migliori si ottengono nei pazienti che presentano maggiore sintomatologia iniziale, che non per forza coincide con un maggior grado di degenerazione articolare ma che sicuramente accompagna uno stato infiammatorio più pronunciato. In uno studio in fase di pubblicazione di Russo et al. su 30 pazienti con degenerazione articolare del ginocchio (K-L da II a IV), ai quali è stata effettuata la sola infiltrazione di TAAM, mono- o bilaterale, si evidenzia una risposta superiore nei pazienti più sintomatici alla baseline rispetto a quelli meno sintomatici, mentre non esiste alcuna correlazione statisticamente significativa tra il delta di miglioramento e il grado di artrosi.

Il dato certo che emerge da tutti gli utilizzatori di questo trattamento rigenerativo è la sicurezza. Russo e collaboratori [22] concludono ponendo come risultato più significativo del loro primo studio (TAMAK) proprio l'end-point secondario riguardante la sicurezza. Viene infatti sottolineata, oltre alla sicurezza della procedura chirurgica di prelievo, processazione e innesto, anche la sicurezza degli esiti dei pazienti che hanno ricevuto TAAM. Nessun paziente, infatti, ha peggiorato la propria condizione rispetto allo stato iniziale. Allo stesso modo, tutti gli altri autori confermano il dato della sicurezza. Non sono stati riportati eventi avversi maggiori, se non quelli tipici di una liposuzione di minima. Solo in rari casi, in sede di prelievo si è verificata la formazione di un vero ematoma che, nella nostra esperienza clinica, si è sempre risolto con trattamenti conservativi. Nella maggior parte dei casi, in particolare in caso di sola terapia infiltrativa, si è registrata la quasi costante sensazione da parte dei pazienti di tumefazione. Tale sensazione viene ridotta se associata un'artrocentesi al momento dell'infiltrazione. Con la riduzione dei volumi di tessuto iniettato, da 12 cc a circa 7 cc, abbiamo ulteriormente registrato una minor sensazione di tensione. Anche in questo caso la condizione di disagio tende a svanire dopo i primissimi giorni [30].

Infine, va sottolineata la semplicità di utilizzo, i costi relativi e la possibilità di effettuare la procedura in un unico tempo chirurgico. Un recentissimo studio clinico pubblicato da Yokota e colleghi [33] mette in correlazione i risultati clinici ottenuti dall'infiltrazione di AD-MSCs espanse e SVF non coltivata, in pazienti con osteoartrosi al ginocchio. Entrambi i gruppi presentano un miglioramento secondo i criteri OMERACT-OARSI [34], con minimo vantaggio delle cellule coltivate rispetto alla SVF (AD-MSCs, 61%; SVF, 55%; $p = 0,25$), con più veloce risoluzione dei sintomi nel primo gruppo. Tale minimo vantaggio non sembra essere tale da giustificare un utilizzo di tecnologie molto più costose e complesse sia da un punto di vista pratico-clinico che regolatorio.

Conclusioni

I risultati incoraggianti degli studi clinici fino ad oggi pubblicati mostrano la capacità del tessuto adiposo autologo mi-



croframmentato di ripristinare l'omeostasi articolare, migliorando la condizione clinica dei pazienti. L'utilizzo di TAAM come singola infiltrazione, a livello ambulatoriale, è sempre più diffuso nella pratica clinica ortopedica, non solo in Italia. Sarà necessario e importante capire se questa metodica infiltrativa può essere considerata una vera opzione "rigenerativa", per quali pazienti e per quale tipologia di condropatia. Studi con follow-up più lunghi ci permetteranno di stabilire se i risultati ottenuti sono mantenuti nel tempo, trattandosi quindi di una soluzione definitiva, oppure limitata nel tempo ed eventualmente ripetibile con lo stesso successo. Allo stato dell'arte il suo utilizzo sembra essere una valida alternativa terapeutica in caso di degenerazione artrosica, in pazienti relativamente giovani, con grado di artrosi moderata (II–III grado di K-L) o anche avanzata (IV grado di K-L) che, per qualsivoglia ragione, non possono ricevere una protesi articolare.

CONFLITTO DI INTERESSE Gli autori Arcangelo Russo, Francesca De Caro, Vincenzo Condello, Marco Collarile e Vincenzo Madonna dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

CONSENSO INFORMATO E CONFORMITÀ AGLI STANDARD ETICI Tutte le procedure descritte nello studio e che hanno coinvolto esseri umani sono state attuate in conformità alle norme etiche stabilite dalla dichiarazione di Helsinki del 1975 e successive modifiche. Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti inclusi nello studio.

HUMAN AND ANIMAL RIGHTS L'articolo non contiene alcuno studio eseguito su esseri umani e su animali da parte degli autori.

Bibliografia

- Symmons D, Mathers C, Pflieger B (2000) Global burden of osteoarthritis in the year 2000. WHO, Geneva. http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_osteoarthritis.pdf. Accessed 25 February 2014
- Dominick KL, Ahern FM, Gold CH, Heller DA (2004) Health related quality of life among older adults with arthritis. *Health Qual Life Outcomes* 2:5
- Piccirilli E, Oliva F, Murè MA et al (2016) Viscosupplementation with intra-articular hyaluronic acid for hip disorders. A systematic review and meta-analysis. *Muscles Ligaments Tendons J* 6(3):293–299
- Faucett SC, Geisler BP, Chahla J et al (2019) Meniscus root repair vs meniscectomy or nonoperative management to prevent knee osteoarthritis after medial meniscus root tears: clinical and economic effectiveness. *Am J Sports Med* 47(3):762–769
- Tanamas S, Hanna FS, Cicuttini FM et al (2009) Does knee malalignment increase the risk of development and progression of knee osteoarthritis? A systematic review. *Arthritis Rheum* 61(4):459–467
- Nakagawa K, Maeda M (2017) Associations of knee muscle force, bone malalignment, and knee-joint laxity with osteoarthritis in elderly people. *J Phys Ther Sci* 29(3):461–464
- Angele P, Niemeyer P, Steinwachs M et al (2016) Chondral and osteochondral operative treatment in early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 24(6):1743–1752
- Harris JD, Hussey K, Wilson H et al (2015) Biological knee reconstruction for combined malalignment, meniscal deficiency, and articular cartilage disease. *Arthroscopy* 31(2):275–282
- Andriolo L, Merli G, Filardo G et al (2017) Failure of autologous chondrocyte implantation. *Sports Med Arthrosc Rev* 25(1):10–18
- Devitt BM, Bell SW, Webster KE et al (2017) Surgical treatments of cartilage defects of the knee: systematic review of randomised controlled trials. *Knee* 24(3):508–517
- Bacakova L, Zarubova J, Travnickova M et al (2018) Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells—a review. *Biotechnol Adv* 36(4):1111–1126
- Dufrane D (2017) Impact of age on human adipose stem cells for bone tissue engineering. *Cell Transplant* 26(9):1496–1504
- Palumbo P, Lombardi F, Siragusa G et al (2018) Methods of isolation, characterization and expansion of human adipose-derived stem cells (ASCs): an overview. *Int J Mol Sci* 19(7):E1897
- Truong NC, Bui KH, Van Pham P (2019) Characterization of senescence of human adipose-derived stem cells after long-term expansion. *Adv Exp Med Biol* 1084:109–128
- Maioli M, Rinaldi S, Santaniello S et al (2014) Radioelectric asymmetric conveyed fields and human adipose-derived stem cells obtained with a nonenzymatic method and device: a novel approach to multipotency. *Cell Transplant* 23:1489–1500
- Caplan AI (2017) Mesenchymal stem cells: time to change the name! *Stem Cell Transl Med* 6:1445–1451
- Coleman SR (1998) Structural fat grafting. *Aesthet Surg J* 18(5):386–388
- Bianchi F, Maioli M, Leonardi E et al (2013) A new nonenzymatic method and device to obtain a fat tissue derivative highly enriched in pericyte-like elements by mild mechanical forces from human lipoaspirates. *Cell Transplant* 22:2063–2077
- Bosetti M, Borrone A, Follenzi A et al (2016) Human lipoaspirate as autologous injectable active scaffold for one-step repair of cartilage defects. *Cell Transplant* 25:1043–1056
- Vezzani B, Shaw I, Lesme H et al (2018) Higher pericyte content and secretory activity of microfragmented human adipose tissue compared to enzymatically derived stromal vascular fraction. *Stem Cells Transl Med* 7(12):876–886
- Jackson DW, Evans NA, Thomas BM (2002) Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. *J Bone Jt Surg, Am* 84(9):1522–1527
- Russo A, Condello V, Madonna V et al (2017) Autologous and micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diffuse degenerative knee osteoarthritis. *J Exp Orthop* 4:33
- Russo A, Screpis D, Di Donato DL et al (2018) Autologous micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diffuse degenerative knee osteoarthritis: an update at 3 year follow-up. *J Exp Orthop* 5:52
- Schiavone Panni A, Vasso M, Braile A et al (2019) Preliminary results of autologous adipose-derived stem cells in early knee osteoarthritis: identification of a subpopulation with greater response. *Int Orthop* 43(1):7–13
- Cattaneo G, De Caro A, Napoli F et al (2018) Micro-fragmented adipose tissue injection associated with arthroscopic procedures in patients with symptomatic knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 19(1):176
- Striano RD, Chen H, Bilbool N et al (2015) Meniscal disease treated with autologous micro-fragmented adipose tissue under continuous ultrasound guidance. *CellR4* 3(5):e1690
- Franceschini M, Castellaneta C, Mineo G (2016) Injection of autologous micro-fragmented adipose tissue for the treatment of post-traumatic degenerative lesion of knee cartilage: a case report. *CellR4* 4(1):e1765



28. Bisicchia S, Bernardi G, Pagnotta SM, Tudisco C (2019) Micro-fragmented stromal-vascular fraction plus microfractures provides better clinical results than microfractures alone in symptomatic focal chondral lesions of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* <https://doi.org/10.1007/s00167-019-05621-0>
29. Sciarretta FV, Ascani C, Fossati C, Campisi S (2017) LIPO-AMIC: technical description and eighteen pilot patients report on AMIC® technique modified by adipose tissue mesenchymal cells augmentation. *GIOT* 43:156–162
30. Malanga GA, Bemanian S (2019) Microfragmented adipose injections in the treatment of knee osteoarthritis. *J Clin Orthop Trauma* 10:46–48
31. Hudetz D, Borić I, Rod E et al (2017) The effect of intra-articular injection of autologous microfragmented fat tissue on proteoglycan synthesis in patients with knee osteoarthritis. *Genes* 8:270
32. Hudetz D, Borić I, Rod E et al (2019) Early results of intra-articular micro-fragmented lipoaspirate treatment in patients with late stages knee osteoarthritis: a prospective study. *Croat Med J* 60:227–236
33. Yokota N, Hattori M, Ohtsuru T et al (2019) Comparative clinical outcomes after intra-articular injection with adipose-derived cultured stem cells or noncultured stromal vascular fraction for the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med* 47(11):2577–2583
34. Pham T, Van Der Heijde D, Lassere M et al (2003) Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: the OMERACT-OARSI set of responder criteria. *J Rheumatol* 30(7):1648–1654

