

Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia



“Risultati clinici del plasma arricchito di piastrine (PRP) autologo nel trattamento delle tendinopatie degenerative”

Candidato: Olivia Citterio

Relatore: Chiar.mo Prof. Mattia Alessio-Mazzola

Sessione di Laurea Marzo 2021

*Ringrazio il mio relatore, il Prof. Mattia Alessio-Mazzola,
per la preziosa guida nello svolgimento dello studio
e nella stesura di questo elaborato.*

INDICE

1. Introduzione	3
1.1 Il tendine	3
1.1.1 Anatomia	3
1.1.2 Biomeccanica	5
1.1.3 Istologia e Microstruttura	7
1.2 Patologia del tendine	9
1.2.1 Classificazione	10
1.2.2 Tendinopatie Inerzionali	12
1.2.2.1 Tendinopatia Inerzionale Achillea - IAT	12
1.2.2.2 Fascite Plantare	16
1.2.2.3 Epicondilite	19
1.3 Platelet Rich Plasma – PRP	22
1.3.1 Composizione	23
1.3.2 Razionale di utilizzo	25
1.3.3 Applicazione clinica	26
2. Obiettivi dello studio	28
3. Materiali e Metodi	29
4. Risultati	34
4.1 Tendinopatia Inerzionale Achillea - IAT	34
4.2 Fascite Plantare	36
4.3 Epicondilite	38
5. Discussione	40
6. Bibliografia	42

1. Introduzione

1.1 Il tendine

1.1.1 Anatomia

I tendini sono delle formazioni anatomiche che si interpongono tra il muscolo e l'osso per consentire il movimento e il mantenimento della postura.

La maggior parte dei muscoli scheletrici infatti, si inserisce sull'osso tramite uno o più tendini, formando così l'unità muscolo tendinea (UMT).

Con giunzione muscolo-tendinea si identifica il passaggio da muscolo a tendine ed è la zona in cui la tensione generata dalla contrazione muscolare viene trasmessa al tendine; a questo livello è presente un sarcolemma di connessione tra ventre muscolare e tendine, insieme a digitazioni del ventre muscolare che si interdigitano con evaginazioni complementari del tendine.

Con giunzione osteo-tendinea si identifica invece il punto in cui un tendine si inserisce sull'osso; si può verificare un'unione mediata, ovvero la fusione dei fasci tendinei con il periostio o il pericondrio, oppure un'unione immediata, con un attacco diretto sulla sostanza ossea (1).

I tendini hanno un colorito madreperlaceo e all'interno del corpo umano li possiamo trovare di diversa forma, grandezza e lunghezza.

Se assumono una forma simile a un nastro, un cordone, meritano il nome di tendini; quando invece i fasci connettivali si dispongono a formare delle lamine, si parlerà di aponeurosi.

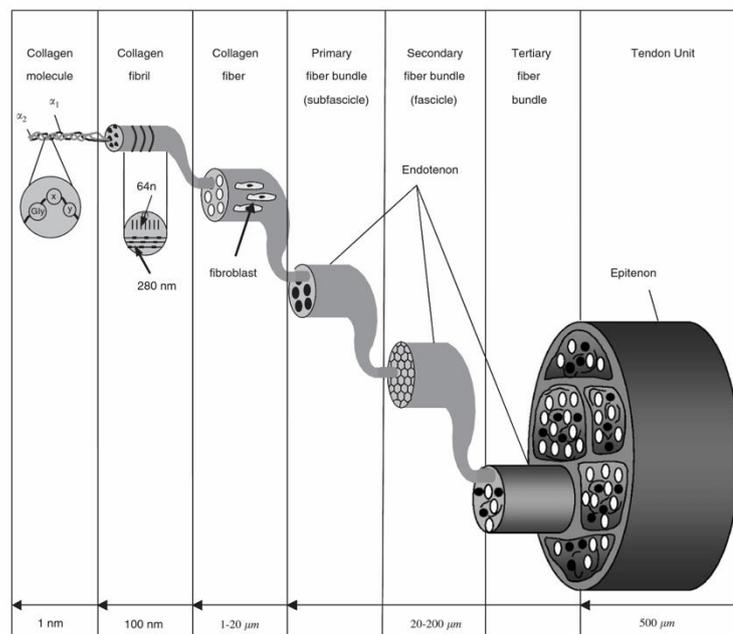
Le fibre collagene si raggruppano in una struttura gerarchica, per formare a partire dalle molecole di collagene fibrille, fibre, fasci primari, fasci secondari, fasci terziari ed infine l'intero tendine (Figura 1) (22).

Tutte queste formazioni si orientano parallelamente all'asse di trazione ed eseguendo una sezione longitudinale di questa struttura, attraverso un microscopio polarizzatore, si può apprezzare il così detto "crimp pattern" (23).

Per agevolare lo scorrimento ed evitare l'attrito generato dal movimento, i tendini sono rivestiti da formazioni di tessuto connettivo lasso, i foglietti peritendinei (paratenonio, epitenonio, endotenonio) e le guaine sierose (contenenti liquido peritendineo, simile al liquido sinoviale).

La vascolarizzazione, che diminuisce con l'età, è garantita sia dalla rete vascolare presente all'interno dei foglietti peritendinei che dai vasi provenienti dal ventre muscolare e dal periostio (6).

Per quanto riguarda l'innervazione, i tendini sono serviti sia dai rami nervosi originati dal ventre muscolare, sia dai rami sensitivi che vanno a distribuirsi alla cute e ai tessuti connettivi profondi (26).



(Figura 1)

(22)

1.1.2 Biomeccanica

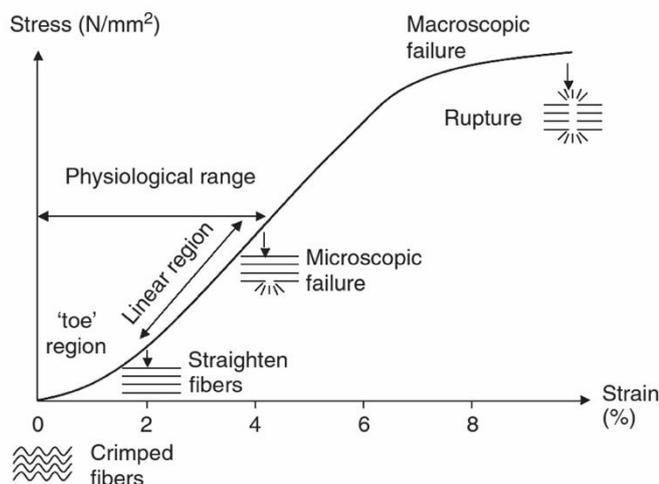
I tendini giocano un ruolo essenziale all'interno dell'apparato muscolo-scheletrico, trasferendo i carichi di tensione dal muscolo all'osso e permettendo così il movimento e la stabilizzazione delle articolazioni (7).

La particolare struttura e composizione dei tendini, conferisce ad essi un comportamento meccanico caratteristico, rappresentato tipicamente dalla curva tensione-deformazione (22).

Questa curva è suddivisa in quattro parti:

- “Toe Region”: è la parte iniziale della curva, ha un decorso non lineare e rappresenta lo stiramento del tendine con carichi fisiologici, quindi circa il 2%; in questa regione inizia a distendersi il così detto “crimp pattern”.
- “Linear Region”: è la seconda parte della curva, ha un decorso lineare associato ad un aumento di pendenza. In questa regione valutiamo la rigidità del tendine e quindi il limite massimo di deformazione, che è del 4%; inoltre, le fibre perdono il così detto “crimp pattern”.
- Stiramento oltre il 4%: in questa parte della curva iniziano a verificarsi delle micro lesioni a carico delle fibre tendinee.
- Stiramento oltre l'8-10%: in questa parte della curva possiamo avere lesioni macroscopiche o rottura del tendine (7).

La curva tensione-deformazione (Figura 2) permette di fare una valutazione: al crescere del carico, aumenta la rigidità del tessuto tendineo, in quanto lo stress deformante oltre il 4% viene applicato su fibre che sono già completamente distese e che quindi oppongono resistenza ad una ulteriore trazione.



(Figura 2)

(22)

La viscoelasticità è una delle proprietà del tendine ed è data dalla presenza di acqua e collagene all'interno del tessuto.

Grazie a questa caratteristica i tendini reagiscono allo stiramento in due modi differenti: a bassa velocità di stiramento sono maggiormente deformabili, sono dunque in grado di assorbire molta energia ma allo stesso tempo sono meno efficaci nel sostenere carichi; ad alta velocità di stiramento i tendini diventano invece più rigidi, meno deformabili, ma riescono a sostenere carichi pesanti in maniera più adeguata (22).

Essendo dei tessuti viventi, i tendini sono “meccano-responsivi”, ovvero hanno una caratteristica plasticità, vanno ad alterare la loro struttura e il loro comportamento biologico in risposta ai diversi tipi di stress a cui sono sottoposti (22).

Sembrerebbe infatti che un allenamento intenso induca dei cambiamenti di natura biochimica all'interno del tendine, favorendo un aumento della deposizione e del turn-over del collagene, diminuendo in contemporanea la maturazione dello stesso (22).

Al contrario, il disuso e l'immobilizzazione di un tendine sono responsabili di fenomeni degenerativi che portano ad una perdita di sostanza del tendine, di rigidità e di resistenza alla trazione (22).

La resistenza alla trazione dei tendini varia in funzione dell'età: i tendini di un giovane sono più elastici (e quindi deformabili) rispetto ai tendini di un adulto, che saranno quindi meno elastici ma più resistenti di quelli di un giovane.

Questa caratteristica viene spiegata dal fatto che la composizione del tendine si modifica col tempo: abbiamo infatti variazioni qualitative e quantitative delle fibre collagene ed elastiche e diminuzione del contenuto idrico. Vi è quindi comparsa di tessuto fibrocartilagineo all'interno del tendine, conseguente al fenomeno di ossificazione fisiologico della senescenza (1).

1.1.2 Istologia e Microstruttura

Il tessuto tendineo è modestamente elastico ma molto resistente alla trazione.

Queste proprietà dipendono dalla sua composizione: abbiamo infatti un tessuto connettivo denso, formato da pochi elementi cellulari ed abbondante matrice extracellulare.

La matrice è composta da circa il 70% di fibre collagene (Figura 4) e in misura minore da elastina, acqua, proteoglicani, glicosamminoglicani e glicoproteine (8).

Il collagene di tipo I è il tipo di collagene prevalente all'interno del tendine; sono comunque presenti anche altri tipi di collagene fibrillare, come il tipo III, V, XI.

Il collagene di tipo III ricopre un importante ruolo nella fibrillogenesi, andando a regolare il calibro delle fibrille del collagene di tipo I (10). Anche il collagene di tipo V, che si trova immerso all'interno delle fibrille di collagene di tipo I, ha un ruolo nella fibrillogenesi fungendo da stampo (11).

Ci sono poi il collagene di tipo XII e XIV, che fungono da connessione molecolare tra il collagene di tipo I e altre componenti della matrice, ricoprendo un importante ruolo durante lo sviluppo del tendine (12).

I proteoglicani sono le proteine non fibrose maggiormente presenti all'interno del tendine e sono costituiti da brevi catene peptidiche a cui si attaccano delle catene laterali polisaccaridiche.

Nel tessuto tendineo il proteoglicano maggiormente espresso è la Decorina, la quale, legandosi alle fibre collagene e interagendo con altre decorine, è in grado di formare dei ponti interfibrillari. Questa struttura potrebbe contribuire alla distribuzione della tensione tra le fibre, ma è ancora una funzione controversa (13).

La Lubricina è un altro proteoglicano presente nel tendine, localizzato soprattutto sulle superfici di compressione e tra i fasci di collagene, avendo la funzione di lubrificante e permettendo lo scorrimento (14).

Versican è un altro proteoglicano presente nella matrice tendinea, che sembrerebbe interagire con le fibre elastiche (15).

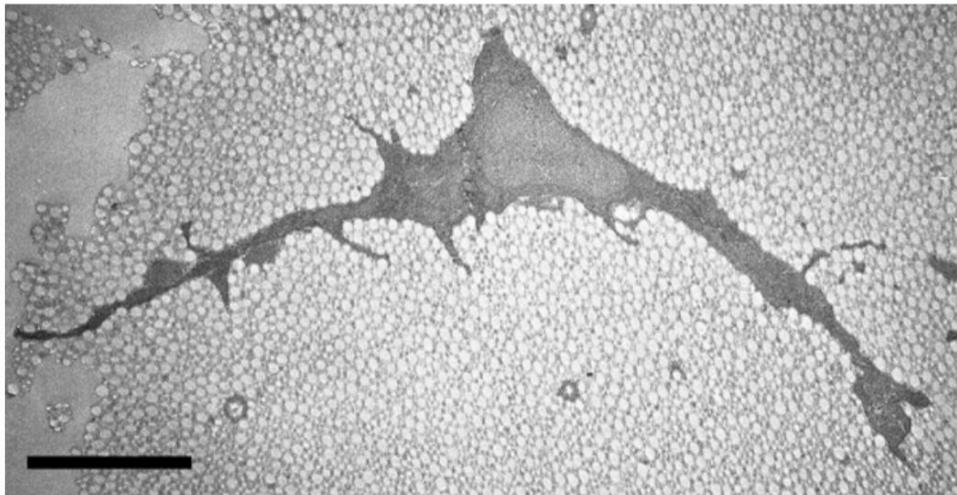
Comprese nella struttura del tendine, vi sono numerose glicoproteine: la COMP (cartilage oligomeric matrix protein) è quella maggiormente rappresentata. Questa glicoproteina è composta da un core peptidico centrale attorniato da cinque subunità, ognuna delle quali è in grado di formare un legame tra cinque molecole di collagene di tipo I (16) (17).

Anche la Tenascina-C è una glicoproteina che può essere trovata nella matrice tendinea, soprattutto nei punti sottoposti ad alte tensioni, contribuendo all'elasticità del tessuto (18).

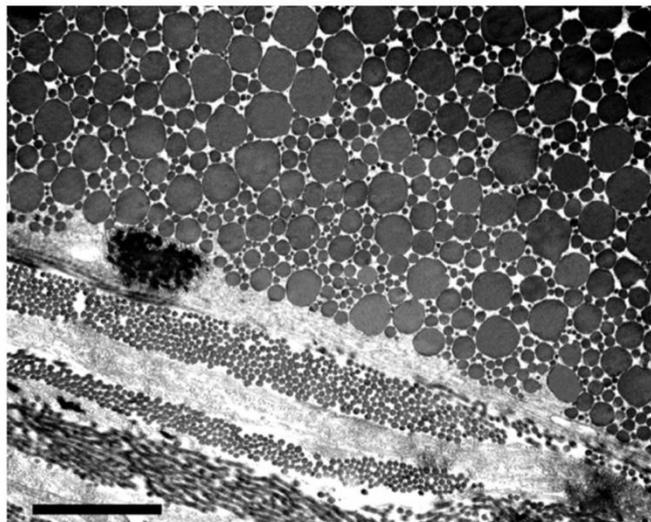
Tra le componenti della matrice abbiamo anche le fibre elastiche, le quali presentano un core centrale di elastina circondato da una guaina di fibrillina 1 e 2; queste fibre sono ampiamente distendibili,, resistenti alla fatica e garantiscono il ritorno elastico (19) (20) (13).

All'interno dei tendini troviamo due popolazioni cellulari distinte: i tenociti, di forma allungata e circondati da collagene, e le cellule interfascicolari, arrotondate e ubicate negli spazi interfascicolari (21).

I tenociti (Figura 3) sono la maggioranza degli elementi cellulari presenti nel tessuto tendineo, sono istologicamente simili ai fibroblasti, sono sparsi tra i fasci di fibre collagene ed insieme a questi si allineano lungo l'asse longitudinale del tendine (7).



(Figura 3)



(Figura 4)

(38)

1.2 Patologia del Tendine

“*Tendinopatie*” è il termine attualmente utilizzato nella pratica clinica per definire un ampio spettro di condizioni patologiche che affliggono i tendini di diverse sedi anatomiche; le più comuni fra queste sono il tendine rotuleo, il tendine achilleo, la cuffia dei rotatori e il tendine dell'epicondilo laterale (31).

Le patologie tendinee si ritrovano frequentemente in ambito ortopedico e nella medicina dello sport, rappresentando un'importante causa di danno funzionale; la loro alta prevalenza inoltre è responsabile di una marcata riduzione dell'attività sportiva e dell'attività lavorativa (32) (33).

La genesi e la progressione delle tendinopatie è un processo multi fattoriale che si sviluppa nel tempo (4); si ritiene che sia l'imposizione di movimenti ripetuti (“overuse”) o di carichi eccessivi (“overload”) durante il movimento lo stimolo dannoso che gioca il ruolo principale nella degenerazione del tendine (6) (4).

Piccole e ripetitive deformazioni sotto la soglia di rottura del tendine vengono considerate la causa della formazione di microlesioni e infiammazione; vi è infatti il rilascio di prostaglandine -PGE2- e leucotrieni -LTB4- che vanno a contribuire alla degenerazione del tessuto (22).

Questi microtraumi continui si vanno quindi ad accumulare e non lasciano tempo a sufficienza per una corretta riparazione tissutale (29).

Il sovraccarico meccanico del tendine porta all'infiammazione delle guaine sierose, alla deformazione del corpo tendineo o ad una combinazione di questi due fenomeni (28).

Inoltre vi è, a carico delle giunzioni osteo-tendinee, la formazione di entesopatie, nelle quali abbiamo il sito di inserzione del tendine che diventa metabolicamente attivo, un cambiamento della composizione della matrice, una maggiore lassità dei fasci collagene, un accumulo di lipidi e in alcuni casi la formazione di calcificazioni (22).

Macroscopicamente, le porzioni di tendine affette da patologia perdono il loro aspetto bianco e lucido, diventando grigiastri e amorfi; può capitare inoltre che essi si inspessiscano: diffusamente, in maniera fusiforme o in maniera nodulare (30).

L'eziologia delle tendinopatie rimane comunque poco chiara, sono state teorizzate numerose cause: ipossia, danno ischemico, stress ossidativo, ipertermia, alterazioni dell'apoptosi, presenza di mediatori dell'infiammazione, fluorochinoloni, squilibri delle metalloproteasi all'interno della matrice (6).

1.2.1 Classificazione

Sono state proposte diverse classificazioni delle tendinopatie, ma tutte presentano delle limitazioni. La “Bonar’s modification of Clancy’s classification of tendinopathies” è ritenuta la più affidabile (30).

Grazie a questa, vengono infatti riconosciute:

- ❖ *Tendinosi*: con questo termine si intende la degenerazione del tessuto tendineo in assenza di segni clinici o istologici caratteristici di una risposta infiammatoria (35). Spesso associata a *Paratenonite* (35), è causata principalmente dall’invecchiamento, da microtraumi e da compromissione vascolare (30). Nella tendinosi possiamo osservare la degenerazione del collagene: abbiamo disorganizzazione delle fibre, aumento della sostanza amorfa mucoide e assenza di cellule dell’infiammazione (30). Al microscopio ottico si possono osservare questi reperti diagnostici a carico del collagene, dei tenociti e della sostanza amorfa (36). Le fibre collagene appaiono separate, dando l’impressione di perdere il loro orientamento parallelo all’asse di trazione; vi è inoltre una riduzione del diametro delle fibre e della densità generale del collagene. Si tratta di un riscontro che differisce particolarmente dal normale aspetto compatto delle fibre (30). Nella tendinosi vi è inoltre una variazione della densità cellulare: in alcune aree del tendine infatti i tenociti sono presenti in maniera esagerata e mostrano nuclei rotondeggianti e evidenze ultrastrutturali di un’ aumentata produzione di proteine e proteoglicani. Al contrario, altre aree sono povere di tenociti rispetto al normale e i pochi rimanenti presentano piccoli nuclei picnotici (36). Sostanzialmente nella tendinosi abbiamo un’alterazione dei tenociti e delle fibre collagene, contemporanea ad un aumento della matrice non collagenica (37). Caratteristiche sono anche la proliferazione di capillari e arteriole e la presenza di necrosi e calcificazioni (30).

- ❖ *Tendinite*: questo termine viene utilizzato nella pratica clinica riferendosi a una sindrome clinica e non a un’entità istopatologica specifica. La tendinite è una condizione in cui la degenerazione del tessuto tendineo, simile a quella riscontrata nella tendinosi, porta ad una risposta infiammatoria e ad alterazioni vascolari. Vengono riscontrate inoltre proliferazioni di fibroblasti e miofibroblasti, piccole emorragie e riorganizzazioni di tessuto di granulazione (30).

- ❖ *Paratenonite*: questa è una condizione che si verifica quando il tendine sfrega ripetutamente contro una sporgenza ossea. Paratenonite è un termine generico che si usa per indicare le peritendiniti, le tenosinoviti e le tenovaginiti. Macroscopicamente, il tessuto peritendineo si inspessisce e vengono riscontrate nuove aderenze di tessuto connettivale. All'osservazione istologica si osservano degenerazione mucoide e infiltrati infiammatori disseminati che possono essere associati eventualmente anche a depositi di fibrina ed essudato fibrinoso. Quest'ultimo, riempiendo le guaine tendinee, causa un caratteristico crepitio riscontrabile all'esame obiettivo (30) (36).

1.2.2 Tendinopatie Inserzionali

Le Tendinopatie Inserzionali sono delle vere e proprie patologie da sfregamento, la sintomatologia è infatti legata ad uno stress meccanico ripetuto che porta alla degenerazione del tendine nel suo punto di inserimento sull'osso.

Più frequentemente riscontrate sono: la Tendinopatia Inserzionale dell'Achilleo (IAT), la Fascite Plantare e l'Epicondilite.

1.2.2.1 Tendinopatia Inserzionale Achillea - IAT

La tendinopatia achillea è una delle patologie più frequentemente associate ad un uso eccessivo del piede e della caviglia (42) ed è decisamente più comune nei soggetti di età avanzata e negli atleti dediti alla corsa e al salto (40).

Vengono riconosciute nella patologia del tendine achilleo due principali categorie: le tendinopatie inserzionali, che riguardano l'inserzione del tendine sulla tuberosità calcaneare, e le tendinopatie non inserzionali, che riguardano invece la porzione di tendine prossimale (a 2-6 cm dall'inserzione) (40).

Le patologie riguardanti l'inserzione sono circa il 20-25% dei disordini che coinvolgono il tendine d'Achille (39).

Il tendine d'Achille, o tendine calcaneare, origina dall'aponeurosi dei muscoli gastrocnemio, soleo e plantare. Il tendine dalla sua origine discende e progressivamente effettua una torsione in modo da permettere alle fibre del gastrocnemio di inserirsi sulla porzione posterolaterale del calcagno e alle fibre del soleo di inserirsi anteromedialmente. L'inserzione, posta a 2 cm distalmente dalla prominente calcaneare superiore, ha una proiezione mediale e una laterale, andando così a formare una mezzaluna per dissipare lo stress (41).

Il tendine d'Achille normalmente è una struttura fibrillare dai margini curvati, bianca ed elastica, in quanto prevalentemente avascolare. La vascolarizzazione del tendine varia in relazione all'età e alla zona presa in considerazione, infatti l'apporto di sangue maggiore lo si trova inizialmente a livello dell'inserzione, mentre dopo i trent'anni a livello dell'origine tendinea. La regione del tendine 2-6 cm al di sopra dell'inserzione risulta essere quella meno

vascolarizzata a tutte le età (40). I nervi nel tendine d'Achille accompagnano i vasi sanguigni e sono tendenzialmente rami del nervo tibiale (40).

Nei pazienti con tendinopatia, il tendine calcaneare subisce delle modificazioni: si ispessisce in maniera disomogenea e diventa di colore brunastro (40).

All'esame istologico la tendinopatia si manifesta con disorganizzazione delle fibre collagene, degenerazione mucoide e una quantità variabile di metaplasia fibrocartilaginea e depositi di calcio. Nella tendinopatia achillea cronica vi è inoltre un' aumentata espressione di collagene di tipo III, fibronectina, tenascina C, aggregani e biglicani (40).

Tutti questi cambiamenti sono indice di tentativi di riparazione del tendine o di adattamento alle modificazioni di carico imposte (40).

I tendini sani sono, come già accennato, relativamente avascolari. La presenza di neovascolarizzazione, ovvero il riscontro di vasi nuovi e anomali, è una delle caratteristiche della tendinopatia achillea. Questi neo-vasi vengono accompagnati da neo-nervi, e si ipotizza che possa essere questa la spiegazione al dolore provato nelle tendinopatie croniche (40).

Il sovraccarico funzionale contribuisce alla sintomatologia riscontrata nella tendinopatia inserzionale achillea; l'entità della forza imposta sul tendine e lo stiramento che ne deriva, associati a una determinata attività motoria, esercitano uno stress importante nella sede di inserzione.

Per esempio, correre va ad imprimere sul tendine d'Achille una forza di circa 4-6 volte il peso corporeo e causa un allungamento approssimativo dell'8% dell'intera lunghezza del tendine (41). Nonostante la camminata imponga un carico inferiore, questa attività causa comunque un allungamento di circa il 7% dell'intera lunghezza del tendine (43).

Vista la peculiarità dell'inserzione del tendine d'Achille, porzioni diverse del tendine sono soggette a tipi di forza differenti. La faccia superficiale del tendine è sottoposta a un maggiore stiramento di tipo assiale, in quanto il tendine tende ad allungarsi a causa della trazione esercitata dai muscoli gastrocnemio e soleo (44). Al contrario, la faccia profonda del tendine, venendo a contatto con la superficie postero-superiore del calcagno, è sottoposta a un maggiore stiramento trasverso, di tipo compressivo.

La localizzazione precisa della tendinopatia inserzionale achillea sembrerebbe quindi dipendere dal tipo di forza impressa, se compressiva o di stiramento (41).

Il dolore, in corrispondenza del tendine e della parte posteriore del tallone, è il sintomo cardine riferito dai pazienti con tendinopatia inserzionale achillea (41).

Generalmente, il dolore si presenta all'inizio e alla fine dell'attività fisica, con un intervallo di diminuito discomfort nel mezzo. Con la progressione della patologia, il dolore può iniziare

a presentarsi durante l'esercizio e nei casi più severi, interferire con le attività quotidiane (45).

I pazienti possono inoltre presentare rigidità in seguito a un periodo di immobilizzazione prolungato (41).

Clinicamente è apprezzabile, nella sede d'interesse, arrossamento e gonfiore (41); alla palpazione i pazienti presentano dolenzia soprattutto tra i 2 e i 6 cm dall'inserzione del tendine (45).

A volte, la presenza di precipitati di fibrina può causare un crepitio palpabile (45).

Per quanto riguarda la funzionalità articolare della caviglia, la dorsiflessione e la flessione plantare possono essere alterate: si può di fatto riscontrare nella dorsiflessione un'escursione di movimento limitata e debolezza nella flessione plantare (41).

La diagnosi di tendinopatia achillea si basa fundamentalmente su un'accurata anamnesi e un dettagliato esame obiettivo. I pazienti vengono esaminati sia in stazione eretta che proni e inizialmente si valuta la presenza di disallineamento, deformità, asimmetria, ispessimenti localizzati, morbo di Haglund ed eventuali cicatrici (45).

Volendo si può poi procedere con il "Royal London Hospital Test" (Figura 5): come prima cosa si va ad elicitare il punto di dolorabilità attraverso la palpazione del tendine con la caviglia in posizione neutra; in seguito si chiede al paziente di effettuare una dorsiflessione e una flessione plantare, e nel punto di massima dorsiflessione e di massima flessione plantare, si va a palpare nuovamente il punto risultato dolorabile all'inizio del test.

Il test risulta positivo in caso di assenza di dolore nel corso della palpazione in posizione di massima dorsiflessione (45).

Ci si può avvalere di un'ecografia o di una risonanza magnetica nella diagnosi, soprattutto per andare ad escludere altre patologie a carico dell'apparato muscolo scheletrico (come per esempio neuromi del nervo surale) (46).



(Figura 5)

(46)

1.2.2.2 Fascite Plantare

La fascite plantare è una causa molto frequente di dolore a livello del tallone nei soggetti adulti, specialmente nel range d'età che va dai 40 ai 60 anni, ed è il risultato di micro traumi ripetuti che portano a degenerazione e micro lesioni a carico della fascia plantare (47).

Vi sono diversi fattori di rischio associati alla fascite plantare, tra i più comuni troviamo: l'obesità, il piede cavo, il piede piatto, il tendine d'Achille più corto e rigido, la corsa, una prolungata stazione eretta o al contrario, uno stile di vita sedentario (48).

Nella diagnosi differenziale della fascite plantare vanno incluse: la rottura della fascia plantare, la neurite di Baxter, la sindrome del tunnel tarsale, l'intrappolamento del nervo plantare mediale, la frattura del calcagno, la contusione ossea, le infezioni, le neoplasie, la fibromatosi plantare, le artropatie sieronegative e l'artrite reumatoide. Molte di queste condizioni è possibile escluderle tramite anamnesi ed esame obiettivo (47).

La fascia o aponeurosi plantare è una banda di tessuto connettivo che supporta l'arco plantare; origina dal tubercolo calcaneale mediale, decorre longitudinalmente e si estende distalmente verso le cinque articolazioni metatarso-falangee, terminando a livello delle falangi prossimali (49) (47). La fascia plantare è composta da tre bande distinte (mediale, centrale e laterale) che decorrono lungo la pianta del piede; le fibre di queste bande connettivali vanno a fondersi con il derma, le guaine dei tendini flessori e i legamenti trasversi profondi metatarsali (50).

I pazienti con fascite plantare si presentano solitamente lamentando dolore a livello della porzione mediale del tallone, lungo l'inserzione della fascia plantare; spesso questo dolore viene descritto dai pazienti come pulsante, bruciante o pungente, che non si irradia e che non è accompagnato da parestesie. Il riscontro clinico più frequente nella fascite plantare è la localizzazione del punto di massima dolorabilità a livello del tubercolo calcaneale mediale; la palpazione di quest'area infatti, può elicitarne nei pazienti lo stesso dolore che provano in seguito a lunghi periodi di carico o di immobilità (47).

La fascite plantare ha di frequente un esordio graduale e insidioso, raramente si presenta come un evento acuto. I pazienti affetti da questa patologia hanno dolore tipicamente la mattina al risveglio compiendo i primi passi oppure dopo periodi di prolungata inattività; nella maggioranza dei casi, i pazienti riconoscono un miglioramento della sintomatologia

camminando ed eseguendo dello stretching, ma verso sera la condizione tende a peggiorare nuovamente (47).

La fascite plantare si presenta tendenzialmente in forma unilaterale, con una forma bilaterale riscontrata solo nel 30% dei soggetti (47); inoltre, i pazienti possono in alcuni casi esibire un'andatura antalgica, camminando con il piede affetto in posizione equina, nel tentativo di evitare di caricare il peso sul tallone dolente (48).

Per fare diagnosi di fascite plantare, solitamente sono sufficienti l'anamnesi, la presenza di fattori di rischio e l'esame obiettivo (48).

In caso queste procedure non fossero dirimenti, per indagare il dolore al tallone ci si può avvalere della radiografia, della scintigrafia ossea, della risonanza magnetica e dell'ecografia.

Le radiografie del piede sono uno strumento molto importante per valutare la presenza di anomalie ossee che causano dolore al paziente, quali per esempio le fratture del calcagno; una proiezione laterale del piede è utile per indagare eventuali cambiamenti a carico dei tessuti molli e la presenza di speroni ossei (Figura 6) (47).

La scintigrafia ossea trifasica con tecnezio-99 è molto utile nel differenziare una fascite plantare da una frattura calcaneale; in quest'ultima infatti vi sarà una captazione diffusa del tracciante, al contrario nella fascite plantare vi sarà una captazione focalizzata a livello della tuberosità calcaneale mediale. La scintigrafia ossea può inoltre aiutare ad escludere infezioni a carico del piede, come l'osteomielite (50).

La risonanza magnetica è l'esame ideale da eseguire in caso sia richiesta una correzione chirurgica; può essere altresì utilizzata per identificare rotture a carico della fascia plantare, che appaiono come delle parziali o complete interruzioni della fascia associate ad edema ed emorragia nelle immagini in T2 o STIR (52).

Nel quadro di una fascite plantare tipicamente la risonanza evidenzia edema midollare a livello della tuberosità calcaneale, edema intrafasciale e perifasciale nelle immagini pesate in T2 e ispessimento fusiforme della fascia plantare (52). Il range di spessore della fascia plantare considerato normale dalla letteratura varia dai 2 mm ai 4 mm (47).

La risonanza magnetica viene utilizzata anche per escludere altre cause di dolore a carico del tallone, come le tendinopatie del tendine d'Achille, la borsite retrocalcaneale, la deformità di Haglund e fratture calcaneali (52).

L'ecografia si pensa sia efficace tanto quanto la scintigrafia e la risonanza per la diagnosi di fascite plantare (51); una fascia plantare normale si presenta iperecogena e isoecogena al

grasso circostante (50), il riscontro di un ispessimento fusiforme e ipoecogeno della fascia viene invece ritenuto diagnostico di fascite plantare (47).



(Figura 6)

(47)

1.2.2.3 Epicondilite

L'epicondilite, chiamata anche tendinopatia del gomito, è una patologia dell'arto superiore diagnosticata di frequente, determinata nella maggior parte dei casi da un'eccessivo utilizzo dell'articolazione del gomito.

L'epicondilite laterale, detta gomito del tennista, è una condizione dolorosa che riguarda l'inserzione tendinea prossimale dei muscoli estensori dell'avambraccio, mentre l'epicondilite mediale, detta gomito del golfista, è una condizione dolorosa che riguarda l'inserzione tendinea prossimale dei muscoli estensori dell'avambraccio. La forma laterale di epicondilite è molto più frequente della forma mediale.

Questa patologia sembra colpire maggiormente individui di età compresa tra i 40 e i 60 anni e sembrerebbe presentarsi con una prevalenza leggermente più alta nel sesso femminile.

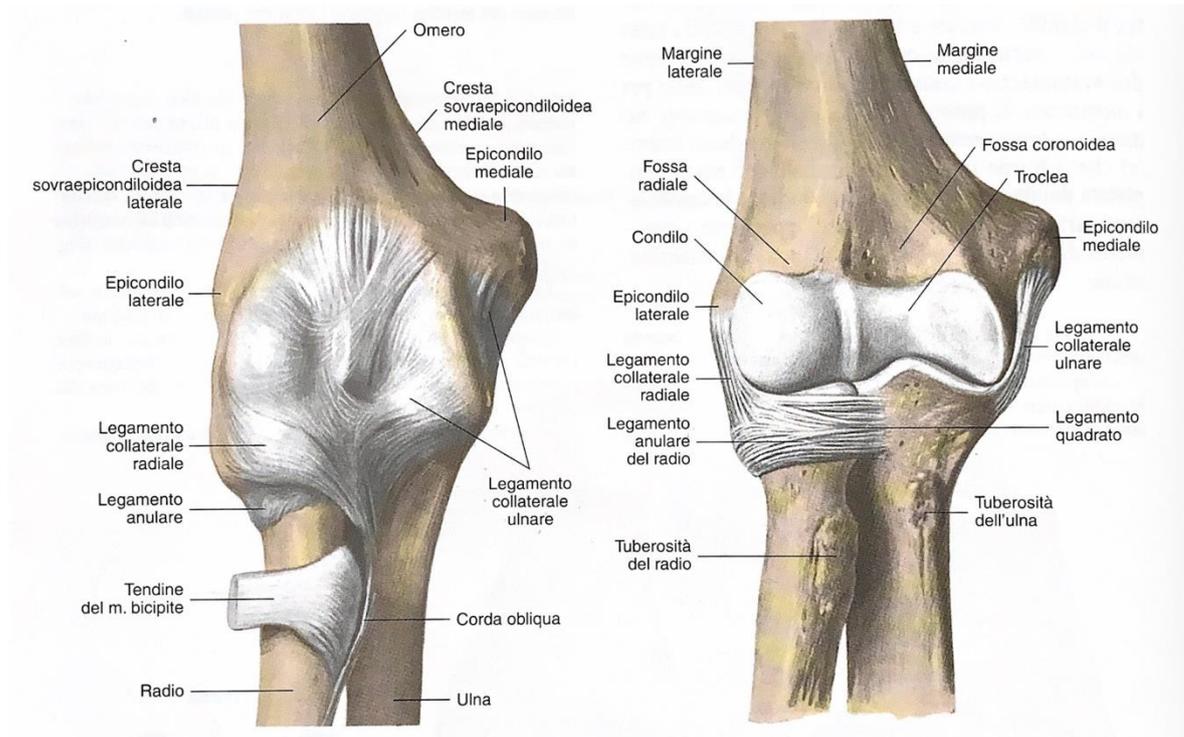
L'epicondilite interessa più comunemente il braccio dominante (che nella maggior parte dei casi è il destro) rispetto al braccio non-dominante.

La tendinopatia del gomito viene riscontrata specialmente in associazione a determinate categorie lavorative: i lavoratori delle industrie di trasformazione alimentare e i lavoratori esposti a vibrazioni da macchinari sono i più colpiti (53).

Il gomito è un'articolazione complessa formata da strutture ossee e legamentose che la stabilizzano. Sono tre le articolazioni che fanno parte del gomito: l'articolazione omeroulnare, l'articolazione omeroradiale e l'articolazione radioulnare prossimale.

L'articolazione omeroulnare è una troclea e permette movimenti di flessoestensione dell'avambraccio sul braccio; l'articolazione omeroradiale è un'articolazione condiloidea e partecipa ai movimenti di flessoestensione dell'avambraccio e consente la rotazione del radio per i movimenti di pronosupinazione; l'articolazione radioulnare prossimale è un trocoide e permette i movimenti di rotazione del radio sull'ulna e la pronosupinazione.

L'estremità distale dell'omero è allargata e appiattita in senso ventrodorsale; lateralmente e medialmente presenta due rilievi, l'epicondilo laterale e l'epicondilo mediale, che è il più voluminoso (1).



(Figura 7)

(1)

A livello degli epicondili (Figura 7) troviamo le inserzioni tendinee prossimali dei muscoli dell'avambraccio:

- *Epicondilo Mediale*: su questa prominenza si vanno ad inserire alcuni dei muscoli anteriori dell'avambraccio, con prevalente azione flessoria: il muscolo pronatore rotondo, il muscolo flessore radiale del carpo, il muscolo palmare lungo, il muscolo flessore ulnare del carpo e il muscolo flessore superficiale delle dita.
- *Epicondilo Laterale*: su questa prominenza si vanno ad inserire tutti i muscoli laterali dell'avambraccio (brachioradiale, estensore radiale lungo del carpo, estensore radiale breve del carpo) e tutti i muscoli posteriori dell'avambraccio: il muscolo estensore delle dita, il muscolo estensore del mignolo, il muscolo estensore ulnare del carpo, il muscolo supinatore, il muscolo abducente lungo del pollice, il muscolo estensore breve del pollice, il muscolo estensore lungo del pollice e il muscolo estensore dell'indice (1).

Il dolore nell'epicondilitis si localizza proprio a livello dell'epicondilo mediale o dell'epicondilo laterale, con la possibilità di irradiarsi prossimalmente o distalmente verso la spalla o verso la mano (58). All'esame obiettivo viene infatti riscontrata dolorabilità a livello degli epicondili omerali. Il dolore, che insorge tipicamente in relazione al movimento del gomito (57) è aggravato ulteriormente dai movimenti del polso e della mano, andando spesso a causare deficit di prensione a carico della mano dell'arto interessato (54).

La diagnosi di epicondilitis è clinica, basata sulla sintomatologia riferita dal paziente e sull'esame obiettivo. Nella maggior parte dei casi non è necessario ricorrere all'imaging per fare diagnosi, ma può essere utile per valutare l'estensione del danno tissutale ed escludere altre cause di dolore al gomito (57).

L'esecuzione di una radiografia risulta essere di aiuto nella diagnosi differenziale dell'epicondilitis per escludere osteoartrite, osteocondrosi o altri processi patologici a carico dell'osso. Con l'ecografia l'epicondilitis appare come un ispessimento o, al contrario, un assottigliamento dei tendini, che risultano maggiormente ipoecogeni. La risonanza magnetica, che viene considerata la tecnica di imaging gold standard per la diagnosi di epicondilitis, mostra a livello dei tendini del gomito aree di ispessimento e un aumento dell'intensità del segnale (57).

1.3 Platelet Rich Plasma – PRP

Il plasma arricchito di piastrine (platelet-rich plasma – PRP) è un trattamento derivato dalla concentrazione di piastrine umane in un ristretto volume di plasma ed è prodotto dalla centrifugazione di sangue autologo (57).

Il PRP (Figura8), contenendo quindi una concentrazione sovra-fisiologica di piastrine, viene utilizzato per il suo ruolo nel promuovere la riparazione tissutale e la guarigione delle ferite in numerose discipline, tra cui l'Ortopedia, la Medicina dello Sport, la Dermatologia e l'Odontoiatria (55).



(Figura 8)

(63)

1.3.1 Composizione

Il sangue umano è composto da elementi cellulari (eritrociti, leucociti e piastrine) e da plasma (la porzione liquida del sangue, formata prevalentemente da acqua ma contenente fattori della coagulazione, proteine, glucosio, minerali, ossigeno e anidride carbonica).

Le piastrine sono cellule del sangue anucleate derivanti dai megacariociti che circolano nel nostro organismo con lo scopo di mantenere l'emostasi partecipando alla formazione del coagulo.

Il PRP consiste sostanzialmente nel trattare meccanicamente il plasma del paziente stesso per aumentare la concentrazione delle piastrine rispetto alla composizione fisiologica del sangue (56).

La conta piastrinica normale può variare dai 150000/ μ L ai 350000/ μ L; miglioramenti nei tessuti molli e nell'osso sono stati dimostrati con concentrazioni di piastrine pari a 1000000/ μ L, ed è questa la concentrazione di piastrine in un volume di 5 mL di plasma che è stata suggerita come una delle possibili definizioni per le PRP (57).

Numerosi protocolli legati alla preparazione del plasma ricco di piastrine sono stati approvati dalla U.S. Food and Drug Administration (FDA) e dalla European Medicines Agency (EMA) (55).

Attualmente sono disponibili sul mercato più di 16 sistemi di estrazione del PRP e di conseguenza esiste una quantità non indifferente di variazioni per quanto riguarda i protocolli di raccolta e preparazione del plasma ricco di piastrine, il che garantisce ad ogni metodica proprietà uniche. Ogni sistema richiede di partire da un volume prestabilito di sangue venoso periferico del paziente per raggiungere la concentrazione di PRP ricercata; queste metodiche differiscono inoltre per quanto concerne: il metodo di isolamento (centrifuga a 1 step o a 2 step), la velocità di centrifugazione e il tipo di tubi utilizzati per la raccolta.

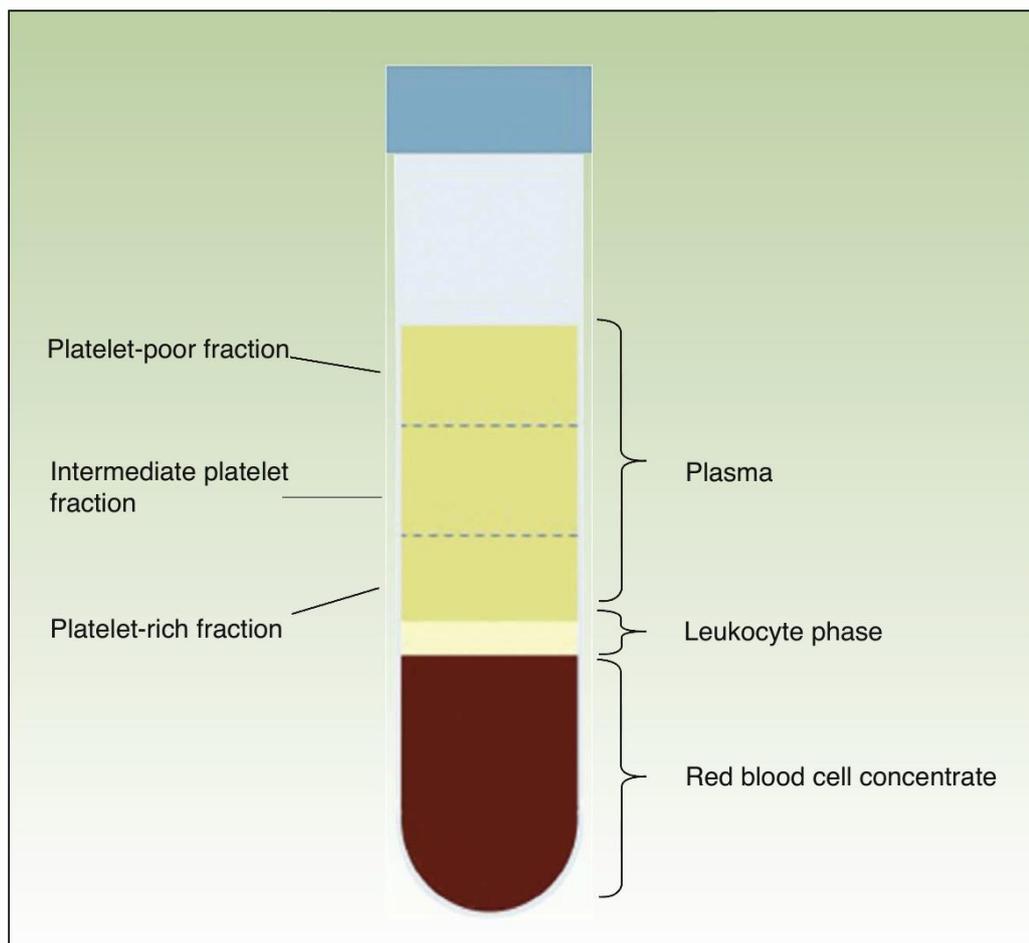
In generale, per la preparazione del PRP, viene aggiunto al sangue intero prelevato dal paziente un fattore anticoagulante, come ad esempio il citrato destrosio, il citrato di sodio o l'acido etilendiamminotetraacetico.

In seguito la centrifugazione va a separare i globuli rossi dal plasma povero di piastrine (PPP) e dal "*buffy coat*", il quale contiene piastrine concentrate e leucociti in quantità variabile.

Lo strato contenente le piastrine concentrate viene isolato mentre i globuli rossi e il PPP possono essere smaltiti (Figura 9).

Le piastrine così ottenute possono essere poi direttamente somministrate al paziente oppure attivate con l'aggiunta di cloruro di calcio o trombina, causando così un immediato rilascio di fattori di crescita e fattori di differenziazione. Approssimativamente il 70% dei fattori di crescita presenti nelle piastrine sotto forma di granuli vengono rilasciati nei primi dieci minuti e circa il 100% dei fattori di crescita vengono rilasciati nell'ora seguente all'attivazione. Piccole quantità di fattori di crescita possono continuare ad essere prodotte dalle piastrine per il resto della loro sopravvivenza (8-10 giorni).

La specifica composizione del plasma arricchito di piastrine sembra variare da un paziente all'altro, ma non solo: si ottengono delle variazioni anche se il processo di isolamento viene ripetuto nello stesso individuo. Dunque, sia fattori dipendenti dal paziente (come l'assunzione di medicinali) che fattori dipendenti dai sistemi di preparazione commercializzati influenzano la composizione del PRP (57).



(Figura 9)

(59)

1.3.2 Razionale di utilizzo

Il razionale fisiologico dell'utilizzo del plasma ricco di piastrine risiede nell'altissima concentrazione di fattori e mediatori di crescita contenuti nei granuli alfa delle piastrine; questi sono:

- TGF-beta1 – fattore di crescita trasformante beta 1
- PDGF – fattore di crescita derivato dalle piastrine
- FGF – fattore di crescita dei fibroblasti
- VEGF – fattore di crescita dell'endotelio vascolare
- EGF – fattore di crescita dell'epidermide
- IGF-1 – fattore di crescita insulino simile (55) (57)

I tessuti connettivi, come i tendini, i legamenti e i muscoli, guariscono fisiologicamente attraversando tre fasi: infiammazione, proliferazione e rimodellamento.

Diverse citochine sono attive durante ognuna di queste tre fasi, giocando un ruolo fondamentale nella guarigione delle ferite; infatti andando a legare recettori di membrana di cellule residenti e circolanti cominciano una cascata di segnali intercellulari che portano infine alla modificazione dell'espressione genica.

Il risultato è poi l'espressione di proteine in grado di andare a regolare la proliferazione cellulare, la chemiotassi, la differenziazione cellulare, l'angiogenesi e la produzione di matrice extracellulare (58).

Un'infiltrazione locale di PRP di conseguenza permette la liberazione di fattori di crescita e citochine che vanno a reclutare cellule addette alla riparazione tissutale e vanno ad intensificare il processo di guarigione nel sito di iniezione. Ci sono evidenze in vitro che supportano la teoria della guarigione dei tessuti attraverso la stimolazione con fattori di crescita. Tuttavia in vivo, i precisi meccanismi d'azione e gli effetti sui tessuti normali e patologici rimane incerto (56).

1.3.3 Applicazione clinica

Il PRP oltre ad essere un trattamento incruento è anche molto sicuro, provenendo dal sangue autologo del paziente si azzerà infatti il rischio di trasmissione di malattie legate alle trasfusioni. A queste motivazioni si aggiunge anche la relativa semplicità di preparazione, rendendo così plasma arricchito di piastrine adatto ad essere utilizzato in più discipline.

In ambito Ortopedico negli ultimi anni il PRP è stato usato moltissimo per il trattamento di numerose affezioni del sistema muscolo scheletrico, come:

- Tendinopatie (in particolare epicondilite laterale, tendinopatia rotulea, IAT, fascite plantare)
- Osteoartrite (in particolare del ginocchio e dell'anca)
- Potenziamento chirurgico (per la riparazione della cuffia dei rotatori, del tendine d'Achille e del legamento crociato anteriore)
- Distorsioni della caviglia
- Lesioni muscolari
- Fratture e innesti di tessuto osseo

(56) (57)

In Chirurgia Plastica e Ricostruttiva il plasma arricchito di piastrine può essere usato per:

- Guarigione delle ferite cutanee
- Ringiovanimento del viso e delle mani
- Mastoplastica additiva

(60)

Il PRP può essere utilizzato anche in Dermatologia, nel trattamento di:

- Alopecia
- Ulcere cutanee
- Invecchiamento cutaneo

(59)

In Odontoiatria, il plasma arricchito di piastrine può essere impiegato per:

- Difetti intraossei
- La guarigione della tasca parodontale in seguito all'estrazione dentale

- Aiutare l'attecchimento degli impianti dentali con innesto osseo
- Disturbi dell'articolazione temporo-mandibolare

(55)

2. Obiettivi dello studio

La letteratura medica degli ultimi anni suggerisce che il plasma ricco di piastrine – PRP possa considerarsi un'alternativa alla chirurgia come primo approccio nel trattamento delle lesioni osteoarticolari.

Per questa ragione è stato eseguito uno studio retrospettivo sull'utilizzo del PRP in pazienti affetti da tendinopatia inserzionale, con un follow-up medio di 5 anni, il cui obiettivo primario è stato valutare l'outcome clinico di questi pazienti tramite questionari standardizzati per via telefonica.

3. Materiali e Metodi

In questo studio retrospettivo, il follow-up medio è stato di 5 anni, con un minimo di 3 anni ed 11 mesi e un massimo di 7 anni ed 11 mesi.

Utilizzando il database interno dell'Ospedale San Martino di Genova, sono stati inizialmente selezionati più di mille pazienti sottoposti a infiltrazioni con PRP effettuate in un periodo di tempo che va dal 2013 al 2017.

In seguito sono stati scelti tra questi unicamente i soggetti con diagnosi di tendinopatia inserzionale, quali epicondilite, IAT e fascite plantare.

Sono stati poi esclusi dallo studio:

- tutti i pazienti che avevano già subito una correzione chirurgica a livello del tendine
- tutti i pazienti che avevano subito un altro tipo di trattamento a livello del tendine nei sei mesi precedenti alle infiltrazioni con PRP
- tutti i pazienti che si presentavano con una tendinopatia recidiva sottoposta precedentemente a trattamenti di diversa natura

L'esclusione dei pazienti con le sopracitate caratteristiche ha portato alla selezione di 20 soggetti affetti da tendinopatie inserzionali che sono stati trattati con infiltrazioni di plasma arricchito di piastrine in un lasso temporale che va da Marzo 2013 a Marzo 2017 (follow-up medio 5 anni).

Di questi 20 pazienti inclusi nello studio:

- 6 soffrivano di tendinopatia inserzionale achillea – IAT; questo gruppo comprendeva 5 maschi e 1 femmina, con un'età media al follow-up di 49 anni (range 41-67); risultava affetto da patologia il tendine destro in 2 casi, il tendine sinistro in 3 casi ed entrambi i tendini in un solo caso.
- 7 soffrivano di fascite plantare; questo gruppo comprendeva 3 maschi e 4 femmine, con un'età media al follow-up di 62 anni (range 51-91); risultava affetta da patologia la fascia plantare destra in 3 casi, la fascia plantare sinistra in 3 casi e bilateralmente in un unico caso.
- 7 soffrivano di epicondilite; questo gruppo comprendeva 6 femmine e 1 maschio, con un'età media al follow-up di 56 anni (range 45-76); risultava affetto da patologia il gomito destro (dominante) in 6 casi e il gomito sinistro (non dominante) in un unico caso.

Ciascuno di questi 20 pazienti è stato trattato con infiltrazioni a base di plasma ricco di piastrine seguendo un protocollo standardizzato. È stato inizialmente effettuato un prelievo di sangue del paziente (450 mL) che è stato poi centrifugato e filtrato dal Centro Trasfusionale. Il prodotto di questo processo è stato quindi diviso in quattro razioni e criopreservato a -80°C. Il protocollo prevede infiltrazioni da 3 mL di PRP eseguite in ambiente sterile, sotto guida ecografica, senza anestetico locale, a cadenza settimanale per quattro settimane consecutive.

Dopo ciascuna seduta per 24-48 ore ai pazienti è stato consigliato riposo, applicazione di ghiaccio e astensione da sforzi non necessari.

Durante il mese di trattamento e per ulteriori due settimane è stato raccomandato ai pazienti di non assumere FANS (qualora paracetamolo al bisogno), di interrompere l'attività sportiva ed di evitare eventuali lavori fisici pesanti (la ripresa dovrà comunque essere graduale) (62).

Per valutare la severità della condizione clinica dei pazienti pre e post trattamento sono stati somministrati dei questionari per via telefonica che indagano sia i sintomi che la capacità di svolgere determinate azioni.

I pazienti affetti da tendinopatia inserzionale achillea sono stati sottoposti al questionario VISA-A, in cui il punteggio varia da 0 (condizione peggiore) a 100 (condizione migliore).

I pazienti affetti da fascite plantare sono stati sottoposti al questionario AOFAS; questo è stato leggermente modificato, portando il punteggio massimo a 90 (condizione migliore) e lasciando il punteggio minimo a 0 (condizione peggiore) in quanto l'ultima domanda dello score richiedeva un esame obiettivo, impossibile da eseguire per via telefonica.

I pazienti affetti da epicondilite sono stati sottoposti al questionario QuickDASH, in cui il punteggio varia da 0 (assenza di invalidità) a 100 (invalidità completa).

VISA-A Score

VISA-A Achilles tendon score Versione Italiana

Lato affetto:

Etichetta

Data dell'esame:

Esaminato da: _____

Specifico per dolore nella regione del tendine d'Achille

1. Per quanti minuti ha dolore nella regione del tendine di Achille al risveglio?

<input type="checkbox"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

PUNTI

100 minuti 0 minuti

2. Una volta riscaldato, ha dolore allungando al massimo il tendine con l'avampiede sul bordo di un gradino? (Tenendo il ginocchio esteso e rigido)

<input type="checkbox"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

PUNTI

Dolore forte Nessun dolore

3. Dopo aver camminato per 30 minuti in pianura, ha dolore nelle due ore successive?(Se non è possibile camminare per 30 minuti in pianura a causa del dolore al tendine di Achille, in questa domanda il punteggio sarà 0)

<input type="checkbox"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

PUNTI

Dolore forte Nessun dolore

4. Ha dolore a scendere le scale ad un'andatura normale?

<input type="checkbox"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

PUNTI

Dolore forte Nessun dolore

5. Ha dolore durante o immediatamente dopo essere andato sulla punta dei piedi per 10 volte da una superficie piana sulla gamba il cui tendine di Achille fa male?

<input type="checkbox"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

PUNTI

Dolore forte Nessun dolore

6. Quanti saltelli a una gamba può fare senza aver dolore?

<input type="checkbox"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

PUNTI

Dolore forte Nessun dolore

7. Svolge regolarmente sport o attività fisica?

0 No, per niente PUNTI

2 L'allenamento e la partecipazione alle gare sono stati modificati

3.5 Allenamento completo, ma le gare non sono più allo stesso livello di prima dell'esordio dei sintomi

5 Gare allo stesso livello o livello più alto rispetto a quando sono iniziati i sintomi

8. Risponda alla domanda **A, B o C**.

• Se non ha dolore praticando sport, completi **solo la domanda Q8A**.

• Se ha dolore praticando sport, ma il dolore non è tale da impedirle di portare a termine l'attività sportiva, completi **solo la domanda Q8B**.

• Se ha dolore praticando sport tale da impedirle di portare a termine l'attività sportiva, completi **solo la domanda Q8C**.

A. Se non ha dolore praticando sport, per quanto tempo lo può praticare?

0 minuti 1-10 minuti 11-20 minuti 21-30 minuti >30 minuti PUNTI

0 3.5 7 10.5 15

Oppure

B. Se ha dolore praticando sport, ma il dolore non è tale da impedirle di portare a termine l'attività sportiva, per quanto tempo lo può praticare?

0 minuti 1-10 minuti 11-20 minuti 21-30 minuti >30 minuti PUNTI

0 2 5 7 10

Oppure

C. Se ha dolore praticando sport tale da impedirle di portare a termine l'attività, per quanto tempo lo può praticare?

0 minuti 1-10 minuti 11-20 minuti 21-30 minuti >30 minuti PUNTI

0 1 2.5 3.5 5

9. È in grado di lavorare allo stato attuale?

0 No, per niente PUNTI

2 Ho modificato la mia attività lavorativa (meno attività fisica)

3.5 Ho ripreso la mia attività lavorativa, ma non allo stesso livello di prima della insorgenza dei sintomi

5 Non ho modificato la mia attività lavorativa da quando sono incominciati i sintomi

10. Risponda solamente alla domanda **A, B o C**

• Se non ha dolore durante la sua attività lavorativa, risponda solo alla **domanda 10A**

• Se ha dolore durante la sua attività lavorativa, ma il dolore non è tale da impedirle di portarla avanti, risponda **solo alla domanda 10B**

• Se ha dolore durante la sua attività lavorativa tale da impedirle di portarla avanti, **risponda alla domanda 10C**

A. Se non ha dolore durante la sua attività lavorativa, per quanto tempo può lavorare?

0 minuti 1-10 minuti 11-20 minuti 21-30 minuti >30 minuti PUNTI

0 3.5 7 10.5 15

Oppure

B. Se ha dolore durante la sua attività lavorativa, ma il dolore non è tale da impedirle di portarla avanti, per quanto tempo può lavorare?

0 minuti 1-10 minuti 11-20 minuti 21-30 minuti >30 minuti PUNTI

0 2 5 7 10

Oppure

C. Se ha dolore durante la sua attività lavorativa tale da impedirle di portarla avanti, per quanto tempo può lavorare?

0 minuti 1-10 minuti 11-20 minuti 21-30 minuti >30 minuti PUNTI

0 1 2.5 3.5 5

La preghiamo di voler scrivere, a parole sue, suggerimenti alle domande di cui sopra che possano aiutarci a misurare la severità del suo dolore nella regione del tendine di Achille. Come può determinare se il suo tendine di Achille ha problemi o meno?

Punti Totali (/100) %

Scala di valutazione AOFAS per caviglia e retropiede
 versione italiana validata (Leigheb et al.*)

CATEGORIA	VARIABILE	PUNTI
Dolore (40 punti)	Nessuno	40
	Lieve, sporadico	30
	Moderato, quotidiano	20
	Severo, quasi sempre presente	0
Funzione (50 punti) <i>-Limitazioni nelle attività, necessità di ausili</i>	Nessuna limitazione, nessun ausilio	10
	Nessuna limitazione nelle attività quotidiane, limitazioni nelle attività ricreative, nessun ausilio	7
	Attività quotidiane e ricreative limitate, bastone	4
	Seria limitazione nelle attività quotidiane e ricreative, deambulatore, stampelle, sedia a rotelle, tutore ortopedico	0
<i>-Massima distanza che riesce a percorrere, in centinaia di metri</i>	> 6	5
	4-6	4
	1-3	2
	< 1	0
<i>-Superfici percorribili</i>	Nessuna difficoltà su qualsiasi superficie	5
	Qualche difficoltà su terreno irregolare, scale, pendenze, gradini	3
	Seria difficoltà su terreno irregolare, scale, pendenze, gradini	0
<i>-Anormalità nell'andatura</i>	Nessuna, lieve	8
	Evidente	4
	Marcata	0
<i>-Movimento sagittale (flessione + estensione)</i>	Normale/leggera restrizione ($\geq 30^\circ$)	8
	Restrizione moderata ($15^\circ-29^\circ$)	4
	Restrizione marcata ($\leq 15^\circ$)	0
<i>-Movimento del retropiede (inversione + eversione)</i>	Normale/leggera restrizione (75%-100% del normale)	6
	Restrizione moderata (25%-74% del normale)	3
	Restrizione marcata (<25% del normale)	0
<i>-Stabilità della caviglia e retropiede (antero-posteriore, varo, valgo)</i>	Stabile	8
	Decisamente instabile	0
Allineamento (10 punti)	Buono, piede plantigrado, caviglia e retropiede ben allineato	10
	Discreto, piede plantigrado, si osserva qualche segno di mal allineamento della caviglia e retropiede, nessun sintomo	5
	Scarso, piede non plantigrado, grave mal allineamento, presenza di sintomi	0

Punteggio totale:

* **Leigheb M.** et al. Italian translation, cultural adaptation and validation of the "American Orthopaedic Foot and Ankle Society's (AOFAS) ankle-hindfoot scale". Acta Biomed. 2016; 87 (1): 38-45.

QuickDASH Score

QuickDASH Score

Patient Name: _____

Patient MRN: _____

Date: _____

Dominant Hand: R L Both (Circle One)

Affected Arm: R L (Circle One)

	No Difficulty	Mild Difficulty	Moderate Difficulty	Severe Difficulty	Unable
1. Open a tight or new jar.	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> +3	<input type="checkbox"/> +4	<input type="checkbox"/> +5
2. Do heavy household chores (e.g., wash walls, floors, etc.).	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> +3	<input type="checkbox"/> +4	<input type="checkbox"/> +5
3. Carry a shopping bag or briefcase.	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> +3	<input type="checkbox"/> +4	<input type="checkbox"/> +5
4. Wash your back.	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> +3	<input type="checkbox"/> +4	<input type="checkbox"/> +5
5. Use a knife to cut food.	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> +3	<input type="checkbox"/> +4	<input type="checkbox"/> +5
6. Recreational activities in which you take some force or impact through your arm, shoulder, or hand (e.g., golf, hammering, tennis, etc.).	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> +3	<input type="checkbox"/> +4	<input type="checkbox"/> +5

	Not At All	Slightly	Moderately	Quite A Bit	Extremely
7. During the past week, to what extent has your arm, shoulder, or hand problem interfered with your normal social activities with family, friends, neighbors, or groups?	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> +3	<input type="checkbox"/> +4	<input type="checkbox"/> +5

	Not Limited At All	Slightly Limited	Moderately Limited	Very Limited	Unable
8. During the past week, were you limited in your work or other regular daily activities as a result of your arm, shoulder, or hand problem?	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> +3	<input type="checkbox"/> +4	<input type="checkbox"/> +5

	None	Mild	Moderate	Severe	Extreme
9. In the last week, please rate the severity of arm, shoulder, or hand pain.	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> +3	<input type="checkbox"/> +4	<input type="checkbox"/> +5
10. In the last week, please rate the severity of tingling (pins and needles) in your arm, shoulder, or hand.	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> +3	<input type="checkbox"/> +4	<input type="checkbox"/> +5

	No Difficulty	Mild Difficulty	Moderate Difficulty	Severe Difficulty	Cannot Sleep
11. During the past week, how much difficulty have you had sleeping because of the pain in your arm, shoulder, or hand?	<input type="checkbox"/> +1	<input type="checkbox"/> +2	<input type="checkbox"/> +3	<input type="checkbox"/> +4	<input type="checkbox"/> +5

Number of Completed Responses ('n'): _____ Sum of 'n' Responses (55 points): _____

$$\text{QuickDASH Score} = \left(\left[\frac{\text{sum of } n \text{ responses}}{n} \right] - 1 \right) \times 25, \text{ where } n \text{ is the number of completed responses}$$

Note: A QuickDash score can not be calculated if there is greater than 1 missing item.

QuickDASH Score (100 points): _____

© Institute for Work & Health. The tools listed on this website do not substitute for the informed opinion of a licensed physician or other health care provider. All scores should be re-checked. Please see our full Terms of Use.

4. Risultati

4.1 Tendinopatia Inserzionale Achillea – IAT

I 6 pazienti su cui sono state effettuate le infiltrazioni con PRP per il trattamento della tendinopatia achillea presentano un'età media di 49 anni e un follow-up medio di 5 anni.

A questi pazienti è stato sottoposto telefonicamente il questionario VISA-A, indagando prima la situazione clinica del paziente pre-trattamento e poi la situazione clinica del paziente al follow-up; sono emersi i seguenti risultati:

VISA-A pre	VISA-A fu	95% CI pre	95% CI fu	P value
70,4 ± 13,5	82,3 ± 11,2	56,238-84,595	74,513-97,987	<0,05

pre = pre trattamento con PRP

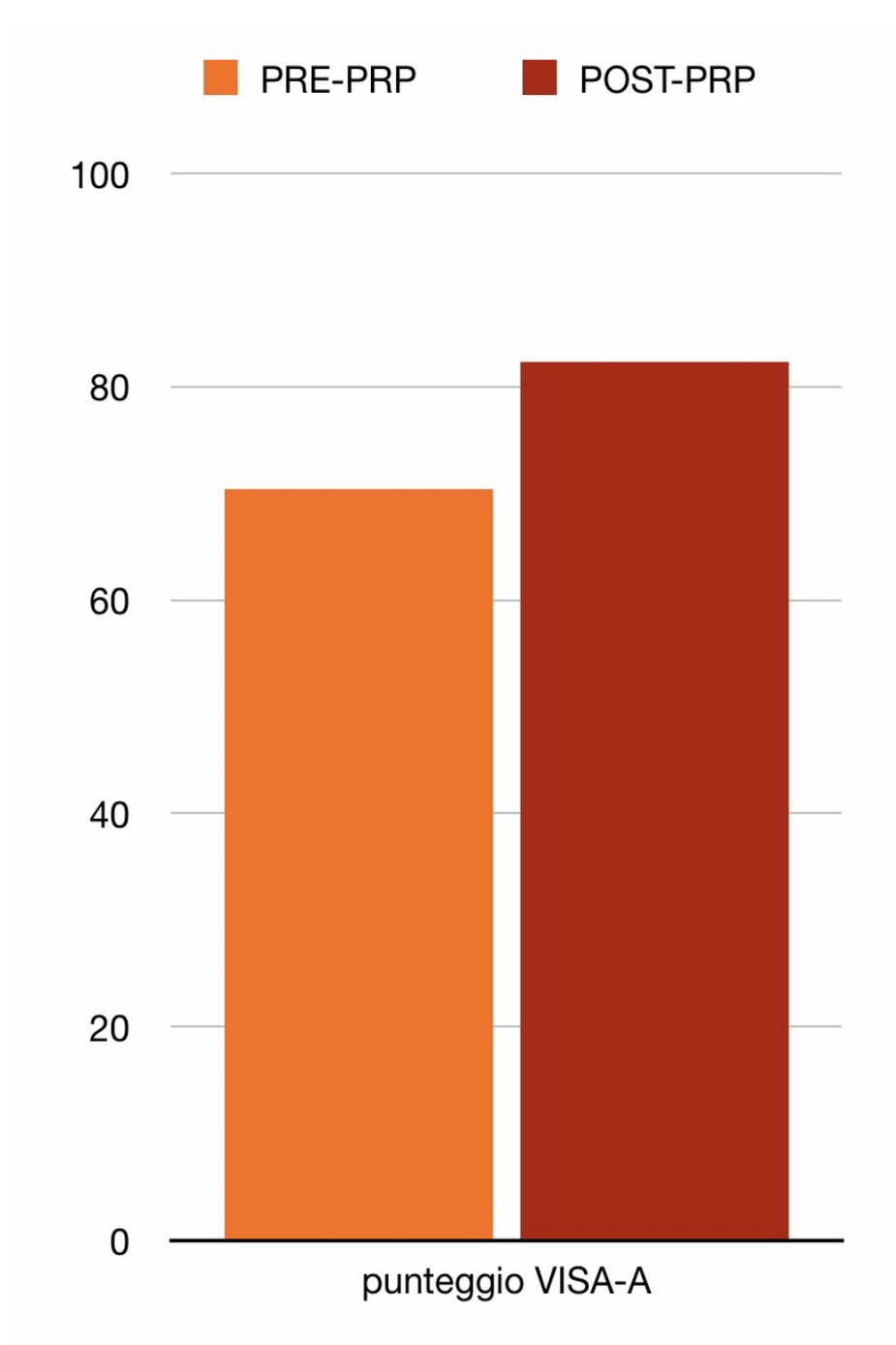
fu = al follow-up

Ottenendo dei punteggi statisticamente significativi, si è visto nel post-trattamento un aumento del punteggio medio del VISA-A di 11,9 punti.

Tra i pazienti considerati nello studio, al follow-up:

- Un solo paziente ha ottenuto la risoluzione completa della sintomatologia, con un punteggio VISA-A di 100
- Il paziente che ha avuto il miglioramento clinico più evidente, ha ottenuto una differenza di punteggio del VISA-A di 27 punti
- Il paziente che ha avuto il più scarso margine di miglioramento, con una differenza di punteggio del VISA-A di 6 punti, ha riferito che prima di effettuare le infiltrazioni con PRP la sua condizione era già candidabile al trattamento chirurgico
- Nessun paziente ha evidenziato effetti collaterali

Non è stato possibile valutare l'influenza di variabili come fumo, sesso del paziente e lato interessato sul risultato del trattamento.



4.2 Fascite Plantare

I 7 pazienti su cui sono state effettuate le infiltrazioni con PRP per il trattamento della fascite plantare presentano un'età media di 62 anni e un follow-up medio di 5 anni.

A questi pazienti è stato sottoposto telefonicamente il questionario AOFAS, indagando prima la situazione clinica del paziente pre-trattamento e poi la situazione clinica del paziente al follow-up; sono emersi i seguenti risultati:

AOFAS pre	AOFAS fu	95%CI pre	95%CI fu	P value
40,6±25,3	88,6±3,8	17,13-64,01	85,08-92,07	0,0003

pre = pre trattamento con PRP

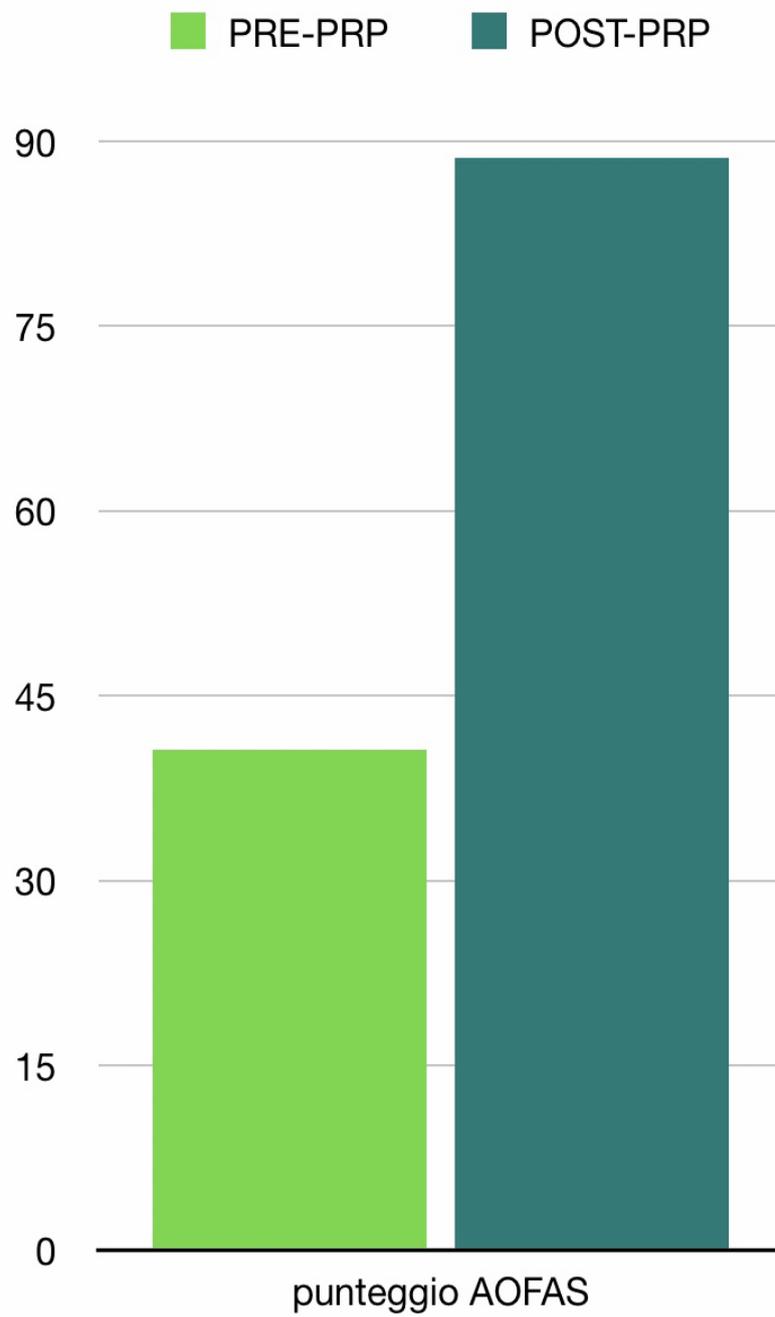
fu = al follow-up

Ottenendo dei punteggi statisticamente significativi, si è visto nel post-trattamento un aumento del punteggio medio dell'AOFAS di 48 punti.

Tra i pazienti considerati nello studio, al follow-up:

- Solo un paziente non ha raggiunto la completa risoluzione della sintomatologia, arrivando nel post-trattamento ad un punteggio di 80/90; il paziente in questione ha riferito un importante aumento di peso in seguito alle infiltrazioni con PRP, ritenendo essere questa la causa del persistere del fastidio a livello della fascia plantare
- Il paziente che ha avuto il miglioramento clinico più evidente, con una differenza di punteggio dell'AOFAS di 83 punti, ha riferito di essersi astenuto dalla pratica sportiva a lungo dopo essere stato trattato con PRP e di non aver mai caricato il peso sul piede durante l'attività lavorativa
- Nessun paziente ha evidenziato effetti collaterali

Non è stato possibile valutare l'influenza di variabili come fumo, sesso del paziente e lato interessato sul risultato del trattamento.



4.3 Epicondilite

I 7 pazienti su cui sono state effettuate le infiltrazioni con PRP per il trattamento dell'epicondilite presentano un'età media di 56 anni e un follow-up medio di 5 anni.

A questi pazienti è stato sottoposto telefonicamente il questionario QuickDASH, indagando prima la situazione clinica del paziente pre-trattamento e poi la situazione clinica del paziente post-trattamento; sono emersi i seguenti risultati:

QuickDASH pre	QuickDASH fu	95% CI pre	95% CI fu	P value
66,2±26,9	9,4±16,2	41,3-91,1	-5,560-24,389	0,0223

pre = pre trattamento con PRP

fu = al follow-up

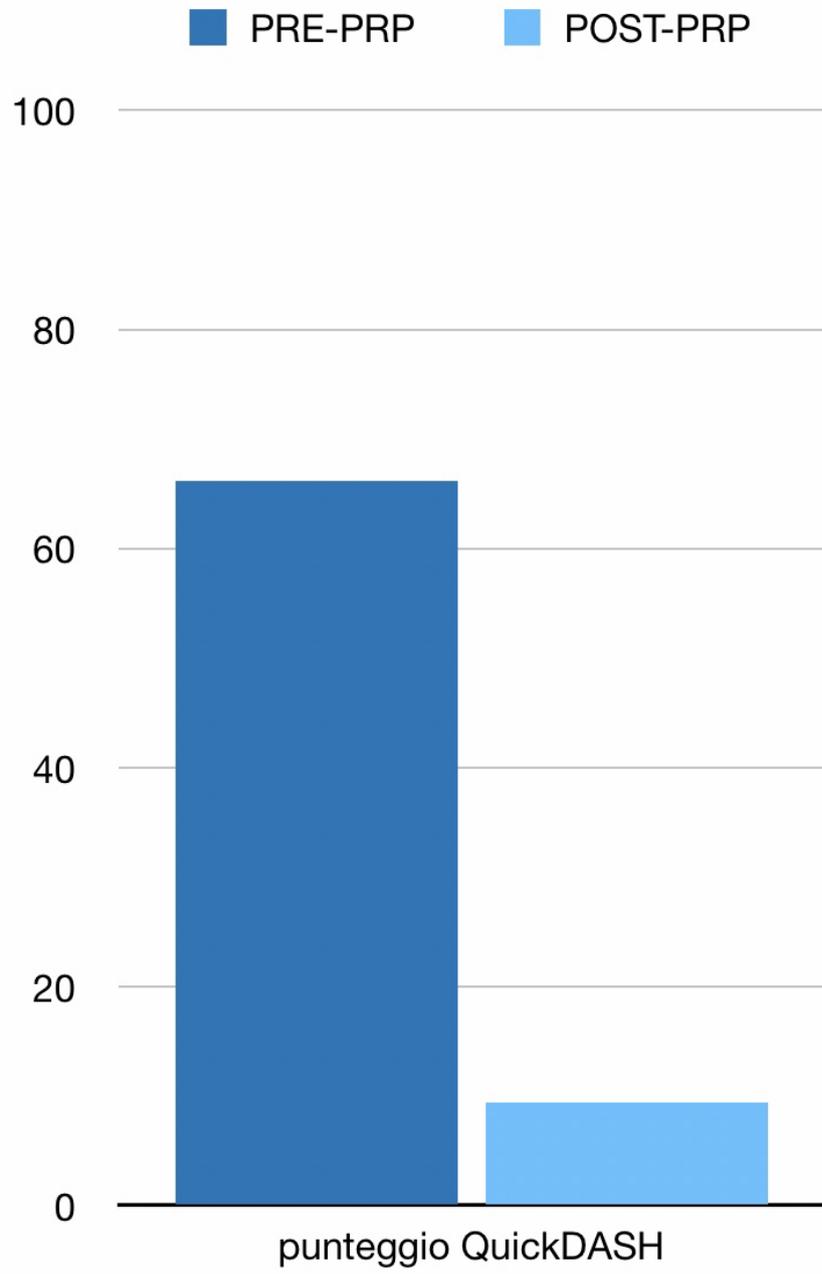
Ottenendo punteggi statisticamente significativi, si è visto nel post-trattamento una diminuzione del punteggio medio del QuickDASH di 56,8 punti.

Tra i pazienti considerati nello studio, al follow-up:

- I pazienti che hanno ottenuto una regressione completa della sintomatologia sono stati 4 su 7
- Il paziente che ha avuto il miglioramento clinico più evidente, con una differenza di punteggio del QuickDASH di 95 punti, ha riferito di non aver sforzato il braccio nei mesi seguenti alle infiltrazioni, né per l'attività lavorativa né per quella sportiva
- Il paziente che ha avuto il più scarso margine di miglioramento, con un punteggio del QuickDASH nel post-trattamento di 40,9, ha riferito di non aver potuto interrompere l'attività lavorativa, nella quale il braccio interessato da epicondilite veniva utilizzato con alta frequenza
- Nessun paziente ha evidenziato effetti collaterali

Nello studio di questo campione è emersa la spiccata preponderanza dell'interessamento patologico del gomito del braccio dominante (6 casi su 7).

Non è stato possibile valutare l'influenza di variabili come fumo e sesso del paziente sul risultato del trattamento.



5. Discussione

Il tendine è una struttura fondamentale nella dinamica dell'apparato locomotore, essendo impegnato nella trasmissione della forza generata dal muscolo alla leva ossea.

Le tendinopatie inserzionali, come la tendinopatia inserzionale achillea, la fascite plantare e l'epicondilite, sono un gruppo di patologie degenerative a carico dei tendini che portano col tempo a disabilità funzionale e a dolore cronico.

Il plasma arricchito di piastrine - PRP sembrerebbe essere una possibile alternativa alla chirurgia per il trattamento delle tendinopatie inserzionali, in quanto non presenta effetti collaterali di severa entità, ha origine autologa e viene somministrato con una tecnica incruenta e poco invasiva.

Lo scopo dello studio qui proposto è stato quello di valutare, in una popolazione di 20 pazienti affetti da tendinopatia inserzionale, quale fosse l'efficacia clinica delle infiltrazioni con plasma arricchito di piastrine.

I pazienti affetti da tendinopatia inserzionale achillea – IAT sono il gruppo che ha ottenuto il miglioramento meno evidente, benché abbiano tutti giovato del trattamento. Di questi pazienti, solo uno su 6 ha mostrato una completa regressione del quadro clinico; in seguito alle infiltrazioni con PRP si è evidenziata una differenza tra lo score medio pre-trattamento (70,4 su 100) e lo score medio post-trattamento (82,3 su 100) di soli 11,9 punti. Sembrerebbe che, per quanto riguarda la IAT, le infiltrazioni con plasma ricco di piastrine non siano state del tutto risolutive ma che migliorino solo in parte il quadro clinico dei soggetti affetti.

Il trattamento con plasma arricchito di piastrine nei pazienti affetti da fascite plantare ha dimostrato una notevole efficacia nel migliorare la sintomatologia, con una regressione completa in 6 casi su 7 e una differenza tra lo score medio pre-trattamento (40,6 su 90) e lo score medio post-trattamento (88,6 su 90) di ben 48 punti.

Nei pazienti affetti da epicondilite, il trattamento con plasma arricchito di piastrine ha portato a una regressione completa del quadro clinico in 4 pazienti su 7 e ad una differenza tra lo score medio pre-trattamento (66,2 su 100) e lo score medio post-trattamento (9,4 su 100) di 56,8 punti.

Le differenze che sono emerse tra i punteggi ottenuti dai pazienti nei questionari di valutazione pre e post trattamento hanno permesso di indagare alcune delle cause che hanno portato a una diversa efficacia delle infiltrazioni nella popolazione presa in esame.

Sembrerebbe infatti che, nei mesi seguenti al trattamento, l'astensione dall'attività fisica ed eventualmente lavorativa (se si tratta di lavori che richiedono di sforzare il segmento interessato) sia fondamentale per ottenere un risultato clinico migliore a lungo termine.

Anche altri fattori, come per esempio un aumento di peso importante, potrebbero avere un impatto sul risultato finale. Tuttavia non è stato possibile effettuare un'analisi multivariata per stabilire quali elementi abbiano influenzato maggiormente l'outcome.

Sono comunque da menzionare i limiti riscontrati nello svolgimento di questo studio:

- Il design retrospettivo
- La casistica limitata
- L'assenza di un gruppo di controllo
- La mancata analisi di alcune variabili che potrebbero influenzare l'outcome (come il tipo di attività lavorativa, lo sport, il BMI, etc)
- Le differenze nella preparazione del PRP tra i vari Centri Trasfusionali
- Il difficoltoso confronto con la Letteratura che ancora ad oggi riserva pareri discordanti in merito all'efficacia del PRP

In conclusione, dai risultati ottenuti da questo studio si può evincere come tutti i pazienti presi in esame abbiano giovato del trattamento con plasma arricchito di piastrine, in molti casi arrivando a una completa risoluzione del quadro clinico.

Inoltre, le infiltrazioni non hanno prodotto alcun tipo di effetto collaterale e al follow-up medio di 5 anni non si sono presentate recidive.

Il plasma arricchito di piastrine rimane un'alternativa promettente per il trattamento delle patologie muscolo-scheletriche ma si ritiene che siano necessari ulteriori studi che prendano in esame popolazioni di pazienti più ampie.

6. Bibliografia

1. Anastasi G., Zaccheo D. ed altri, *Trattato di Anatomia Umana*, quarta edizione, 2010
2. Young B., Heath J.W. ed altri, *Wheater's Functional Histology*, quarta edizione, 2000, 192
3. Kastelic J, Galeski A, Baer E., *Multicomposite structure of tendon*, Connect Tissue Res, 1978
4. Hazel R. C. Screen, David E. Berk, Karl E. Kadler, Francesco Ramirez, Marian F. Young, *Tendon Functional Extracellular Matrix*, J Orthop Res, Giugno 2015
5. N Andarawis-Puri, EL Flatow, LJ Soslowky, *Tendon Basic Science: Development, Repair, Regeneration and Healing*, J Orthop Res, 2015
6. P. Sharma, N. Maffulli, *Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling*, J Muskeloskelet Neuronal Interact, 2006
7. J. H-C. Wang, Q. Guo, B. Li, *Tendon Biomechanics and Mechanobiology—A Minireview of Basic Concepts and Recent Advancements*, Journal of Hand Therapy, 2012
8. Chavaunne T. Thorpe, Hazel R.C. Screen, *Tendon Structure and Composition*, Adv Exp Med Biol, 2016
9. L. Gaut, D. Duprez, *Tendon development and diseases*, WIREs Dev Biol, 2016
10. Kadler KE, Hojima Y, Prockop DJ, *Collagen fibrils in vitro grow from pointed tips in the C-to N-terminal direction*, Biochem J, 1990
11. Riley G, *The pathogenesis of tendinopathy - Amolecular perspective*, Rheumatology, 2004
12. Banos CC, Thomas AH, Kuo CK, *Collagen fibrillogenesis in tendon development: current models and regulation of fibril assembly*, Birth Defects Res Part C, 2008
13. Thorpe CT, Birch HL, Clegg PD, Screen HRC, *The role of the non-collagenous matrix in tendon function*, Int J Exp Pathol, 2013
14. Funakoshi T, Schmid T, Hsu H-P, Spector M, *Lubricin distribution in the goat infraspinatus tendon: a basis for interfascicular lubrication*, J Bone Joint Surg, 2008
15. Isogai Z, Aspberg A, Keene DR, Ono RN, Reinhardt DP, Sakai LY, *Versican interacts with fibrillin1 and links extracellular microfibrils to other connective tissue networks*, J Biol Chem, 2002
16. Smith RKW, Zunino L, Webbon PM, Heinegård D, *The distribution of Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) in tendon and its variation with tendon site, age and load*, Matrix Biol, 1997
17. Södersten F, Hulthenby K, Heinegård D, Johnston C, Ekman S, *Immunolocalization of collagens (I and III) and cartilage oligomeric matrix protein in the normal and injured equine superficial digital flexor tendon*, Connect Tissue Res, 2013
18. Järvinen TAH, Józsa L, Kannus P, Järvinen TLN, Hurme T, Kvist M, Peltö-Huikko M, Kalimo H, Järvinen M, *Mechanical loading regulates the expression of tenascin-C in the myotendinous junction and tendon but does not induce de novo synthesis in the skeletal muscle*, J Cell Sci, 2003
19. Grant TM, Thompson MS, Urban J, Yu J, *Elastic fibres are broadly distributed in tendon and highly localized around tenocytes*, J Anat, 2013
20. Kielty CM, Sherratt MJ, Shuttleworth CA, *Elastic fibres*, J Cell Sci, 2002
21. McNeilly CM, Banes AJ, Benjamin M, Ralphs JR, *Tendon cells in vivo form a three dimensional network of cell processes linked by gap junctions*, J Anat, 1996
22. Wang JH, *Mechanobiology of tendon*, JBiomech, 2006

23. Whittaker, P., Canham, P.B., *Demonstration of quantitative fabric analysis of tendon collagen using two-dimensional polarized light microscopy*, Matrix, 1991
24. Kastelic J, Palley I, Baer E., *A structural mechanical model for tendon crimping*, J Biomech 1980
25. Schatzker J, Branemark PI, *Intravital observations on the microvascular anatomy and microcirculation of the tendon*, Acta Orthop Scand Suppl, 1969
26. Stilwell DL Jr., *The innervation of tendon and aponeuroses*, Am J Anat, 1957
27. Maffulli N, Wong J, Almekinders LC, *Types and epidemiology of tendinopathy*, Clin Sports Med, Oct 2003
28. Benazzo F., Maffulli N., *An operative approach to Achilles tendinopathy*, Sports Med Arthroscopy Rev, 2000
29. Arndt AN, Komi PV, Bruggemann GP, Lukkariniemi J., *Individual muscle contributions to the in vivo achilles tendon force*, Clin Biomech, 1998
30. Khan KM, Cook JL, Bonar F, Harcourt P, Astrom M., *Histopathology of common tendinopathies. Update and implications for clinical management*, Sports Med, 1999
31. Filardo G, Di Matteo B, Kon E, Merli G, Marcacci M., *Platelet-rich plasma in tendon-related disorders: results and indications*, Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2018 Jul
32. Kujala UM, Sarna S, Kaprio J, *Cumulative incidence of Achilles tendon rupture and tendinopathy in male former elite athletes*, Clin J Sport Med, 2015
33. Lian OB, Engebretsen L, Bahr R, *Prevalence of jumper's knee among elite athletes from different sports: a cross-sectional study*, Am J Sports Med, 2005
34. Clancy WGJ. *Tendon trauma and overuse injuries*, In: Leadbetter WB, Buckwalter JA, Gordon SL, ed. *Sports- induced inflammation: clinical and basic science concepts*, Park Ridge, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1990
35. ClancyWGJ,NeidhartD,BrandRL., *Achilles tendonitis in runners: a report of 5 cases*, Am J Sports Med, 1976
36. Järvinen M,JozsaL,KannusP,et al, *Histopathological findings in chronic tendon disorders*, Scand J Med Sci Sports, 1997
37. Józsa L, Kannus P., *Human tendons*, Champaign (IL): Human Kinetics, 1997
38. Franchi M, Trirè A, Quaranta M, Orsini E, Ottani V., *Collagen structure of tendon relates to function*, ScientificWorldJournal, 2007 Mar
39. Roche AJ, Calder JD., *Achilles tendinopathy: A review of the current concepts of treatment*, Bone Joint J. 2013 Oct
40. Li Hong-Yun, Hua Ying-Hui, *Achilles Tendinopathy: Current Concepts about the Basic Science and Clinical Treatments*, Biomed Res Int. Epub 2016 Nov 3
41. Chimenti RL, Cychosz CC, Hall MM, Phisitkul P. *Current Concepts Review Update: Insertional Achilles Tendinopathy*. Foot Ankle Int. 2017 Oct.
42. S.Sobhani,R.Dekker,K.Postema,andP.U.Dijkstra,*Epidemiology of ankle and foot overuse injuries in sports: a systematic review*, Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, vol. 23, no. 6, 2013
43. Franz JR, Slane LC, Rasske K, Thelen DG. *Non-uniform in vivo deformations of the human Achilles tendon during walking*, Gait Posture., 2015

44. Chimenti RL, Bucklin M, Kelly M, et al., *Insertional Achilles tendinopathy associated with altered transverse compressive and axial tensile strain during ankle dorsiflexion*, J Orthop Res., 2017
45. Longo UG, Ronga M, Maffulli N., *Achilles Tendinopathy*, Sports Med Arthrosc Rev. 2018 Mar;26(1):16-30
46. Williams JG., *Achilles tendon lesions in sport*, Sports Med., 1986
47. Johnson RE, Haas K, Lindow K, Shields R., *Plantar fasciitis: what is the diagnosis and treatment?*, Orthop Nurs, 2014 Jul-Aug
48. Goff JD, Crawford R., *Diagnosis and treatment of plantar fasciitis*, Am Fam Physician, 2011 Sep
49. Cutts S., Obi N., Pasapula C., Chan W., *Plantar fasciitis*, Annals of The Royal College of Surgeons of England , 2012
50. Healey K., Chen K., *Plantar fasciitis: Current diagnostic modalities and treatments*, Clinical Podiatric Medical Surgery, 2010
51. Toomey E. P., *Plantar heel pain*, Foot and Ankle Clinics, 2009
52. Lawrence D. A., Rolen M. F., Morshed K. A., Moukaddam H., *MRI of heel pain*, American Journal of Roentgenology, 2013
53. Shiri R, Viikari-Juntura E., *Lateral and medial epicondylitis: role of occupational factors*, Best Pract Res Clin Rheumatol, 2011 Feb
54. Chard MD, Hazleman BL., *Tennis elbow –a reappraisal*, British Journal of Rheumatology, 1989 Jun
55. Pachito DV, Latorraca COC, Riera R., *Efficacy of platelet-rich plasma for non-transfusion use: Overview of systematic reviews*, Int J Clin Pract, 2019 Nov
56. Saucedo JM, Yaffe MA, Berschback JC, Hsu WK, Kalainov DM., *Platelet-rich plasma*, J Hand Surg Am., 2012 Mar
57. Le ADK, Enweze L, DeBaun MR, Dragoo JL., *Platelet-Rich Plasma*, Clin Sports Med. 2019 Jan
58. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA., *Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications*, Am J Sports Med, 2009 Nov
59. Conde Montero E, Fernández Santos ME, Suárez Fernández R., *Platelet-rich plasma: applications in dermatology*, Actas Dermosifiliogr. 2015 Mar; Epub, 2014 May
60. Samadi P, Sheykhhasan M, Khoshinani HM., *The Use of Platelet-Rich Plasma in Aesthetic and Regenerative Medicine: A Comprehensive Review*, Aesthetic Plast Surg, 2019 Jun, Epub 2018 Dec 14
61. Feigin K, Shope B., *Use of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Dentistry and Oral Surgery: Introduction and Review of the Literature*, J Vet Dent, 2019 Jun
62. Alessio-Mazzola M., Repetto I., Biti B., Trentini R., Formica M., Felli L., *Autologus US-guided PRP injection versus US-guided focal extracorporeal shock wave therapy for chronic lateral epicondylitis: a minimum of 2 year follow-up retrospective comparative study*, J Orthop Surg, 2018 Jan-Apr
63. Ambulatorio Clinica Ortopedica – Ospedale Policlinico San Martino (Genova)