

## Il significato dei frammenti di cartilagine nel contesto del tessuto erniato

*Significance of cartilage endplate within herniated disc tissue.*  
Lama P, Zehra U, Balkovec C, Claireaux HA, Flower L, Harding IJ, Dolan P, Adams MA  
Eur Spine J. 2014 Sep;23(9):1869-77. doi: 10.1007/s00586-014-3399-3. Epub 2014 Jun 20.

### Abstract

**Obiettivo:** l'ernia del disco talvolta contiene frammenti di cartilagine ialina ma la sua origine e il suo significato sono poco chiari. **Metodi:** sono state rimosse chirurgicamente le ernie di 21 pazienti (età 35-74 anni) con sintomi primari di sciatica (10 pazienti) o mal di schiena (11 pazienti). Sono state esaminate istologicamente le sezioni congelate, dello spessore di 5 microm, e gli anticorpi sono stati utilizzati per classificare l'enzima degradante la matrice MMP 1, il mediatore pro-infiammatori TNF-alfa e il marcatore di proliferazione cellulare Ki-67. Le proporzioni di ciascun tipo di tessuto sono state quantificate mediante un'analisi delle immagini. Le componenti cartilaginee e ossee dei piatti sono state esaminate a partire da sezioni congelate di 7 microm ricavate da 16 colonne vertebrali di cadaveri di età compresa tra 61 e 98 anni. **Risultati:** i frammenti cartilaginei sono stati individuati all'interno di 10 ernie. Avevano in media una lunghezza di 5,0 mm, comprendevano il 25% della zona erniata e 2 includevano tessuto osseo. La presenza di cartilagine ialina è risultata più frequente nelle ernie dei pazienti con sciatica (7/10) rispetto ai pazienti con mal di schiena (3/11,  $P = 0,050$ ) e la zona (%) dell'ernia occupata dalla cartilagine era maggiore nei pazienti con sciatica ( $P < 0,05$ ). I frammenti di cartilagine mostravano scarsi segni di gonfiore, perdita di proteoglicani o invasione delle cellule infiammatorie sebbene l'aggregazione cellulare fosse comune e il TNF-alfa talvolta espresso. Ciascun frammento di cartilagine mostrava almeno un margine diritto come se fosse stato staccato dal piatto osseo e questo meccanismo è stato dimostrato attraverso esperimenti meccanici preliminari. **Conclusioni:** le ernie del disco contengono spesso della cartilagine rimossa dai piatti vertebrali. I frammenti di cartilagine mostrano gonfiore o perdita di proteoglicani minimi e possono riassorbirsi lentamente aumentando il rischio di sciatica persistente. La perdita di cartilagine provoca un aumento della permeabilità del piatto facilitando l'infiammazione del piatto stesso e l'infezione del disco.

### Commento

Carlo Trevisan

#### Il valore scientifico

Studio istologico ed immunohistochimico su tessuto erniato rimosso chirurgicamente in pazienti operati per sciatica o dolore lombare. Questi studi che applicano metodiche della ricerca di base in ambito clinico hanno il pregio di aiutare a formulare nuove ipotesi per una miglior comprensione dei meccanismi fisiopatologici di malattia.

#### Lo studio

Il tessuto erniato del disco intervertebrale che viene rimosso durante l'atto chirurgico contiene diverse quantità di nucleo polposo, di annulus fibroso, di cartilagine ialina e di osso. Il materiale prevalente è il nucleo polposo quando l'ernia è estrusa e i pazienti hanno un'età inferiore ai 30 anni. Nei pazienti sopra i 30 anni il materiale prevalente deriva dall'annulus. La cartilagine ialina generalmente rappresenta una piccola porzione della massa erniata e si riscontra in misura maggiore nei pazienti oltre i 50 anni.

La composizione della massa erniata è importante. Il nucleo polposo ha un elevato contenuto in proteoglicani e possiede una struttura di connettivo lasso che si rapprende rapidamente dopo che il materiale è fuoriuscito dai confini dell'ambiente sotto pressione del disco vertebrale. Inoltre, la sua tenue struttura consente facilmente la penetrazione di cellule infiammatorie e di gettoni vascolari che ne facilitano il riassorbimento.

Meno noto è il significato della presenza di cartilagine ialina nell'ambito del materiale erniato. La cartilagine con la sua densa trama collagene tridimensionale non rilascia facilmente i proteoglicani e si riassorbe difficilmente dando luogo ad un'ernia "dura" che può condizionare una compressione radicolare più severa e persistente. Altre conseguenze cliniche di un'erniazione della cartilagine ialina possono derivare dal piatto o limitante del corpo vertebrale che è densamente innervato e che potrebbe condurre ad un'intensa lombalgia e che perdendo la sua funzione di barriera potrebbe facilitare l'insorgenza e la persistenza di fenomeni infiammatori. Infine, l'asportazione di porzioni di cartilagine dal piatto potrebbe facilitare la fuga di acqua dal nucleo polposo con conseguente decompressione e degenerazione.

Sebbene oggi si sia stabilito che i piatti vertebrali sono coinvolti nel dolore discogenico, ci sono poche evidenze a supporto dei meccanismi appena suggeriti.

Lo scopo di questo studio è stato quello di gettare luce sul ruolo della presenza di cartilagine ialina nel contesto del materiale erniato e del danno del piatto vertebrale.

Ventun campioni di materiale erniato sono stati ottenuti da pazienti operati per sciatica e/o lombalgia di sospetta origine discale e 16 campioni autoptici sono stati utilizzati per studiare la connessione tra disco e cartilagine ialina e cartilagine ialina ed osso. Nelle sezioni istologiche sono stati utilizzati anticorpi marcati per individuare le cellule produttrici di metalloproteinasi I della matrice (MMP1 - il principale enzima di degradazione della matrice collagene nei dischi degenerati e lesionati), TNFalfa (un mediatore pro-infiammatorio importante nel riassorbimento del materiale erniato) e di Ki-67 (un marker di proliferazione cellulare). Inoltre è stato eseguito un esperimento preliminare su 5 campioni autoptici per studiare le modalità di distacco della cartilagine ialina dall'osso subcontrale a livello dei piatti vertebrali.

#### *Istologia della giunzione disco-vertebra*

L'istologia dei campioni autoptici ha dimostrato una tenace adesione tra cartilagine ialina e annulus per mezzo di larghe fibre collagene. La connessione tra cartilagine e osso è apparsa continua senza alcuna discontinuità. Le interruzioni del piatto si verificano tipicamente tra osso e cartilagine con piano di clivaggio diritto, in alcuni casi con frammenti di osso adesi alla cartilagine. Alcune piccole fissurazioni nella cartilagine suggeriscono un cedimento in tensione della cartilagine. Non si è osservato alcun vaso sanguigno passare attraverso queste fissurazioni verso il disco.

#### *Istologia ed Immunoistochimica del Materiale Erniato*

Dieci dei 21 campioni di materiale erniato contenevano da 1 a 3 frammenti di cartilagine ialina attaccata all'annulus fibroso. La cartilagine ialina era presente in maggior proporzione nei soggetti affetti di sciatica (7 su 19) rispetto a coloro con lombalgia (3 su 11).

La lunghezza e l'area media dei frammenti di cartilagine erano maggiori nei pazienti con sciatica rispetto a coloro senza sciatica.

Tutti i frammenti di cartilagine ialina mostravano un lato relativamente lungo e diritto suggestivo di un loro distacco dall'osso nella regione della cartilagine calcificata ed alla loro periferia erano presenti capillari e cellule infiammatorie.

La maggior parte delle cellule positive per MMP1 e Ki-67 si trovavano nel tessuto fibroso e i marker di riassorbimento e infiammazione erano meno presenti nella cartilagine.

#### *Test Meccanici*

I test in tensione hanno confermato che i tessuti dell'annulus e del nucleo possono strappare la cartilagine del piatto tibiale dalle sue connessioni ossee.

In conclusione, circa metà dei campioni conteneva della cartilagine ialina. I frammenti avevano una lunghezza media di 5 mm e rappresentavano il 26% dell'area del materiale erniato. La loro dimensione e forma ed il fatto che alcuni avevano dei frammenti d'osso attaccati, suggeriscono che siano stati strappati dal piatto vertebrale.

### La letteratura

In uno studio precedente, Willemberg e coll. riscontrarono cartilagine ialina nel 53% dei loro campioni e li trovarono associati maggiormente nei soggetti di età maggiore, di sesso femminile con una sintomatologia più severa e al livello di L5-S1.

Il dato di una sintomatologia più severa associata ai frammenti di cartilagine è riportato in altri studi. Anche il meccanismo di fallimento in tensione della cartilagine è stato dimostrato in altri studi.

La giunzione tra disco e annulus è debole in tensione in quanto in condizioni fisiologiche i due tessuti sono sollecitati in compressione e questa compressione si mantiene anche quando la colonna vertebrale è flessa. Tuttavia, quando la colonna è soggetta a momenti di flessione estrema (come nei movimenti di sollevamento di carichi) il disco può cedere mediante una distrazione eccessiva dell'annulus.

Se si immergono cartilagine ialina, annulus e nucleo in soluzione salina, le ultime si rigonfieranno con un aumento della loro porosità e perdita dei proteoglicani, cosa che non succederà alla densa trama connettivale della cartilagine ialina. I proteoglicani inibiscono la neoangiogenesi e questo spiega come mai il materiale nucleare e annulare sono rivascularizzati ed in parte riassorbiti mentre la cartilagine permane inalterata. I risultati dello studio supportano le ipotesi che le lesioni del piatto vertebrale da distacco di frammenti cartilaginei possano indurre alterazioni dei piatti che possono essere all'origine di un dolore lombare cronico.

	<i>n</i>	<i>Età (anni)</i>	<i>Grado di Pfirmann</i>	<i>Durata dei sintomi (mesi)</i>	<i>Sesso (maschile/femminile)</i>
Presenza di cartilagine nell'ernia	10				
Sciatica	7	52 (38–67)	3.4 (3–4)	25 (2–60)	2 M/5F
LBP	3	47 (45–50)	4.0 (all 4)	10 (9–12)	1 M/2F
Assenza di cartilagine	11				
Sciatica	3	50 (37–68)	3.7 (3–4)	9 (4–12)	2 M/1F
LBP	8	55 (35–74)	5.5 (35–74)	8 (3–18)	4 M/4F

*Caratteristiche dei pazienti. Dati medi (min–max) relativi ai vari gruppi di pazienti. 10 pazienti riferiscono la sciatica come sintomo principale e 11 la lombalgia (LBP)*

### Domande per la Formazione a Distanza (FAD)

**2015-F3-36-1) In quali tessuti provenienti dal materiale erniato si è riscontrato il maggior numero di cellule positive per MMP1 e Ki-67?**

- L'annulus fibroso
- La cartilagine ialina
- L'annulus fibroso, nucleo polposo e cartilagine ialina
- Il nucleo polposo

*Tutte le domande dei singoli articoli (identificate dal codice sopra indicato) saranno raccolte nel **questionario finale** che dovrà essere compilato nel mese di dicembre da parte di coloro che si sono iscritti (o si iscriveranno) al programma facoltativo di FORMAZIONE A DISTANZA - **FAD** (vedi [www.gss.it/associa.htm](http://www.gss.it/associa.htm)) per conseguire l'ATTESTATO GSS FAD o i 50 CREDITI ECM FAD*

