

# La sinoviectomia isotopica del ginocchio con Y90 in pazienti affetti da artrite reumatoide: nostre esperienze

## *Knee radiosynovectomy with Y90 in patients with rheumatoid arthritis: our experiences*

W. Troise Rioda<sup>1</sup>, A. Nervetti<sup>1</sup>, G. Ugolotti<sup>2</sup>, G. Adorni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Biomediche, Sezione di Reumatologia, Università degli Studi di Parma e Unità Operativa di Reumatologia e Medicina Interna; <sup>2</sup>Unità Operativa di Medicina Nucleare; Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

### SUMMARY

*In this study we resume the results of a twenty year-long experience with knee radiosynovectomy in patients with rheumatoid arthritis. We treated 840 patients; the total of treated knees was 1030; from our experience it arises that best and fastest results come from patients in stadium I and higher improvement is between 1st and 3rd year from first treatment in all patients considered. Best improvements occur in less severe patients; in most severe patients they last longer in time. Radioisotopic sinoviectomy represents a good therapeutic goal; about 75% of patients shows a significant reduction in presenting numbers of knee swelling events and a benefit on the quality of life.*

Reumatismo, 2008; 60(3):206-211

Le infiammazioni croniche della membrana sinoviale si caratterizzano per la formazione del “panno sinoviale” e possono determinare nel tempo distruzione della cartilagine articolare e degenerazione dell’osso subcondrale, oltre ad essere responsabili del dolore, della tumefazione e della limitazione funzionale e infine, se non trattate, evolvere verso la deformità e l’anchilosi articolare.

La sinoviectomia radioisotopica rappresenta una terapia locale che consiste nell’iniezione intraarticolare di una sospensione colloidale di particelle radioemittenti.

Questa procedura è nota da tempo. Nel 1877 Volmann iniziò a parlare di sinoviectomia, che allora si riferiva alla procedura di asportazione chirurgica della sinovia del ginocchio.

Nel 1924 comparve un report pre-clinico dell’azione di un radionuclide (radio-thorio), somministrato localmente, sulla sinovia (1); dal 1950 si praticarono sinoviectomie chirurgiche estese e sinoviectomie con radioisotopi: notizie di queste ultime vennero pubblicate per la prima volta nel 1952 ad opera di Fellingner e Schmid (2); nel 1963 venne usato dell’Au-198 per infiltrazioni articolari; nel 1968 Delbarre introdusse infine la definizione di sinoviortesi (3).

L’yttrio-90 utilizzato oggi venne sfruttato sempre più frequentemente a partire dagli anni ’70 (4).

Lo scopo è quello di distruggere e quindi rimuovere il tessuto sinoviale sede del processo flogistico grazie alla radio-emittenza delle particelle che vengono a contatto con il tessuto, risparmiando le strutture sottostanti (cartilagine e osso subcondrale) e la cute sovrastante; per questo motivo, i radionuclidi vengono scelti secondo le loro caratteristiche fisiche: per essere utilizzati devono possedere energia sufficiente per penetrare e ablatore la sinovia infiammata, ma tuttavia limitata per non danneggiare gli altri tessuti.

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Walter Troise Rioda  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma  
Reumatologia  
Via Gramsci, 14 - 43100 Parma  
E-mail: troise@unipr.it

I radionuclidi devono essere legati a particelle biodegradabili, per evitare reazioni granulomatose (5); le particelle devono essere tanto piccole da essere fagocitate, ma di dimensioni sufficientemente grandi da non poter essere trasportate attraverso i linfatici prima di essere fagocitate: la misura ideale è di 5-10 micron (6).

I radionuclidi beta-emittenti hanno un potere di penetrazione di pochi millimetri, un'emivita ridotta ed alta energia. Quelli utilizzati ed approvati in Europa sono Yttrio-90, Renio-186 ed Erblio-169 (7). In base alla articolazione da trattare, cioè alla distanza di penetrazione e alle dimensioni e allo spessore medio della sinovia, si utilizzano i differenti radioisotopi (8).

- L'Erblio-169 possiede un'emivita di 9.4 giorni, l'energia massima della radiazione beta emittente è pari a 0.34 MeV, la penetrazione nei tessuti molli è di 0.3-1,2 mm; viene preferito per le piccole articolazioni di mani e piedi (metacarpo-falangee, metatarso-falangee, interfalangee).

- Il Renio-186 ha un'emivita di 3.7 giorni; l'energia massima della radiazione beta è di 1.07 MeV, la penetrazione nei tessuti molli è pari a 1.2-3.7 mm; possiede anche una minima emittenza gamma; viene scelto per l'infiltrazione di spalla, anca, gomito, polso, caviglia, articolazioni subtalari.

- L'Yttrio-90 possiede un'emivita di 2,7 giorni, l'energia massima della beta-radiazione è di 2.27 MeV; la penetrazione nei tessuti molli è di 3.6-11 mm, viene preferibilmente utilizzato per il ginocchio.

I dosaggi comunemente impiegati sono di 185 MBq per l'Yttrio, di 37-185 MBq per il Renio e di 1-37 per il Renio (Tab. I).

L'Yttrio-90, che è l'isotopo utilizzato nelle sinoviortesi del ginocchio, agisce riducendo il numero e la taglia dei villi sinoviali, con decremento dell'iperemia nelle prime fasi; successivamente si assiste ad un processo di sclerosi e fibrosi a carico dello stroma che diminuisce la capacità di filtrazione/assorbimento del fluido e a riduzione e scomparsa dell'infiltrato mononucleato della sinovia; la cartilagine articolare sottostante subisce un danno diffuso minimo (9, 10).

La sinoviortesi viene impiegata in presenza di patologia infiammatoria cronica o persistente della membrana sinoviale, con dolore e tumefazione articolare, in cui vi sia stata inefficacia del trattamento sistemico della malattia con i farmaci tradizionali o di fondo, assunti per almeno 6 mesi, ed inefficacia di artrocentesi e infiltrazione di corticosteroidi a lunga durata d'azione (11).

**Tabella I** - Radionuclidi impiegati nella sinoviortesi.

Isotopo	Y-90	RE-186	ER-169
Emivita (gg)	2,7	3,7	9,4
Radiazione	beta	beta-gamma	beta
Energia beta (MeV)	2,27	1,07	0,34
Penetrazione (mm)	3,6-11	1,2-3,7	0,3-1
Veicolo	Citrato	Solfato	Citrato
Dosaggio (MBq)	185	37-185	15-37
Articolazioni	Ginocchio	Spalla Gomito Polso Anca Tarso	MCF IFP IFD MTF

Secondo le "EANM procedure guidelines for radiosynoviectomy" (12), e secondo il "Symposium of Interventional Nuclear medicine: Radionuclide therapy of inflammatory joint disease" (13) la radiosinoviortesi possiede le seguenti indicazioni: artrite reumatoide, spondiloartropatie sieronegative (artrite psoriasica, artrite reattiva, artropatie associate a malattie infiammatorie intestinali, spondiloartropatia indifferenziata), una varietà di malattie infiammatorie articolari (es. malattia di Lyme, malattia di Behcet), nel caso di versamento articolare persistente, di artrite emofilica, di artrite da cristalli di CPPD; nella sinovite pigmentosa villonodulare; nel versamento articolare persistente dopo artroprotesi (protesi dolorose); nelle artriti indifferenziate (caratterizzate da sinovite, ispessimento sinoviale, versamento).

Le controindicazioni dettate dalle suddette linee guida EANM vengono distinte in assolute, (gravidanza, allattamento, infezioni locali della cute o intraarticolari, rotture di cisti poplitee e fratture intraarticolari) e relative, (età inferiore ai 20 anni, instabilità articolare, evidenza di danno cartilagineo articolare) (Tab. II).

Gli effetti collaterali del trattamento si suddividono in effetti collaterali possibili, cioè reazione generale da radiazione, temporaneo aumento della si-

**Tabella II** - Controindicazioni alla sinoviortesi.

Assolute	Relative
Gravidanza	Età <20 anni (alterazioni genetiche)
Allattamento	Età <50 anni (irradiazioni ovaie e spermatozoi)
Infezioni locali	Instabilità articolari
Rotture di cisti poplitee	Marcato danno cartilagineo articolare
Fratture intraarticolari	

**Tabella III** - Effetti collaterali della sinoviortesi.

Possibili	Opinabili
Reazione generale da radiazione	Sviluppo di alterazioni degenerative articolari
Temporaneo aumento della sinovite	Sviluppo di neoplasie
Radionecrosi	Danni genetici
Sinovite da radiazioni	

novite, sinovite da radiazioni, con aumento del dolore, radionecrosi ed effetti collaterali opinabili cioè sviluppo di alterazioni degenerative dell'articolazione, sviluppo di neoplasie, danni genetici (Tab. III) (14, 15).

Il trattamento con radioisotopi, se la prima infiltrazione risulta inefficace, può essere ripetuto dopo 6 mesi, cioè dopo un periodo sufficiente a valutare l'eventuale successo terapeutico. Il secondo trattamento può risultare utile, sia nel caso di recidiva, che qualora si fosse riscontrato il fallimento del primo (16). I pazienti per i quali una sola infiltrazione potrebbe non essere sufficiente sono soprattutto quelli che presentano una sinovia particolarmente spessa (evidenza ecografica) oppure quando l'articolazione è già notevolmente compromessa. Per valutare il successo terapeutico si può utilizzare la scintigrafia ossea trifasica: esiste infatti una correlazione tra la riduzione della perfusione ematica, la riduzione del dolore e della tumefazione sinoviale (17).

Non c'è evidenza che le radiazioni derivanti dalla radiosinovietomia aumentino il rischio di neoplasie maligne, almeno nei pazienti affetti da artrite reumatoide (18).

## MATERIALI E METODI

La dose di Y90 utilizzata per l'iniezione intraarticolare nel ginocchio è stata di 185 MBq (corrispondenti ai vecchi 5 millicurie) diluita in 2,5 cc di soluzione fisiologica

L'accesso articolare è stato quello laterale sotto rotuleo; abbiamo eseguito, ove necessario, artrocentesi per evitare interferenze ed evacuando il ginocchio in modo che l'isotopo si portasse il più possibile vicino alla sinovia; abbiamo poi iniettato 10 cc di lidocaina sia a scopo anestetico che antipermeabilizzante.

Vista la relativa facilità di accesso all'articolazione del ginocchio abbiamo lavorato con amplificatore di

**Tabella IV** - Casistica.

Diagnosi	N. Pazienti	N. Articolazioni (ginocchia)
Artrite Reumatoide	840	1.030
Osteoartrosi	201	220
Condrocalsinosi	101	111
Artropatia emofilia	10	15
Protesi dolorose	42	62
	1.194	1.438

**Tabella V** - Caratteristiche dei pazienti esaminati.

Età (anni)	v.m. 58,15 (range (30-79))
Sesso (M/F)	233/607
Steinbrocker I	155
Steinbrocker II	438
Steinbrocker III	247
	840

brillanza solo le prime volte iniettando anche una piccola quantità di mezzo di contrasto per essere certi di essere nella cavità. Per proteggere l'operatore sono stati impiegati guanti in lattice e siringa schermata con una camicia di plastica di un cm di spessore; l'operatore era munito di dosimetro per il corpo e per le estremità. Il trattamento è stato effettuato ambulatorialmente presso la Medicina Nucleare, è stato concesso al paziente di arrivare al domicilio con mezzi propri ma poi è stato imposto un riposo a letto assoluto per tre giorni onde evitare lo sconfinamento del radioisotopo (19).

Nel presente lavoro riportiamo i risultati della nostra esperienza in 840 pazienti affetti da Artrite Reumatoide per un totale di 1030 articolazioni trattate; abbiamo inoltre trattato altri tipi di patologie (Tab. IV) i cui risultati riporteremo in altra sede. Le caratteristiche dei pazienti trattati sono riportate nella tabella V (non sono stati trattati paziente in classe di Steinbrocker IV in quanto la malattia era in fase troppo avanzata).

I pazienti considerati sono stati trattati nell'arco di circa 20 anni. Dove è stato possibile sono stati utilizzati come criteri di valutazione la scala del dolore VAS, la misura della tumefazione-versamento, l'escursione articolare e il giudizio soggettivo da parte di medico e di paziente del performance status con una scala da 0 a 100, l'indice funzionale di Lequesne e di Womac per il ginocchio. Essendo pazienti che praticano un occasionale accesso ambulatoriale solo raramente è stato possibile ottenere valutazioni ecografiche o TC.

A causa quindi della non omogeneità dei dati in no-

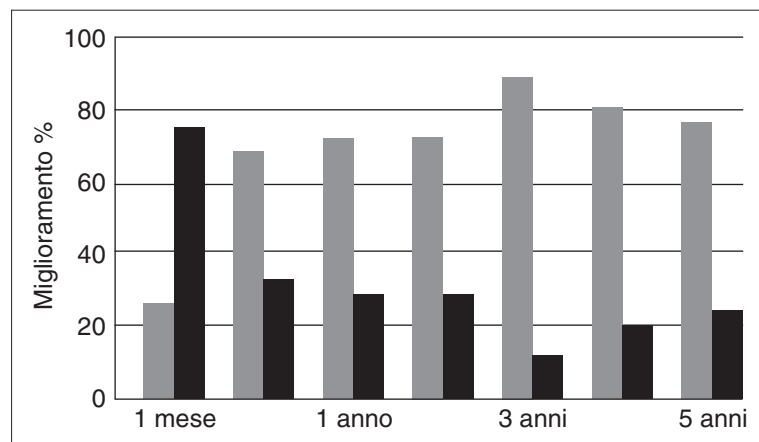
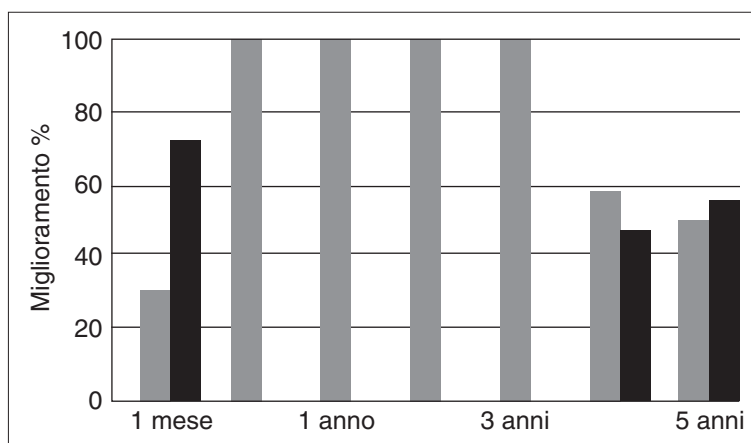
stro possesso, ma per non perdere informazioni, per ogni paziente abbiamo tenuto in considerazione le variazioni nel tempo dei parametri considerati, come segue: variazione da 0-25% dei valori pre-trattamento risultato nullo; da 25 a 50% risultato scarso, da 50-75% risultato buono, da 75-100% risultato molto buono.

## RISULTATI

I risultati sono riportati nelle figure 1, 2 e 3 dove viene riportato il miglioramento in % ottenuto nei nostri pazienti.

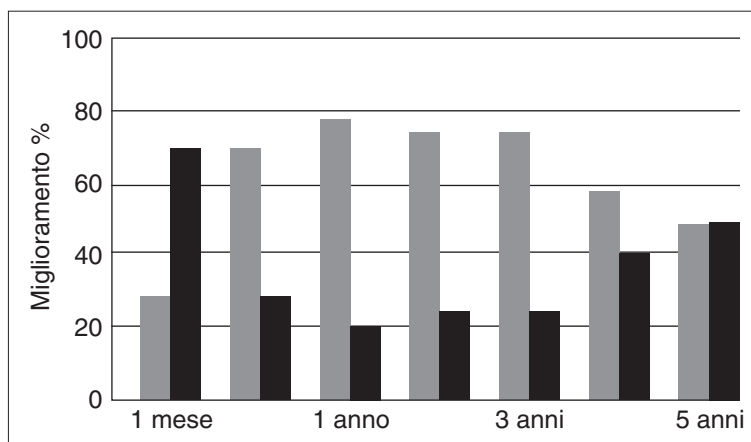
Dall'esame delle figure si evince che i risultati migliori e più rapidi si ottengono nei pazienti in sta-

**Figura 1** - Risultati nei 150 paziente affetti da AR (stadio I - trattato un solo ginocchio)  
■ buono-molto buono, ■ nullo-scarso.



**Figura 2** - Risultati nei 367 paziente affetti da AR (stadio II - trattato un solo ginocchio)  
■ buono-molto buono, ■ nullo-scarso.

**Figura 3** - Risultati nei 203 paziente affetti da AR (stadio III - trattato un solo ginocchio)  
■ buono-molto buono, ■ nullo-scarso.



dio I (Fig. 1); in ogni caso il picco di miglioramento è fra il 1° ed il 3° anno in tutti i pazienti esaminati (Figg. 1-3) Il fatto che i risultati migliori si ottengano nei pazienti meno gravi è abbastanza intuitivo; inaspettatamente invece nei pazienti più gravi il miglioramento si protrae di più nel tempo (Fig. 3).

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I benefici della sinoviectomia radioisotopica possono essere così riassunti:

1. la sinoviectomia radio-isotopica presenta un discreto successo terapeutico: approssimativamente il 75% dei pazienti mostra una significativa riduzione del numero degli eventi di idrartro;
2. nella nostra casistica vengono trattati prevalentemente pazienti over 60 e molto spesso con

comorbidità (ipertensione arteriosa, dislipidemie, cardiopatie, pneumopatie, epatopatie croniche), nei quali un trattamento farmacologico con farmaci di fondo potrebbe aggravare la patologia d'organo;

3. la radiosinovioresi migliora la capacità funzionale e riduce il dolore, migliorando la qualità di vita;
4. I costi sono esigui e minori di quelli che comporterebbe una sinoviectomia chirurgica (strumenti, ospedalizzazione, operatori).

Riteniamo che la sinoviectomia con radioisotopi sia una valida alternativa, nei pazienti che vi possono essere candidati, sia alla procedura chirurgica che a prolungate terapie con farmaci potenzialmente tossici, specialmente quando l'interessamento articolare è limitato alle ginocchia o quando questo aspetto è tale da comportare una importante compromissione nella qualità di vita del paziente.

### RIASSUNTO

Gli autori riportano i risultati della loro esperienza ventennale relativa alla radiosinovioresi del ginocchio in pazienti affetti da artrite reumatoide.

Sono stati trattati 840 pazienti per un totale di 1.030 ginocchia; dai dati emerge che i risultati migliori e più rapidi si ottengono nei pazienti in stadio I ed il picco di miglioramento è fra il 1° ed il 3° anno dal trattamento in tutti i pazienti esaminati

I risultati migliori si ottengono nei pazienti meno gravi; nei pazienti più gravi il miglioramento si protrae però di più nel tempo.

La sinoviectomia radio-isotopica offre un buon successo terapeutico: approssimativamente il 75% dei pazienti mostra una significativa riduzione del numero degli eventi di idrartro ed un beneficio sulla qualità della vita.

**Parole chiave** - Radiosinovioresi, yttrio90, artrite reumatoide, ginocchio.

**Key words** - Radiosynovectomy, yttrium90, rheumatoid arthritis, knee.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ishido C. Uber die Wirkung des Radiothorium auf die Gelenke. Strahlentherapie 1924; 15: 537-44.
2. Fellingner K, Schmid J. Local therapy of rheumatic diseases. Wien Z Inn Med 1952; 33: 351-63.
3. Delbarre F, Cayla J, Menkes C, Aignan M, Roucayrol JC, Ingrand J. La synoviothèse par les radioisotopes. Presse Med 1968; 76: 1045-50.
4. Delbarre F, Le Go A, Menkes C, Aignan M. Double blind statistical study of therapeutic effect of a radioactivity yttrium (90Y) charged colloid on rheumatoid arthritis of the knee. C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D 1974; 279: 1051-4.
5. Deutsch E, Brodack JW, Deutsch KF. Radiation synovectomy revisited. Eur J Nucl Med 1993; 20: 1113-927.
6. Noble J, Jones AG, Davies MA, Sledge CB, Kramer RI, Livni E. Leakage of radioactive particle systems from a synovial joint studied with a gamma camera. Its application to radiation synovectomy. J Bone Joint Surg Am 1983; 65: 381-9.
7. Fischer M, Modder G. Radionuclide therapy of inflammatory joint diseases. Nucl Med Commun 2002; 23: 829-31.
8. Johnson LS, Yanch JC, Shortkroff S, Barnes CL, Spitzer AI, Sledge CB. Beta-particle dosimetry in radiation synovectomy. Eur J Nucl Med 1995; 22: 977-88.
9. Beker W. State of the art of therapy in nuclear medicine. Rev Esp Med Nucl 2000; 19: 437-51.
10. Gratz S, Gobel D, Becker W. Radiosynoviothèse in inflammatory joint diseases. Orthopade 2000; 29: 164-70.
11. Farahati J, Reiners C, Fischer M et al. Guidelines for radiosynoviothèse. Nuclarmedizin 1999; 38: 254-5.

12. EANM Procedure Guideline for Radiosynoviectomy. Eur J Nucl Med 2003; 30: BP12-6.
13. Fischer M, Moder G. Symposium of interventional nuclear medicine: radionuclide therapy of inflammatory joint diseases. Nucl Med Commun 2002; 23: 829-31.
14. Kampen WI, Matis E, Czech N, Massoudi S, Brenner W, Henze E. Komplikationen nach Radiosynoviorthese: erste Ergebnisse einer Umfrage zu Häufigkeit und therapeutischen Optionen. Nuklearmedizin 2004; 43(suppl): A21.
15. Lloyd DC, Reeder EJ. Chromosome aberrations and intrar-articular yttrium-90. Lancet 1978; 1: 617.
16. Kraft O, Kasperek R, Stepien A. Reradiosynoviorthese of the knee. Cancer Biother Radiopharm 2005; 20: 356-62.
17. Arzu Genocoglu E, Aras G, Kucuk O, Atay G, Tutak I, Ataman S, et al. Comparison of Tc-99m HIG and three-phase Tc-99m MDP bone scintigraphy for evaluating the efficacy of Yttrium-90 silicate radionuclide synoviectomy. Clin Nucl Med 2003; 28: 277-85.
18. Vuorela J, Sokka T, Pukkala E, Hannonen P. Does yttrium radiossynoviectomy increase the risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 2003; 62: 251-3.
19. Klett R, Steiner D, Puille M, Bauer R. Aktivitätsabtransport bei der Radiosynoviorthese des Kniegelenkes: eine Multifaktorenanalyse. Nuklearmedizin 2005; 44(suppl): A134.