



Fabio Lazzaro¹ (foto)
Mario Loiero²

¹ Struttura Complessa di Ortopedia Oncologica, Azienda Ospedaliera Gaetano Pini, Milano; ² Dipartimento dei Servizi Sanitari di Supporto Neurologia, Azienda Ospedaliera Gaetano Pini, Milano

Indirizzo per la corrispondenza:

Fabio Lazzaro

Centro di Chirurgia Ortopedica Oncologica
Istituto Ortopedico Gaetano Pini
via G. Pini, 9

20122 Milano

E-mail: fabio.lazzaro@gpini.it

L'enantiomero R(+) dell'acido α -lipoico e la sua associazione con l'estratto di *Boswellia serrata* (Casperome[®]) nel trattamento della sindrome del tunnel carpale

Riassunto

La scarsa efficacia dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e gli eventi avversi correlati all'uso sistemico e locale dei corticosteroidi nella terapia farmacologica della sindrome del tunnel carpale (STC), hanno contribuito alla diffusione di trattamenti di medicina alternativa, basati prevalentemente sull'impiego di sostanze ad attività antiossidante, quali, per esempio, l'acido α -lipoico. Nel presente studio, sono stati arruolati 60 pazienti con STC diagnosticata in base a criteri clinici ed elettrofisiologici standardizzati. Lo studio prevedeva la suddivisione dei pazienti in due bracci di trattamento. I pazienti inclusi nel gruppo A sono stati trattati con un'associazione, data da 300 mg di enantiomero R(+) dell'acido α -lipoico e 250 mg di estratto di *Boswellia serrata* in formulazione fosfolipidica (Casperome[®]), somministrata due volte al giorno per 8 settimane. I pazienti inclusi nel gruppo B sono stati invece trattati con il solo enantiomero R(+) dell'acido α -lipoico 300 mg in soluzione liquida per 8 settimane.

Sul totale dei pazienti arruolati, 55 hanno portato a termine la terapia: 28 pazienti sono stati trattati con l'associazione dell'enantiomero R(+) dell'acido α -lipoico e l'estratto di *B. serrata* in formulazione fosfolipidica (Casperome[®]) e 27 con il solo acido α -lipoico in soluzione. La valutazione soggettiva della risposta al trattamento è stata effettuata all'inizio e al termine dello studio attraverso il *Boston Carpal Tunnel Questionnaire* (BCTQ). Tale questionario si compone di una scala per la valutazione della severità dei sintomi (SS) e di una scala per la valutazione della limitazione funzionale (LF). Al fine di operare anche un'analisi oggettiva, sono stati utilizzati il test della forza della pinza formata tra pollice e indice o Pinch Test (PT) – valutato con apposito dinamometro – e la latenza di conduzione sensitivo-motoria distale del nervo mediano.

I pazienti trattati con l'associazione di acido R(+) α -lipoico e *B. serrata* hanno riportato un netto miglioramento sia della severità dei sintomi sia della limitazione funzionale a essi correlata ($p < 0,0001$ e $p < 0,05$, rispettivamente). I pazienti trattati con il solo acido R(+) α -lipoico hanno riferito una risposta alla terapia più modesta e limitata alla sola severità dei sintomi ($p < 0,05$). L'incremento della forza valutata con PT e della latenza della conduzione motoria del nervo mediano è risultato statisticamente significativo solo nei pazienti trattati con acido R(+) α -lipoico in associazione ($p = 0,001$ e $p < 0,0001$, rispettivamente). Un esito positivo per quanto concerne la latenza della conduzione sensitiva distale del nervo mediano è stato osservato in entrambi i gruppi di pazienti, anche se la significatività statistica del dato è maggiore tra i pazienti trattati con l'associazione rispetto a quelli trattati con il solo acido R(+) α -lipoico ($p < 0,0001$ e $p < 0,05$, rispettivamente).

I dati di questo studio dimostrano pertanto come la somministrazione dell'associazione dell'enantiomero destrogiro R(+) dell'acido α -lipoico associato a estratto di *B. serrata* in formulazione fosfolipidica (Casperome[®]) per 8 settimane possa risultare efficace sia nella riduzione dei sintomi della STC, sia nel miglioramento dei parametri oggettivi considerati. La mancanza di eventi avversi, inoltre, rende questo trattamento un'opzione terapeutica di prima scelta tra le terapie conservative della sindrome stessa.

Parole chiave: acido R(+) α -lipoico, antiossidante, *Boswellia serrata*, Casperome[®], neuropatia da compressione, sindrome del tunnel carpale

Introduzione

La STC è la neuropatia periferica da “intrappolamento” più diffusa ¹. Si stima che la sua prevalenza nella popolazione generale adulta sia compresa tra il 2,7 e il 5,8%, a seconda delle casistiche e delle procedure di indagine adottate ^{2,3}. La prevalenza dei sintomi relativi alla STC a entrambi gli arti è pari a circa il 50% ⁴. Nella maggior parte dei casi la patologia è da considerarsi di origine idiopatica, anche se alcuni fattori predisponenti sono accertati da tempo, come per esempio, il tipo di attività lavorativa svolta ⁵ ovvero l'esposizione a sollecitazioni meccaniche ripetute, un quadro clinico di ipotiroidismo ⁶, la presenza di artrite reumatoide ⁷, l'obesità ⁸, alcuni fattori genetici ⁹ o condizioni fisiologiche particolari, come per esempio, la gravidanza ¹⁰.

Dolore, intorpidimento e formicolio a carico delle prime tre dita della mano e – in parte del quarto dito – sulla faccia radiale sono i sintomi più ricorrenti (Fig. 1). La sintomatologia spesso si accentua nel corso della notte e può esacerbarsi in seguito allo svolgimento di attività lavorative intense oppure in seguito a movimenti di flessione o estensione estremi del polso per un tempo prolungato. Al contrario, agitare energicamente il polso in molti pazienti può ridurre o addirittura eliminare la sintomatologia (si tratta del cosiddetto “Flick sign”, citato da alcuni autori americani) ¹¹. Un altro sintomo frequente è la sensazione di gonfiore alla mano, anche se questo non è clinicamente evidente a li-

vello palmare ¹². Non di rado, il dolore e le parestesie si irradiano all'avambraccio, al braccio e alla spalla. Inoltre può spesso comparire anche perdita di forza nella presa della mano e/o nella pinza tra pollice-indice-medio, accompagnata nelle fasi più avanzate da un'evidente ipotrofia dei muscoli tenari.

Nonostante non sia stata ancora compiutamente definita, la fisiopatologia alla base della STC sembra riconoscere più fattori tra loro strettamente legati. L'aumento di pressione all'interno del tunnel – peraltro fisiologicamente più elevata nei movimenti di flesso-estensione del polso – sembra correlare direttamente con i segni di sofferenza neurale ¹³. Questo aumento di pressione determina l'insorgenza di una congestione venosa, quindi di edema, con conseguente riduzione del flusso capillare endoneurale e ischemia, che possono causare una demielinizzazione a carico del nervo mediano ¹⁴. Infatti, nei pazienti con STC, l'incremento sia nei tessuti sinoviali sia nel plasma della concentrazione di malonildialdeide e interleuchina-6 (IL-6), è compatibile con la presenza di un danno ossidativo ovvero di un danno da ischemia-riperfusione ^{15,16}.

Inoltre, concorre all'innalzamento della pressione all'interno del tunnel anche l'aumento del diametro trasverso dei tendini dei muscoli flessori – quale conseguenza dell'alta concentrazione di proteoglicani a seguito di sforzi ripetuti ^{17,18}. L'ispessimento delle guaine sinoviali dei tendini flessori nelle forme idiopatiche è stato documentato da studi

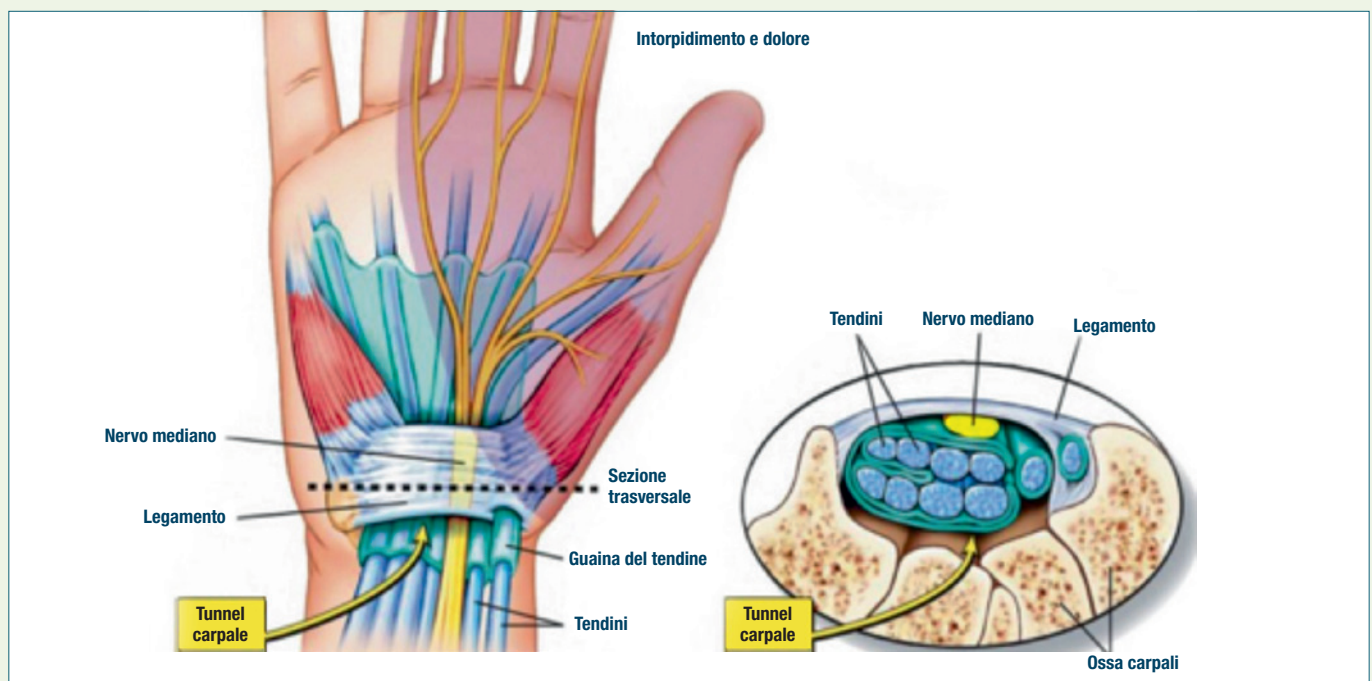


Figura 1. Rappresentazione anatomica della STC.

istologici, immunoistochimici¹⁹ e grazie anche all'impiego della risonanza magnetica nucleare²⁰.

La compressione cronica del nervo rappresenta lo stimolo per un richiamo lento ma progressivo di macrofagi e per la conseguente liberazione di ossido nitrico nel tessuto nervoso, costituendo, quindi, un segnale per l'aumento dei processi ossidativi che porteranno al danno neurale²¹. In corso di STC, l'infiammazione dei tendini flessori, anche se non sempre documentabile, comporta pertanto un rimodellamento dei tessuti sinoviali stessi. In particolare, essa è caratterizzata dall'aumento delle concentrazioni di prostaglandine E₂ (PGE₂) e del fattore di crescita endoteliale (VEGF), che supportano la presenza di processi di angiogenesi nei tessuti sinoviali e si accompagnano all'insorgenza di edema e alla produzione di fibre collagene disorganizzate e frammentate di tipo III, prima dell'evoluzione in fibrosi²². Infine, anche i livelli plasmatici del fattore di necrosi tumorale α (TNF- α) sono superiori nei pazienti con dolore neuropatico (con STC ed ernia intervertebrale) rispetto ai controlli²³: questo trova una spiegazione nel fatto che il TNF- α viene rilasciato dalle stesse cellule di Schwann presenti nei nervi sottoposti a compressione²⁴. Il TNF- α provoca un'eccitazione ectopica delle fibre nocicettive e giustifica il dolore nelle sindromi da compressione dei nervi periferici (Fig. 2)²⁵.

L'insieme di tutte queste osservazioni e il fatto che la risposta ai FANS differisca da paziente a paziente²⁶, ha suggerito quindi l'impiego in terapia di principi attivi con attività antiossidante e neurotrofica già utilizzati per il trattamento di neuropatie periferiche da compressione²⁷ e della stessa STC. In particolare, alcune di queste sostanze, come per esempio, l'acido α -lipoico – un potente antiossidante naturale, oggi disponibile anche in soluzione liquida per uso orale²⁸ – la curcuma e le vitamine del gruppo B²⁹⁻³¹, sono stati utilizzati con risultati incoraggianti anche se non definitivi.

Più di recente, l'attenzione dei ricercatori si è concentrata sulle proprietà antinfiammatorie della *B. serrata*, una pianta officinale ampiamente utilizzata nella medicina ayurvedica per il trattamento delle patologie infiammatorie croniche. L'acido acetil-11-cheto- β -boswellico, ovvero il principio attivo cardine che se ne ricava, è un triterpene pentaciclico capace sia di inibire la 5-lipossigenasi e quindi, la formazione dei leucotrieni³², sia di bloccare selettivamente la sintesi delle PGE₂³³ e modulare l'azione pro-infiammatoria del fattore di trascrizione nucleare Nf- κ B³⁴, esercitando in tal modo una specifica attività antinfiammatoria. L'acido boswellico è stato pertanto utilizzato con risultati incoraggianti nel trattamento delle cervicobrachialgie e delle lombocruroscialgie compressive³⁵.

Lo scopo di questo studio è stato quindi, quello di comparare l'efficacia di due principi attivi disponibili in commercio,

alle dosi raccomandate e nelle rispettive indicazioni, somministrati per 8 settimane in pazienti con STC. Il primo, è dato da un'associazione di acido R(+) α -lipoico 300 mg, estratto di *B. serrata* in formulazione fosfolipidica (Casperome®) 250 mg e vitamine B₁, B₆ ed E (Destior®Bridge) da assumersi due volte al giorno; il secondo, è dato invece, da una soluzione di acido R(+) α -lipoico 300 mg, in flaconcini bevibili [R(+) soluzione].

Materiali e metodi

Selezione dei pazienti

Lo studio è stato condotto su un campione di pazienti ambosessi, di età non inferiore a 18 anni, tutti in attività lavorativa e con diagnosi di STC, giunti all'osservazione degli Autori nell'ambito delle rispettive attività ambulatoriali in regime libero-professionale, tra il 2014 e il 2015. La dimensione del campione è stata scelta facendo riferimento ad altri studi prospettici e randomizzati, a gruppi opposti, al fine di comparare l'efficacia di due modalità di trattamento³⁶⁻³⁸. In questi studi, si è stimato che un numero minimo approssimativo di 26 soggetti per ogni gruppo fosse sufficiente a rilevare una diminuzione significativa nella scala della severità dei sintomi del BCTQ (vedi oltre) con sufficiente potere statistico. Considerando infine possibile un abbandono dello studio da parte di 4 pazienti per gruppo, sono stati reclutati complessivamente 60 pazienti da assegnare ai due bracci di trattamento (30 pazienti per ciascun gruppo).

Criteri di inclusione

I criteri di inclusione nello studio comprendevano la presenza dei seguenti sintomi: intorpidimento, formicolio, bruciore, dolore alla mano o alle mani nell'area sensitiva tributaria del nervo mediano, con esacerbazioni notturne, secondo lo schema della mano formulato da Katz et al.³⁹. Un ulteriore criterio clinico di inclusione era dato dalla positività al Test di Phalen⁴⁰. Per la valutazione elettrofisiologica della conduzione sensitivo-motoria in corso di STC, era stato utilizzato l'esame con elettromiografia, in grado di fornire non solo dati relativi al tempo di latenza distale del nervo mediano, ma anche alla velocità di conduzione dello stimolo elettrico lungo il territorio del nervo, sopra e sotto il polso⁴¹. Erano stati considerati compatibili con la diagnosi di STC una latenza di conduzione motoria distale (LCMD) del nervo mediano superiore a 4,4 ms, una latenza di conduzione sensoriale distale (LCSD) sempre del nervo mediano superiore a 3,4 ms⁴² e una differenza nella latenza sensoriale distale tra il nervo mediano e il nervo ulnare superiore a 0,4 ms⁴³. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con pregressi traumi fratturativi dei segmenti scheletrici del braccio e del

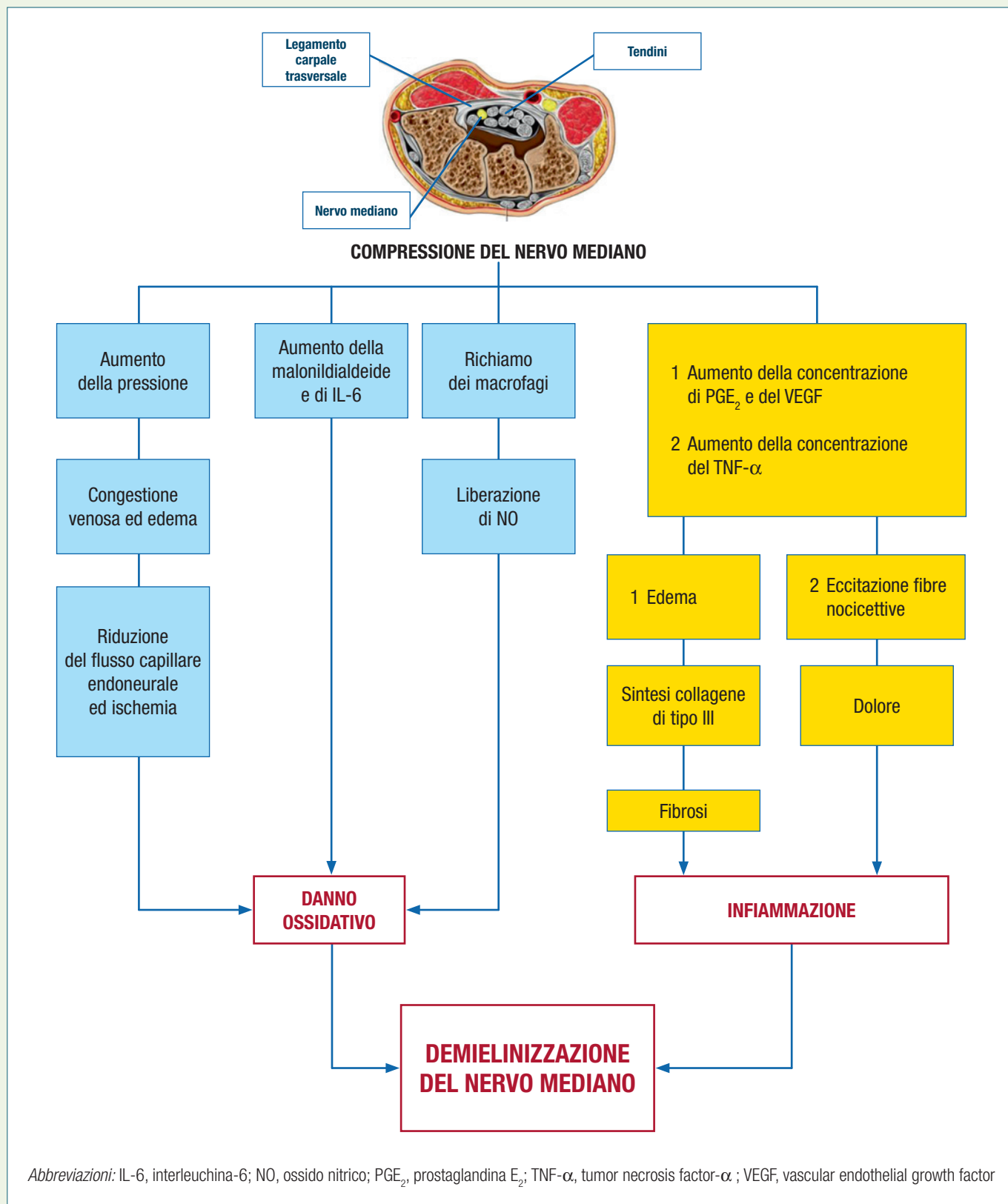


Figura 2. Eziopatologia della STC.

polso, quelli con artrite reumatoide e quelli con diabete (in questi ultimi due casi, l'acido R(+) α -lipoico si è già dimostrato efficace nel trattamento delle neuropatie)⁴⁴. Infine, sono stati esclusi tutti i pazienti sottoposti in precedenza a trattamenti chirurgici per la STC e/o sottoposti nel mese precedente la visita di ammissione allo studio a una terapia a base di corticosteroidi sistemici e/o somministrati per via infiltrativa. L'impiego di FANS e/o di analgesici, nonché l'uso di ultrasuoni e di tutori è stato sospeso prima dell'inizio del trattamento e non è stato consentito per tutta la durata della terapia, pena l'esclusione dalla casistica.

I pazienti erano stati adeguatamente informati circa il tipo di trattamento prescritto, i possibili vantaggi terapeutici raggiungibili, gli eventuali eventi avversi e lo scopo dello studio e sono stati arruolati solo dopo la consegna del consenso informato. Il primo Autore aveva prescritto esclusivamente Destior®Bridge, mentre il secondo R(+) soluzione. Tutto il materiale è stato raccolto e inserito in cieco nel database da personale ausiliario.

Strumenti di valutazione del risultato

Per valutare la risposta al trattamento sono stati utilizzati sia metodi soggettivi sia metodi oggettivi. Per quanto riguarda la valutazione soggettiva, a tutti i pazienti è stato chiesto di compilare la versione italiana del BCTQ⁴⁵ al momento dell'inclusione nello studio e al termine della terapia. Tale questionario autosomministrato raccoglie infatti la percezione dei pazienti con STC circa due particolari condizioni cliniche della malattia: la severità dei sintomi (SS) (11 domande) e la limitazione funzionale (LF) (8 domande), dove quest'ultima misura l'entità dell'interferenza della patologia nello svolgimento delle normali attività quotidiane. Ogni domanda prevede 5 possibili risposte con punteggi crescenti da 1 a 5; al termine del questionario, è stato calcolato il punteggio medio raggiunto da ciascun paziente per entrambe le scale di valutazione.

Per quanto concerne invece la valutazione oggettiva, è stato condotto su tutti i pazienti uno studio elettrofisiologico della conduzione distale sensitivo-motoria sia al momento dell'arruolamento sia alla fine della terapia. Tutti i pazienti sono stati inoltre sottoposti a inizio e fine della terapia al test PT. Questo test prevede che il paziente prema i polpastrelli di pollice, indice e anulare in opposizione contro un dinamometro standard (B&L Engineering Pinch Gauge) per tre volte consecutive, consentendo una valutazione della forza della pinza formata da queste tre dita rispetto a un valore medio adottato come riferimento (espresso in kg).

Analisi statistica

I dati demografici principali (età, sesso, indice di mas-

sa corporea, attività lavorativa di tipo manuale o non-manuale, patologia presente e/o più grave nell'arto dominante, sintomi di STC mono/bilaterali) erano stati preliminarmente esaminati per verificare l'omogeneità dei due gruppi con la procedura del chi-quadro, per le variabili non parametriche e con il *t*-test per campioni indipendenti, per le variabili continue. Quest'ultimo test è stato inoltre, utilizzato per confrontare i punteggi del BCTQ, i valori di conduzione sensitivo-motoria del nervo mediano e quelli del PT. Il confronto invece, tra i punteggi delle scale del BCTQ (SS e LF), i valori misurati con il test PT e i risultati della conduzione sensitivo-motoria del nervo mediano (LCMD e LCSD), prima e dopo la terapia, è stato valutato con la procedura del *t*-test per campioni appaiati. Il livello di significatività statistica è stato posto a $p < 0,05$ in tutte le procedure. Per l'elaborazione statistica dei dati è stato utilizzato il package statistico SPSS versione 20.

Risultati

A partire dal totale dei pazienti inseriti nella preselezione, era stato preso in esame un campione di 103 individui, di cui 43 erano stati successivamente esclusi: 38 pazienti non soddisfacevano tutti i criteri di inclusione previsti dal protocollo (peraltro più restrittivi rispetto a quelli di analoghi studi interventistici) e 5 non hanno aderito al trattamento proposto. Complessivamente, erano stati arruolati 60 pazienti con STC. Sul totale dei pazienti, tuttavia, 2 in terapia con Destior®Bridge e 3 in terapia con R(+) soluzione erano stati successivamente esclusi dallo studio a causa dell'aggiunta di FANS e/o analgesici alla terapia per persistenza e/o accentuazione della sintomatologia dolorosa (Fig. 3). In nessun caso, i trattamenti prescritti erano stati interrotti per l'insorgenza di eventi avversi. I dati ottenuti si riferiscono pertanto a 28 e 27 pazienti trattati rispettivamente con Destior®Bridge (gruppo A) e R(+) soluzione (gruppo B) (Fig. 4).

Dall'analisi statistica preliminare, l'età media dei pazienti (di anni 52,9 e 49,2 nei gruppi A e B, rispettivamente) e il valore medio dell'indice di massa corporea (pari a 23 e 22,6, rispettivamente) sono risultati sovrapponibili. Allo stesso modo, non sono emerse differenze significative tra i gruppi circa la distribuzione dei pazienti in funzione del sesso (con una percentuale nettamente superiore di quello femminile in entrambi), del tipo di attività lavorativa (manuale/non manuale), delle forme mono- e bilaterali (quest'ultime più frequenti in entrambi i gruppi) e dell'interessamento dell'arto dominante (Tab. I).

Inoltre, anche le medie dei parametri elettrofisiologici – peraltro già presi in considerazione preliminarmente tra i criteri di inclusione, ovvero la latenza di conduzione

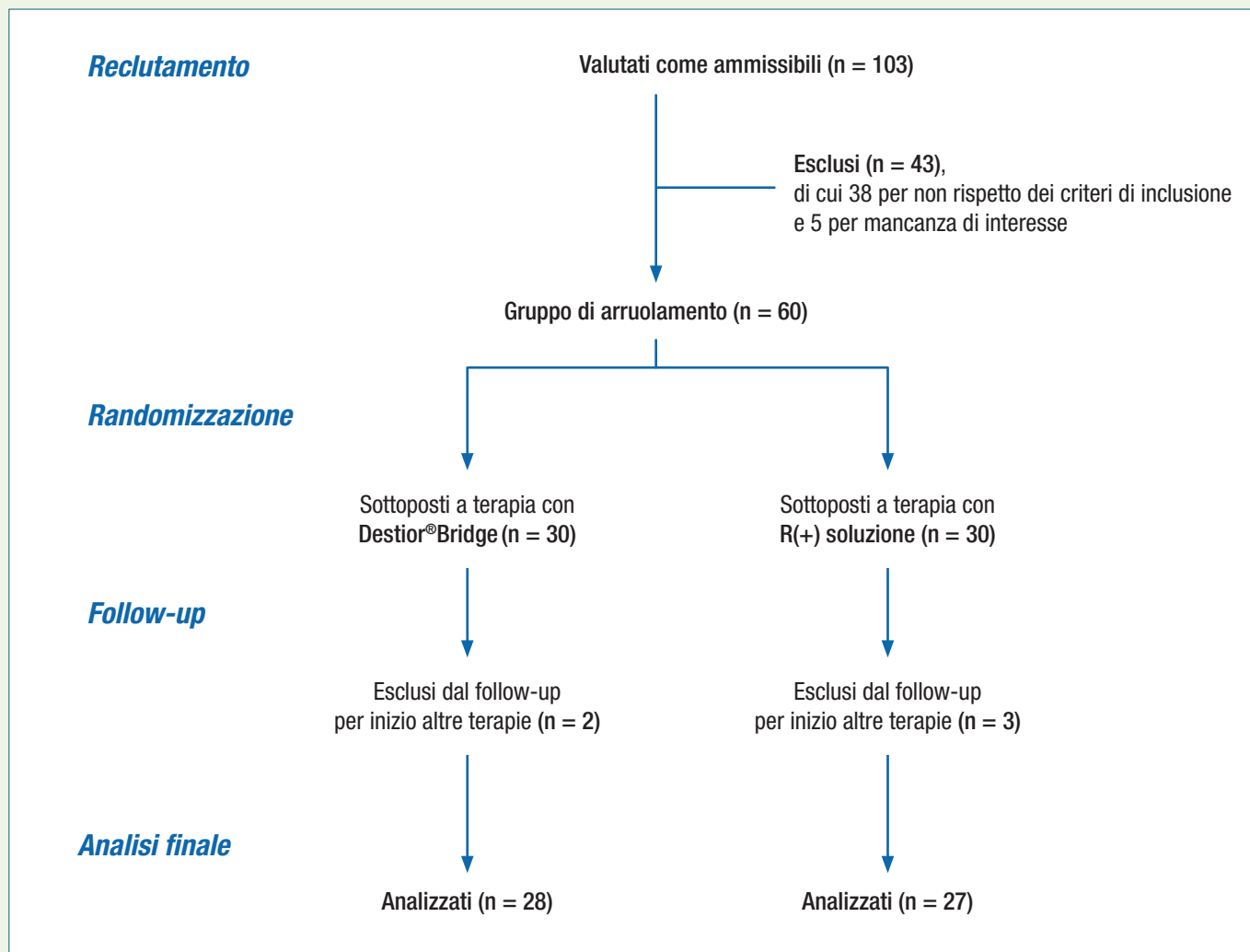


Figura 3. Schema riassuntivo del reclutamento dei pazienti.

distale sensitivo-motoria – non hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Il test PT ha rivelato un valore tendenzialmente peggiore nel gruppo B, ma senza raggiungere, anche in questo caso, il livello di significatività statistica selezionato. Dal confronto infine tra i punteggi relativi alle due scale del questionario BCTQ, sia la severità dei sintomi sia la limitazione funzionale nelle attività della vita quotidiana non sono risultate significativamente differenti nei due gruppi (Tab. II). I risultati dell’analisi preliminare rilevano, pertanto, caratteristiche epidemiologiche e – per quanto possibile – cliniche sovrapponibili nei pazienti sottoposti alle due modalità di trattamento.

Dal confronto dei punteggi raggiunti nelle due scale del questionario BCTQ prima e dopo la terapia nei pazienti del gruppo A, è emerso invece che il valore medio della

SS si riduce da 2,48 (DS ± 0,31) a 2,1 (DS ± 0,2) ($t = 6,9, p < 0,0001$) e quello della LF da 1,88 (DS ± 0,18) a 1,74 (DS ± 0,19) ($t = 3,5, p = 0,001$), documentando in tal modo un deciso miglioramento della sintomatologia specifica e una riduzione significativa della relativa disabilità nella vita di tutti i giorni. Il trattamento con R(+) soluzione, pur evidenziando una tendenza al miglioramento di entrambe le scale, ha rilevato un miglioramento statisticamente significativo solo per la scala della severità dei sintomi. Infatti il valore medio del punteggio della SS si riduce da 2,54 (DS ± 0,36) a 2,45 (DS ± 0,37) ($t = 2,17, p = 0,45$) e quello relativo alla LF varia da 1,85 (DS ± 0,14) a 1,82 (DS ± 0,19) ($t = 1,18, p = 0,248$) (Fig. 5).

Il diverso risultato dei due trattamenti raccolto tra i dati soggettivi trova conferma nell’analisi statistica dei parametri oggettivi. Infatti la forza della pinza tra dito pollice ed

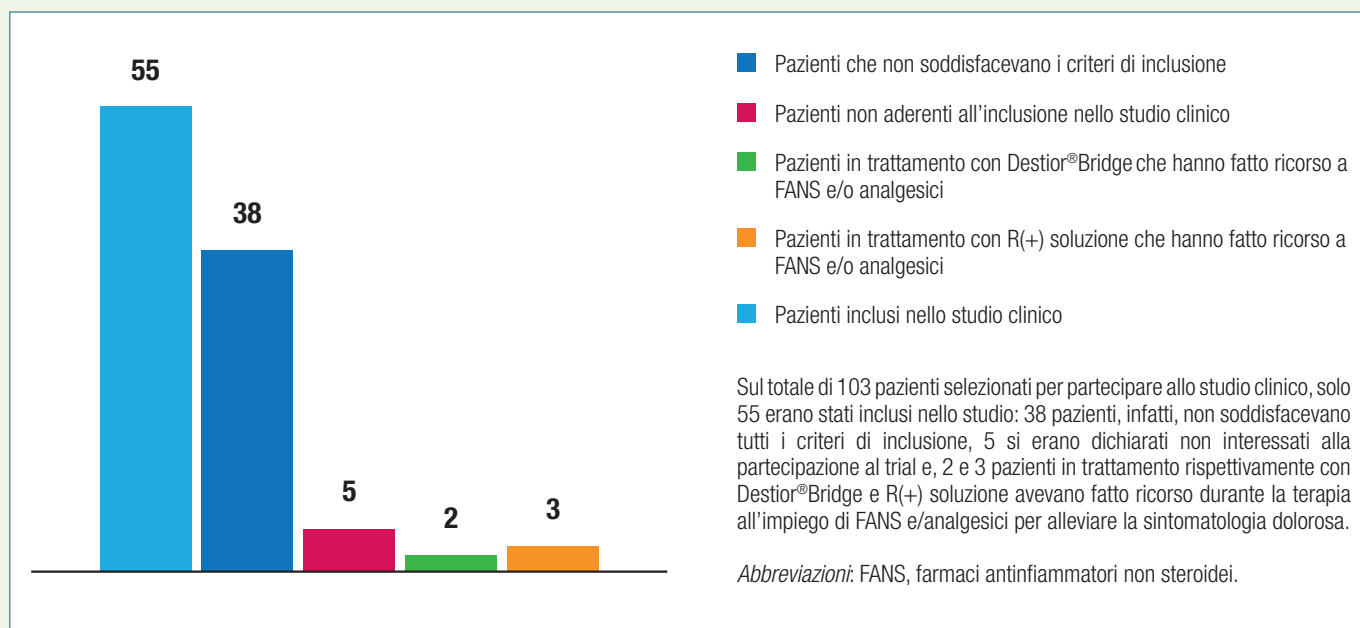


Figura 4. Pazienti inclusi nella preselezione per l'arruolamento nello studio clinico.

Tabella I. Caratteristiche demografiche dei pazienti.

	Trattamento		Test <i>t</i> di Student
	Destior®Bridge (n = 28)	R(+) soluzione (n = 27)	
	Media \pm DS	Media \pm DS	
Età (anni)	52,9 \pm 8,1	49,2 \pm 7,6	$p = 0,76$
BMI	23,0 \pm 1,9	22,6 \pm 2,5	$p = 0,531$
Sesso	N (%)	N (%)	χ^2 di Pearson
Maschile	8 (28,6)	10 (37,0)	0,504
Femminile	20 (71,4)	17 (63,0)	
Attività lavorativa			0,542
Manuale	17 (60,7)	19 (70,4)	
Non manuale	11 (39,9)	8 (29,6)	
Sintomi della STC			0,864
Monolaterale	11 (39,3)	11 (41,7)	
Bilaterale	17 (60,7)	16 (59,3)	
Sintomi severi della STC			0,724
Nell'arto dominante	24 (85,7)	24 (88,9)	
Nel controlaterale	4 (14,3)	3 (11,1)	

Confronto delle caratteristiche demografiche dei pazienti che hanno completato l'intero periodo di trattamento proposto (Destior®Bridge/R(+) soluzione). Il test di Student per campioni indipendenti (p) ed il test del chi-quadro di Pearson non hanno evidenziato differenze statisticamente significative per le variabili demografiche prese in considerazione ($p > 0,01$) e indicano pertanto omogeneità tra i gruppi.

Abbreviazioni: BMI, body mass index; DS, deviazione standard; STC, sindrome del tunnel carpale.

Tabella II. Punteggi ottenuti a diversi test tra i pazienti nei due gruppi di trattamento, all'inizio dello studio.

	Trattamento		p
	Destior®Bridge (n = 28)	R(+) soluzione (n = 27)	
	Media ± DS	Media ± DS	
LCMT (ms)	5,14 ± 0,31	5,08 ± 0,22	0,385
LCSD (ms)	3,89 ± 0,27	4,10 ± 0,55	0,061
PT (kg)	3,10 ± 0,28	3,00 ± 0,26	0,189
Questionario di Boston			
SS	2,48 ± 0,31	2,54 ± 0,36	0,464
LF	1,88 ± 0,18	1,85 ± 0,14	0,545

Confronto tra i punteggi riportati dai pazienti con STC a inizio terapia relativi allo studio della latenza della conduzione motoria distale e della latenza della conduzione sensitiva distale, al test PT e alle due scale del BCTQ, ovvero alla SS, e alla LF. In Tabella, sono riportati i valori medi ± DS. Il valore di p relativo al Test di Student per campioni indipendenti non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due gruppi (p > 0,01).

Abbreviazioni: BCTQ, Boston Carpal Tunnel Questionnaire; DS, deviazione standard; LCMT, latenza della conduzione motoria distale; LCSD, latenza della conduzione sensitiva distale; LF, limitazione funzionale; PT, test di forza della pinza pollice-indice; SS, scala della severità dei sintomi; STC, sindrome del tunnel carpale.

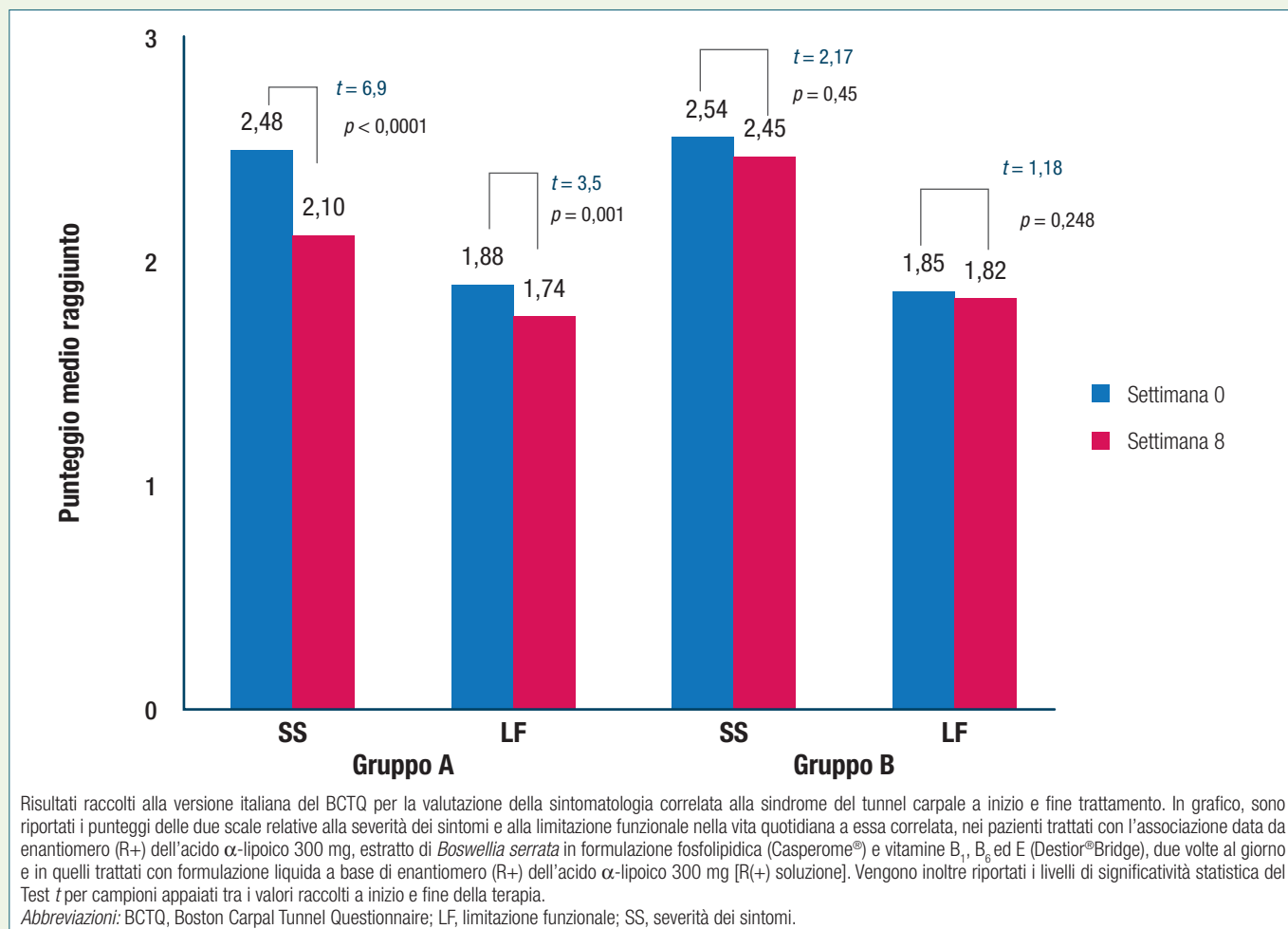


Figura 5. Risultati ottenuti alla versione italiana del questionario BCTQ relativi a SS e LF.

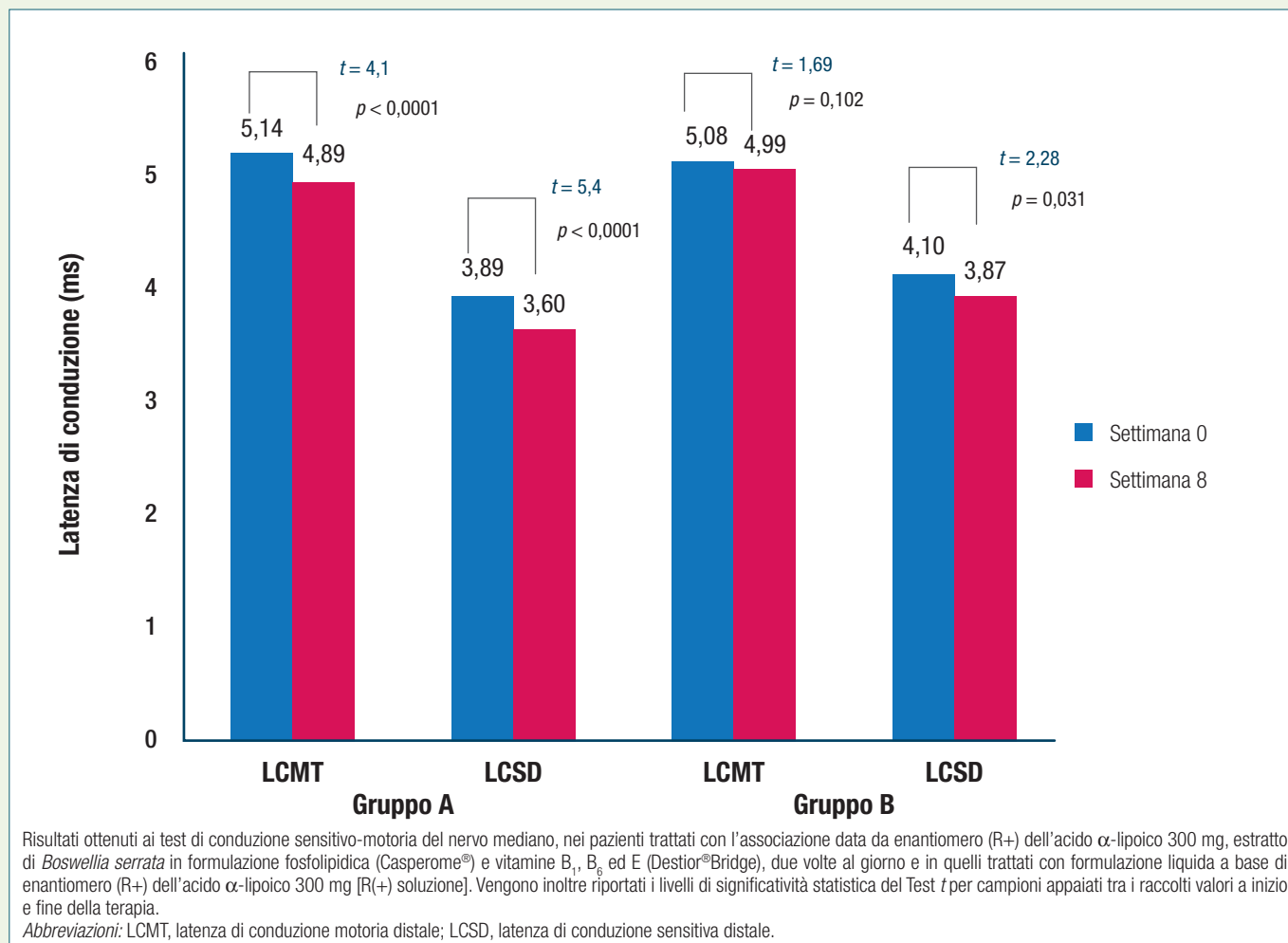


Figura 6. Risultati ai test relativi a LCMT e LCSD.

indice, come rivelato dal PT, aumenta in modo significativo nei pazienti del gruppo A, variando da 3,1 kg (DS \pm 0,28) a 3,36 kg (DS \pm 0,26) ($t = -3,9$, $p = 0,001$), mentre il valore medio iniziale di 3 kg (DS \pm 0,26) risulta sostanzialmente invariato e pari a 3,06 kg (DS \pm 0,26) a fine terapia ($t = -1,68$, $p = 0,105$) nei pazienti del gruppo B (Fig. 7). Nei pazienti del gruppo A, anche i parametri elettrofisiologici della latenza della conduzione sensitivo-motoria distale del nervo mediano risultano migliorati in modo altamente significativo a fine terapia, seppur rimanendo mediamente superiori ai valori fisiologici di riferimento. La LCMT varia infatti da 5,14 ms (DS \pm 0,31) a 4,89 ms (DS \pm 0,32) ($t = 4,1$, $p < 0,0001$) e la LCSD da 3,89 ms (DS \pm 0,26) a 3,60 ms (DS \pm 0,28) ($t = 5,4$, $p < 0,0001$). Nei pazienti del gruppo B, la LCMT varia da 5,08 ms (DS \pm 0,22) a 4,99 ms (DS \pm 1,5) tra inizio e fine trattamento senza evidenziare alcun significativo miglioramento ($t = 1,69$,

$p = 0,102$). All'opposto la LCSD, equivalente a 4,1 ms (DS \pm 0,55) a inizio terapia si riduce a 3,87 ms (DS \pm 0,56) alla fine, evidenziando un lieve ma significativo miglioramento ($t = 2,28$, $p = 0,031$) (Fig. 6).

Discussione

Questo studio ha messo in evidenza che l'associazione di acido R(+) α -lipoico e dell'estratto di *B. serrata* nel trattamento della STC a medio termine (8 settimane), consente di ottenere un miglioramento sia della sintomatologia specifica sia della relativa limitazione funzionale. Tale risposta si accompagna a un miglioramento altrettanto significativo nei parametri oggettivi considerati, ovvero nella forza della pinza formata tra pollice e indice della mano interessata e nei parametri elettrofisiologici relativi alla latenza di conduzione sensitivo-motoria distale nel territorio del nervo

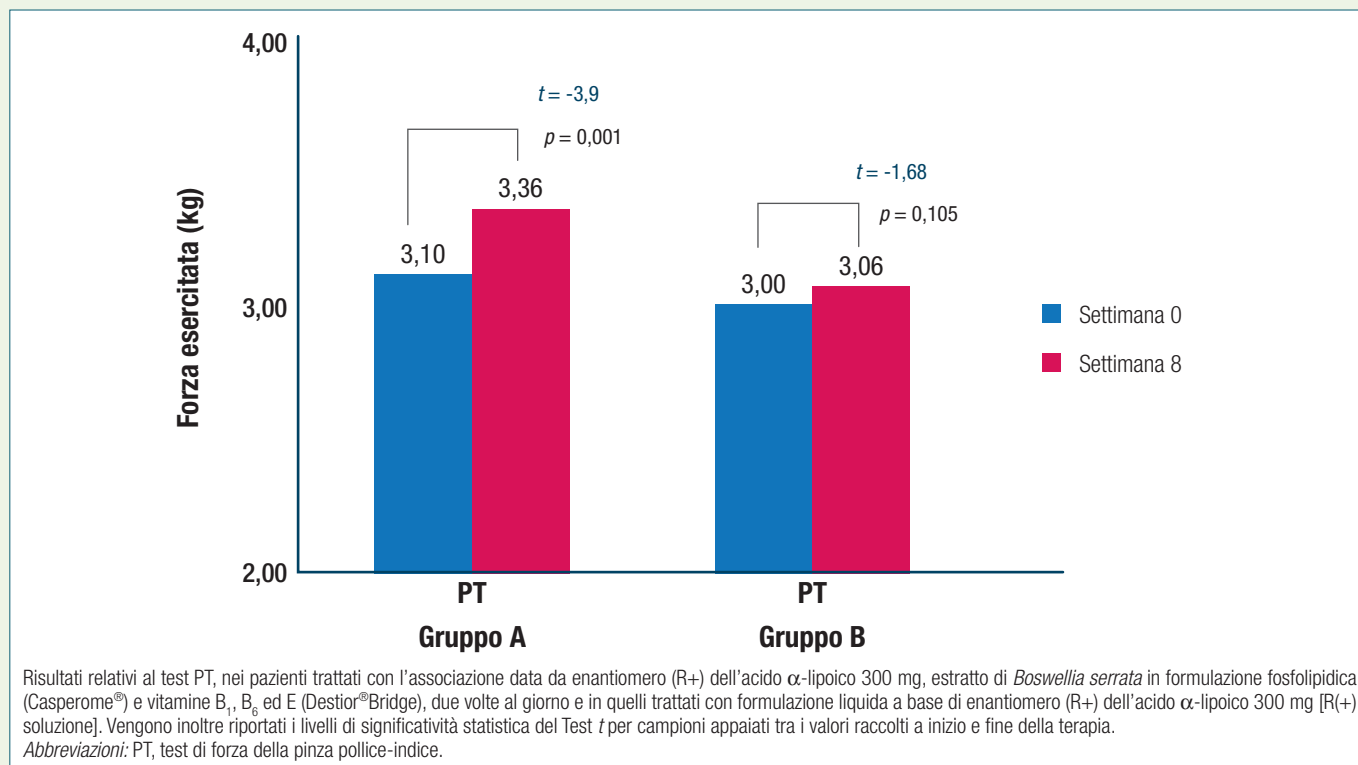


Figura 7. Risultati ottenuti al test PT.

mediano. Il miglioramento dei parametri sia soggettivi sia oggettivi ottenuti con l'associazione è un punto di forza di questo studio che può compensarne in parte i limiti principali, ovvero la mancata randomizzazione dei pazienti e la mancanza del doppio cieco. A questo proposito, si deve sottolineare ancora che complessivamente, il risultato positivo raggiunto documenta una maggiore efficacia dell'associazione nei confronti di alcuni trattamenti riabilitativi⁴⁶⁻⁴⁸, nei quali il miglioramento della forza della pinza e la parziale risoluzione dei sintomi non sono accompagnati da un altrettanto significativo miglioramento dei parametri elettrofisiologici.

D'altra parte, anche dopo decompressione chirurgica del tunnel carpale, il miglioramento dei parametri di conduzione nervosa lungo le fibre del nervo mediano può richiedere tempi molto più lunghi rispetto a quelli necessari alla diminuzione della sintomatologia⁴⁹. L'insieme di queste osservazioni suggerisce che l'associazione eserciti una potente attività neuroprotettiva e neurotrofica sul nervo mediano, indipendentemente dai meccanismi d'azione patogenetici della STC. Il miglioramento della conduzione dell'impulso nervoso a livello periferico da parte dell'acido R(+) α -lipoico è, ad ogni modo, già stato ampiamente dimostrato⁵⁰.

L'estratto di *B. serrata*, inibendo il fattore Nf- κ B³⁴ che svolge un ruolo centrale nella regolazione di molti geni responsabili dell'attivazione del TNF e delle interleuchine IL-1 e IL-6, è in grado quindi, di esercitare una prevalente attività antinfiammatoria⁵¹. Grazie inoltre, all'inibizione della sintesi dell'ossido nitrico, esso svolge anche un'attività antiossidante. Tuttavia, numerosi studi condotti sia nell'animale sia nell'uomo, mettono in evidenza come l'acido boswellico possieda una marcata e prolungata attività analgesica⁵²⁻⁵⁶ di cui l'acido α -lipoico è sprovvisto, rendendo più evidente il ruolo vantaggioso dell'associazione rispetto al singolo impiego del suddetto principio attivo. Ovviamente, allo scopo di determinare con più precisione l'apporto dei singoli principi attivi nel controllo clinico ed anatomo-patologico delle STC, sono necessari ulteriori studi con appropriate metodiche di indagine.

Questo studio rivela inoltre, che la somministrazione di acido R(+) α -lipoico alla dose equivalente di 300 mg/die in soluzione per otto settimane consecutive non fornisce risultati apprezzabili nel trattamento della STC, salvo un lieve miglioramento della sola conduzione sensitiva distale del nervo mediano che si accompagna a una risposta altrettanto modesta nella severità dei sintomi, escludendo pertanto il raggiungimento di qualsiasi risultato in termini

di conduzione motoria del nervo, forza della pinza e limitazioni funzionali. Ciò risulta solo in apparente contrasto con quanto emerso dalla letteratura, che sembrerebbe indicare per la formulazione solubile una maggiore stabilità nel tratto gastrointestinale, una maggiore biodisponibilità a livello plasmatico e, conseguentemente, una maggiore efficacia nel trattamento delle neuropatie periferiche, come evidenziato in uno studio condotto *in vivo* su ratti con diabete indotto da streptozocina²⁸. Infine, uno studio pilota condotto nell'uomo⁵⁷ ha recentemente preso in esame 15 pazienti diabetici con polineuropatia sensitivo-motoria e 22 pazienti con diverse sindromi neuropatiche da intrappolamento e/o compressive, sottoposti a trattamento con enantiomero (R+) dell'acido α -lipoico alla dose equivalente di 300 mg/die in soluzione per 4 settimane consecutive. In questo studio, la valutazione del risultato è stata ottenuta con la versione italiana della scala neuropatica del dolore (*Neuropathic Pain Scale*)^{58 59} e documenta un miglioramento della sintomatologia neuropatica. Tuttavia, lo studio non ha previsto una *post-hoc* analisi nei due gruppi (diabetici e con sindromi compressive), né tantomeno ha utilizzato scale specifiche per la complessità della sintomatologia da neuropatia compressiva e/o da intrappolamento o test oggettivi che ne confermino un eventuale effetto terapeutico, apprezzato qui solo soggettivamente e limitatamente ad alcuni aspetti del sintomo doloroso.

Conclusioni

Il trattamento conservativo delle neuropatie da intrappolamento, come tipicamente la sindrome del tunnel carpale, si avvale oggi ragionevolmente di trattamenti alternativi a quelli tradizionali a base di steroidi e farmaci antinfiammatori non steroidei.

La logica clinica di questa posizione terapeutica è ben consolidata. La terapia infiltrativa steroidea ha un'efficacia spesso evidente ma transitoria, ed espone i tessuti a un'ulteriore degenerazione e alla successiva inevitabile ri-acuteizzazione. Gli steroidi inibiscono infatti l'attività dei tenociti e dei fibroblasti, nonché la sintesi di fibre collagene e proteoglicani: ne deriva un deterioramento della resistenza meccanica dei tendini⁶⁰⁻⁶³. D'altra parte i FANS riducono la sintesi dei mucopolisaccaridi, indispensabili per trofismo della cartilagine e della membrana sinoviale^{26 64}.

Per contro composti come l'acido α -lipoico e l'estratto di *Boswellia serrata*, oltre a fornire risultati di efficacia sovrapponibili, agiscono profondamente inibendo la degradazione dei mucopolisaccaridi e preservando così le caratteristiche morfodinamiche⁶⁵.

I risultati di questo studio dimostrano come l'associazione di acido R(+) α -lipoico ed estratto di *Boswellia serrata* in

formulazione fosfolipidica (Casperome®) riduce la sintomatologia neuropatica in misura maggiore rispetto al solo acido R(+) α -lipoico in formulazione liquida. Il trattamento migliora inoltre la conduzione sensitivo-motoria distale del nervo mediano e la forza della pinza pollice-indice.

Bibliografia

- 1 Alfonso C, Jann S, Massa R, et al. *Diagnosis, treatment and follow-up of the carpal tunnel syndrome: a review*. *Neurol Sci* 2010;31:243-52.
- 2 Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, et al. *Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population*. *JAMA* 1999;282:153-8.
- 3 de Krom MC, Knipschild PG, Kester AD, et al. *Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population*. *J Clin Epidemiol* 1992;45:373-6.
- 4 Bland JD, Rudolfer SM. *Clinical surveillance of carpal tunnel syndrome in two areas of the United Kingdom, 1991-2001*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1674-9.
- 5 Feuerstein M, Miller VL, Burrell LM, et al. *Occupational upper extremity disorders in the federal workforce: prevalence, health care expenditures, and patterns of work disability*. *J Occup Environ Med* 1998;40:546-55.
- 6 Palumbo CF, Szabo RM, Olmsted SL. *The effects of hypothyroidism and thyroid replacement on the development of carpal tunnel syndrome*. *J Hand Surg Am* 2000;25:734-9.
- 7 Lee KH, Lee CH, Lee BG, et al. *The incidence of carpal tunnel syndrome in patients with rheumatoid arthritis*. *Int J Rheum Dis* 2015;18:52-7.
- 8 Nathan PA, Keniston RC, Myers LD, et al. *Obesity as a risk factor for slowing of sensory conduction of the median nerve in industry: a cross-sectional and longitudinal study involving 429 workers*. *J Occup Med* 1992;34:379-83.
- 9 Hakim AJ, Cherkas L, El Zayat S, et al. *The genetic contribution to carpal tunnel syndrome in women: a twin study*. *Arthritis Rheum* 2002;15;47:275-9.
- 10 Ablove RH, Ablove TS. *Prevalence of carpal tunnel syndrome in pregnant women*. *WMJ* 2009;108:194-6.
- 11 Krendel DA, Jobsis M, Gaskell PC, et al. *The flick sign in carpal tunnel syndrome*. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1986;49:220-1.
- 12 Burke DT, Burke MA, Bell R, et al. *Subjective swelling a new sign for carpal tunnel syndrome*. *Am J Phys Med Rehabil* 1999;78:504-8.
- 13 Mackinnon SE. *Pathophysiology of nerve compression*. *Hand Clin* 2002;18:231-41.
- 14 Werner RA, Andary M. *Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology*. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1373-81.
- 15 Hirata H, Nagakura T, Tsujii M. *The relationship of VEGF and PGE2 expression to extracellular matrix remodelling of*

- the tenosynovium in the carpal tunnel syndrome.* J Pathol 2004;205:606-12.
- ¹⁶ Freeland AE, Tucci MA, Barbieri RA, et al. *Biochemical evaluation of serum and flexor tenosynovium in carpal tunnel syndrome.* Microsurgery 2002;22:378-85.
- ¹⁷ Yoon JH, Halper J. *Tendon proteoglycans: biochemistry and function.* J Musculoskeletal Neuronal Interact 2005;5:22-4.
- ¹⁸ Crevier-Denoix N, Collobert C, Sanaa M, et al. *Mechanical correlations derived from segmental histologic study of the equine superficial digital flexor tendon, from foal to adult.* Am J Vet Res 1998;59:969-77.
- ¹⁹ Ettema AM, Amadio PC, Zhao C. *A histological and immunohistochemical study of the subsynovial connective tissue in idiopathic carpal tunnel syndrome.* J Bone and Joint Surg Am 2004;86-A:1458-66.
- ²⁰ Seyfert S, Boegner F, Hamm B, et al. *The value of magnetic resonance imaging in carpal tunnel syndrome.* J Neurol 1994;242:41-6.
- ²¹ Gupta R, Lin YM, Bui P, et al. *Macrophage recruitment follows the pattern of inducible nitric oxide synthase expression in a model for carpal tunnel syndrome.* J Neurotrauma 2003;20:671-80.
- ²² Takasu S, Takatsu S, Kunitomo K, et al. *Serum hyaluronic acid and interleukin-6 as possible markers of carpal tunnel syndrome in chronic hemodialysis patients.* Artif Organs 1994;18:420-4.
- ²³ Kraychete DC, Sakata RK, Issy AM, et al. *Proinflammatory cytokines in patients with neuropathic pain treated with Tramadol.* Rev Bras Anestesiologia 2009;59:297-303.
- ²⁴ Wagner R, Myers RR. *Schwann cells produce tumor necrosis factor alpha: expression in injured and non-injured nerves.* Neurosci 1996;73:625-9.
- ²⁵ Sorkina LS, Xiaoa WH, Wagner R, et al. *Tumour necrosis factor- α induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres.* Neurosci 1997;81:255-62.
- ²⁶ Piazzini DB, Aprile I, Ferrara PE, et al. *A systematic review of conservative treatment of carpal tunnel syndrome.* Clin Rehabil 2007;21:299-314.
- ²⁷ Vetro A, Mantia F, Mantia R. *Terapia dei conflitti disco-radicali. Comparazione clinica tra ossigeno-ozono terapia paravertebrale e trattamento combinato ossigeno-ozono terapia e un prodotto a base di acido alfa-lipoico (ALAnerv®).* Minerva Ortopedica e Traumatologica 2006;57:57-63.
- ²⁸ Brufani M, Figliola R. *(R)- α -lipoic acid oral liquid formulation: pharmacokinetic parameters and therapeutic efficacy.* Acta Biomed 2014;85:108-15.
- ²⁹ Di Geronimo G, Caccese AF, Caruso L, et al. *Treatment of carpal tunnel syndrome with alpha-lipoic acid.* Eur Rev Med Pharmacol Sci 2009;13:133-9.
- ³⁰ Aufiero E, Stitik TP, Foye PM, et al. *Pyridoxine hydrochloride treatment of carpal tunnel syndrome: a review.* Nutr Rev 2004;62:96-104.
- ³¹ Pajardi G, Bortot P, Ponti V, et al. *Clinical usefulness of oral supplementation with alpha-lipoic acid, curcumin phytosome, and B-group vitamins in patients with carpal tunnel syndrome undergoing surgical treatment.* Evid Based Complement Alternat Med 2014:891310.
- ³² Poeckel D, Werz O. *Boswellic acids: biological actions and molecular targets.* Curr Med Chem 2006;13:3359-69.
- ³³ Siemoneit U, Koeberle A, Rossi A, et al. *Inhibition of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as a molecular basis for the anti-inflammatory actions of boswellic acids from frankincense.* Br J Pharmacol 2011;162:147-62.
- ³⁴ Cuaz-Pérolin C, Billiet L, Baugé E, et al. *Antiinflammatory and antiatherogenic effects of the NF-kappaB inhibitor acetyl-11-keto-beta-boswellic acid in LPS-challenged ApoE-/- mice.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28:272-7.
- ³⁵ Lazzaro F, Loiero M. *Effects of R(+)-enantiomer of Thiotic acid and Boswellia Serrata (Casperome®) in combination, in the treatment of compressive cervicobrachial and lumbar radiculopathies.* Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2014;40:249-57.
- ³⁶ Cellker R, Arslan S, Inanici F. *Corticosteroid injection vs. non-steroidal antiinflammatory drug and splinting in carpal tunnel syndrome.* Am J Phys Med Rehabil 2002;81:182-6.
- ³⁷ Milani P, Mondelli M, Ginanneschi F, et al. *Progesterone-new therapy in mild carpal tunnel syndrome? Study design of a randomized clinical trial for local therapy.* J Brachial Plexus Peripher Nerve Inj 2010;5:11.
- ³⁸ Chang YW, Hsieh SF, Horng YS, et al. *Comparative effectiveness of ultrasound and paraffin therapy in patients with carpal tunnel syndrome: a randomized trial.* BMC Musculoskeletal Disord 2014;26:15:399.
- ³⁹ Katz JN, Stirrat CR, Larson MG, et al. *A self-administered hand symptom diagram for the diagnosis and epidemiologic study of carpal tunnel syndrome.* J Rheumatol 1990;5:1495-8.
- ⁴⁰ Phalen GS. *The carpal tunnel syndrome; seventeen years experience in diagnosis and treatment of six hundred fifty-four hands.* J Bone Joint Surg 1966;48A:211-28.
- ⁴¹ Medicine AAE: American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Practice parameter for electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome: summary statement.* Muscle Nerve 2002;25:918-922.
- ⁴² Kimura J. *The carpal tunnel syndrome: localization of conduction abnormalities within the distal segment of the median nerve.* Brain 1979;102:619-35.
- ⁴³ Charles N, Vial C, Chauplannaz G, et al. *Clinical validation of antidromic stimulation of the ring finger in early electrodiagnosis of mild carpal tunnel syndrome.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1990;76:142-7.
- ⁴⁴ Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. *Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial.* Diabetes Care 2006;29:2365-70.

- ⁴⁵ Padua R, Padua L, Romanini E, et al. *Versione italiana del questionario 'Boston carpal tunnel': valutazione preliminare*. Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia 2000;24:121-9.
- ⁴⁶ Baysal O, Altay Z, Ozcan C, et al. *Comparison of three conservative treatment protocols in carpal tunnel syndrome*. Int J Clin Pract 2006;60:820-8.
- ⁴⁷ Yildiz N, Atalay NS, Gungen GO, et al. *Comparison of ultrasound and ketoprofenphonophoresis in the treatment of carpal tunnel syndrome*. J Back Musculoskelet Rehabil 2011;24:39-47.
- ⁴⁸ Harris CM, Tanner E, Goldstein MN, et al. *The surgical treatment of the carpal-tunnel syndrome correlated with pre-operative nerve-conduction studies*. J Bone Joint Surg Am 1979;61:93-8.
- ⁴⁹ McIllduff CE, Rutkove SB. *Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy*. Ther Clin Risk Manag 2011;7:377-85.
- ⁵⁰ Ammon HP. *Boswellic acids in chronic inflammatory diseases*. Planta Med 2006;72:1100-16.
- ⁵¹ Menon MK, Kar A. *Analgesic and psychopharmacological effects of the gum resin of Boswellia serrata*. Planta Med 1971;19:333-41.
- ⁵² Sharma S, Thawani V, Hingorani L, et al. *Pharmacokinetic study of 11-Keto beta-Boswellic acid*. Phytomedicine 2004;11:255-60.
- ⁵³ Sharma A, Bhatia SM, Kharya D, et al. *Anti-inflammatory and analgesic activity of different fractions of Boswellia serrata*. International Journal of Phytomedicine 2010;2:94-9.
- ⁵⁴ Maroon JC, Bost JW, Maroon A. *Natural anti-inflammatory agents for pain relief*. Surg Neurol Int 2010;1:80.
- ⁵⁵ Prabhavathi K, Shobha Jagdish Chandra U, Soanker R, et al. *A randomized, double blind, placebo controlled, cross over study to evaluate the analgesic activity of Boswellia serrata in healthy volunteers using mechanical pain model*. Indian J Pharmacol 2014;46:475-9.
- ⁵⁶ Maglione E, Marrese C, Migliaro E, et al. *Increasing bio-availability of (R)-alpha-lipoic acid to boost antioxidant activity in the treatment of neuropathic pain*. Acta Biomed 2015;14;86:226-33.
- ⁵⁷ Galer BS, Jensen MP. *Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale*. Neurol 1997;48:332-8.
- ⁵⁸ Negri E, Bettaglio R, Demartini L, et al. *Validation of Italian version of the "Neuropathic Pain Scale" and its clinical implications*. Minerva Anestesiol 2002;68:95-104.
- ⁵⁹ Tsai WC, Tang FT, Wong MK, et al. *Decreased expression of proliferating cell nuclear antigen is associated with dexamethasone inhibition of the proliferation of rat tendon fibroblast*. J Rheumatol 2002;29:2397-402.
- ⁶⁰ Tsai WC, Tang FT, Wong MK, et al. *Inhibition of tendon cell migration by dexamethasone is correlated with reduced alpha-smooth muscle actin gene expression: a potential mechanism of delayed tendon healing*. J Orthop Res 2003;21:265-71.
- ⁶¹ Wong MW, Tang YN, Fu SC, et al. *Triamcinolone suppresses human tenocyte cellular activity and collagen synthesis*. Clin Orthop 2004;421:277-81.
- ⁶² Scutt N, Rold CG, Scutt A. *Glucocorticoids inhibit tenocyte proliferation and tendon progenitor cell recruitment*. J Orthop Res 2006;24:173-82.
- ⁶³ Gerritsen AA, de Krom MC, Struijs MA, et al. *Conservative treatment options for carpal tunnel syndrome: a systematic review of randomised controlled trials*. J Neurol 2002;249:272-80.
- ⁶⁴ Chang MH, Chiang HT, Lee SSJ, et al. *Oral drug of choice in carpal tunnel syndrome*. Neurol 1998;51:390-3.
- ⁶⁵ Siddiqui MZ. *Boswellia serrata, a potential antiinflammatory agent: an overview*. Indian J Pharm Sci 2011;73:255-61.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.