

Desametasone, una nuova svolta a una vecchia storia

Dexamethasone, a new twist on an old tale

Giovanni Adami

Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Verona

Parole chiave: desametasone, osteoartrite, infiammazione, cartilagine

Key words: dexamethasone, osteoarthritis, inflammation, cartilage

Introduzione

I corticosteroidi sono ormoni steroidei che vengono naturalmente prodotti dalla corteccia surrenalica e, a dosi fisiologiche, hanno importanti funzioni metaboliche. Data la loro natura lipofila i corticosteroidi riescono ad attraversare la barriera cellulare e nucleare agendo direttamente su degli specifici recettori nucleari stimolando o inibendo la trascrizione di geni *target*. Hanno inoltre effetti non-genetici, immediati, sulla cascata dell'acido arachidonico e come stabilizzatori di membrana. I corticosteroidi vengono frequentemente impiegati per via sistemica e per via intra-articolare nelle patologie reumatiche, in ragione della loro potente azione anti-infiammatoria. Il desametasone intra-articolare, ad esempio, si è dimostrato efficace nel ridurre il dolore e il versamento articolare nei pazienti affetti da artrite di ginocchio in maniera significativa e in tempi estremamente ridotti. La riduzione del dolore (mediante di oltre 4 punti di VAS) è percepibile infatti entro 1 settimana dall'iniezione del farmaco¹. I corticosteroidi per via intra-articolare e via intra-muscolare vengono utilizzati inoltre in diverse patologie degenerative, compresa l'osteoartrosi²⁻³. L'efficacia dei corticosteroidi nel ridurre il dolore articolare nell'artrosi del ginocchio è ormai consolidata ed esistono diverse metanalisi che supportano il loro utilizzo^{4,5}. Queste evidenze hanno infine portato molte società internazionali a raccomandarne l'utilizzo a scopo antidolorifico di rapida efficacia^{6,7}.

Desametasone e osteoartrite

Recenti studi hanno però allargato il possibile impiego dei corticosteroidi nell'osteoartrosi^{8,9}. In particolare, il desametasone ha dimostrato di poter modificare la storia naturale dell'osteoartrosi e di rallentare il danno cartilagineo quando utilizzato per via intra-articolare. Il desametasone è un corticosteroide di sintesi con una potenza di circa 25 volte superiore all'idrocortisone, di 5 volte superiore al prednisone e comparabile al betametasone¹⁰. Quando assunto cronicamente per via sistemica il desametasone, come tutti i corticosteroidi, ha degli effetti collaterali noti, alcuni di questi peggiorativi l'osteoartrosi (es. osteoporosi, necrosi avascolare, diabete, aumento di peso ecc...). Al contrario, l'assunzione intra-articolare del desametasone non ha sostanzialmente effetti collaterali sistemici a lungo termine, sebbene dosi elevate possano aumentare temporaneamente i livelli glicemici^{11,12}. Non è mai stato però dimostrato un calo della densità minerale ossea a seguito di

Ricevuto: 27 luglio 2020
Accettato: 16 settembre 2020

Corrispondenza

Giovanni Adami

Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Verona
E-mail: adami.g@yahoo.com

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo:

Adami G.
Desametasone, una nuova svolta a una vecchia storia. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2020;46:223-227; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-268>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

utilizzo di corticosteroidi intra-articolari e, l'aumento della glicemia rilevato non è paragonabile con l'aumento atteso durante la terapia sistemica¹³. In passato però sono stati sollevati dei dubbi per quanto riguarda un possibile effetto dannoso sulla cartilagine articolare derivato da iniezioni ripetute di corticosteroidi. È stato ipotizzato che, a dosaggi elevati, i corticosteroidi potessero indurre apoptosi dei condrociti, peggiorando quindi il quadro artrosico. Il desametasone però ha dimostrato di agire in maniera positiva anche su questo aspetto.

Fisiopatologia del danno da osteoartrosi e desametasone

Per comprendere al meglio la farmacodinamica del desametasone intrarticolare nell'osteoartrosi è necessario discutere la patogenesi della malattia stessa, riassunta nella Figura 1. L'osteoartrosi post-traumatica è una condizione clinica acuta che si presta molto bene a spiegare la patogenesi dell'artrosi degenerativa senile, l'artrosi secondaria a processo artritico e quella post-chirurgica. Nell'osteo-

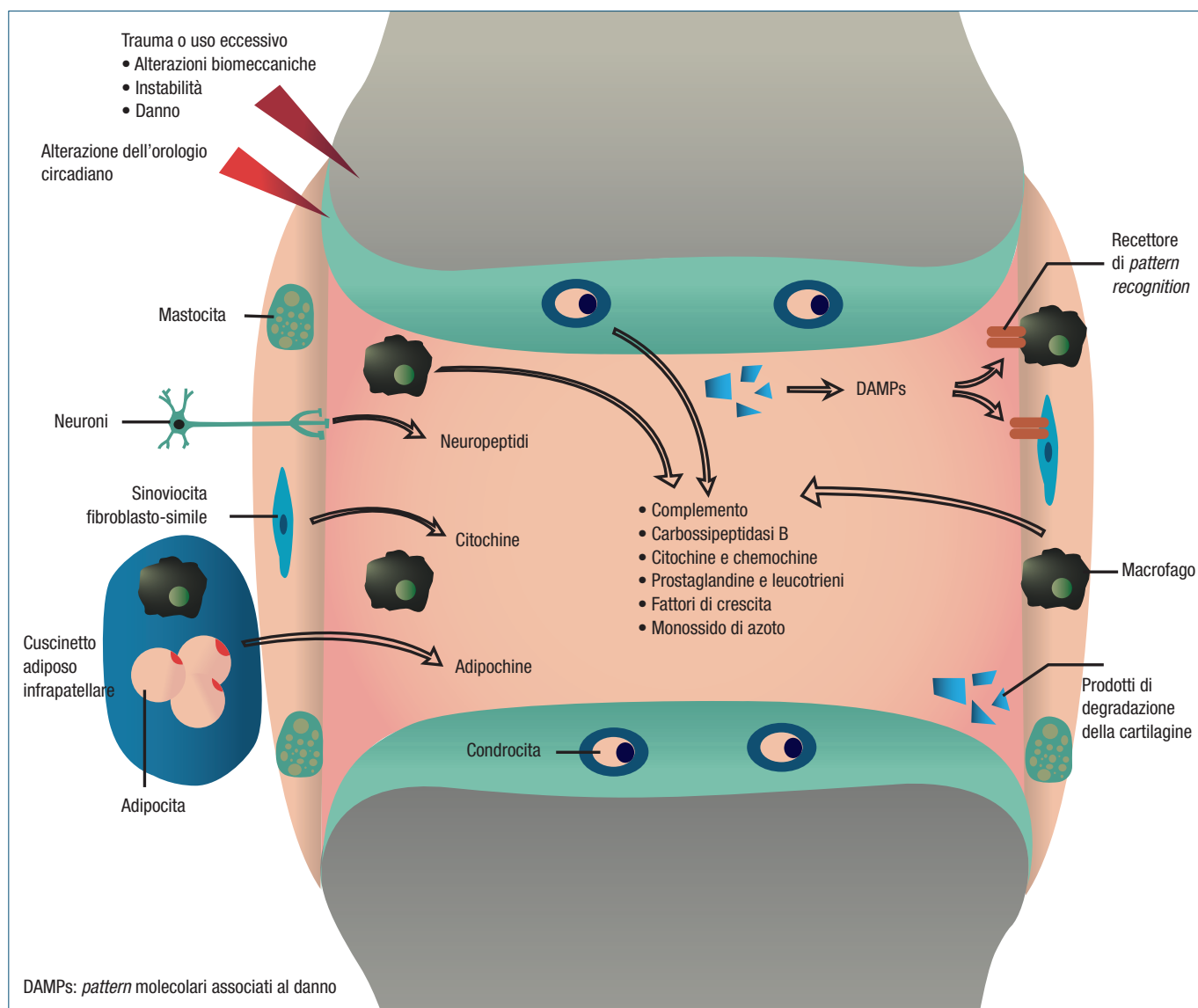


Figura 1. I meccanismi molecolari della patogenesi del danno nell'osteoartrosi (OA). Diversi meccanismi molecolari e vie infiammatorie contribuiscono alla patogenesi dell'OA. Spesso in presenza di altri fattori di rischio si può innescare un circolo vizioso di danno tissutale locale. Con l'assenza di riparazione tissutale, la presenza di infiammazione di basso grado e il coinvolgimento di una serie di componenti e meccanismi molecolari vi è la perdita progressiva della cartilagine, il dolore e la disfunzione articolare (da Robinson et al., 2016¹⁴, mod.).

artrosi post-traumatica un trauma meccanico acuto causa la distruzione (focale o meno) della cartilagine articolare, a questa danno fisico fanno seguito alcune alterazioni che, specialmente se non trattate, si traducono nel danno cronico dell'osteoartrosi. Inizialmente infatti i condrociti vanno incontro a necrosi con rilascio locale di citochine e mediatori dell'infiammazione come ad esempio l'interleuchina (IL-) -1, IL-6, IL-8, il *tumor necrosis factor-alfa* (TNF- α), l'interferon-gamma e il *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GCSF). Queste citochine agiscono localmente richiamando cellule immunitarie con il rilascio di enzimi proteolitici che distruggono la cartilagine articolare. Questo meccanismo è ulteriormente amplificato dal rilascio di molecole chiamate *Damage-Associated Molecular Pattern* (DAMPs) generate dalla degradazione della matrice cartilaginea e che vengono riconosciute come estranee dalle cellule immunitarie sinoviali residenti amplificando ulteriormente la risposta infiammatoria (sinovite reattiva). Studi clinici sull'essere umano hanno infatti dimostrato che all'interno del ginocchio affetto da osteoartrosi post-traumatica vi è un'abbondanza di citochine pro-infiammatorie e che queste portano alla sintesi di metalloproteinasi (MMPs) e prostaglandine che sono responsabili della degradazione della cartilagine e dell'estensione del danno¹⁵⁻²¹. La risposta infiammatoria infine, se protratta nel tempo, porta inoltre ad un'aumentata sintesi di molecole che regolano il metabolismo osseo con conseguente rimodellamento della superficie articolare. È stato dimostrato infatti che molecole quali il DKK-1 e la sclerostina sono disregolate in risposta alla secrezione di numerose citochine pro-infiammatorie portando a quadri misti di erosio-

ne articolare (tipiche le erosioni centrali nell'artrosi primaria delle mani) e inappropriata neoapposizione (osteofitosi marginale)²²⁻²⁴. In questo contesto pro-infiammatorio il desametasone è una molecola estremamente attrattiva per vari motivi. Innanzitutto il desametasone ha dimostrato in-vitro e in-vivo in modelli animali di inibire la produzione di MMP, di prostaglandine, di numerose citochine pro-infiammatorie, di ossido nitrico e di radicali liberi dell'ossigeno²⁵⁻²⁸. Inoltre, studi clinici sull'essere umano, oltre a replicare l'efficacia anti-infiammatoria vista nei modelli animali, hanno dimostrato che il desametasone ha un'attività anti-apoptotica su specifiche cellule (es. condrociti). Questo effetto, mediato principalmente dall'inibizione di alcune citochine pro-infiammatorie, sembrerebbe essere particolarmente evidente quando l'infiammazione è preponderante ma è stata dimostrata anche in individui con artrosi moderata^{9,29,30}. Il desametasone inoltre ha ulteriori vantaggi rispetto ad altri corticosteroidi utilizzati per via intra-articolare. Il desametasone infatti ha dimostrato di avere maggiore potenza sugli effetti non-genomici rispetto ad altri corticosteroidi e una durata d'azione più prolungata senza però causare la formazione di cristalli intra-articolari^{31,32}. Vi è quindi una potente azione anti-infiammatoria, molto utile nelle forme acute o subacute di artrosi, che però non intacca né la vitalità dei condrociti né la matrice cartilaginea. Un altro vantaggio del desametasone nei confronti di altri corticosteroidi è la lunga durata di azione senza dover ricorrere a formulazioni depot. La durata di azione è infatti di oltre 32 ore ma non vi è la formazione di cristalli, potenzialmente dannosi, all'interno della cavità articolare (Tab. I)³³. Infatti, considerata la fisiopatologia

Tabella I. Corticosteroidi iniettabili comuni e le loro caratteristiche.

Corticosteroide	Nome commerciale comune	Potenza equivalente (mg di prednisone eq)	Solubilità*	Dimensione massima delle particelle (mm)	Particelle > 10 mm (%)	Livello di aggregazione delle particelle	Alcol benzilico*	Poli-etilen-glicole*
Metilprednisolone acetato	Depo-Medrol	4	0,001 [‡]	> 500	45	Basso	Sì	Sì
Triamcinolone acetone	Kenalog	4	0,0002 [‡]	> 500	45	Elevato	Sì	No
Betametasone acetato, betametasone sodio fosfato	Bentelan	0,75	Forma acetata: praticamente insolubile	500	35	Presente	No	No
Desametasone sodio fosfato	Decadron	0,75	Liberamente solubile	0,5	0	Nessuno	Sì	No

* Informazioni ottenute dai foglietti illustrativi di ogni prodotto

‡ Il valore è percentuale peso/volume

dell'osteoartrosi precedentemente esposta, è fondamentale una soppressione immediata e non prolungata dei meccanismi che innescano il processo di distruzione cartilaginea. In questo scenario, una soppressione di modesta entità prolungata per alcune settimane potrebbe essere addirittura controproducente. Infine, il desametasone ha dimostrato di inibire acutamente la sintesi di DKK-1³⁴, un inibitore della neoformazione ossea con capacità condromalaciche²⁴.

Conclusione

In conclusione, il desametasone intra-articolare ha dimostrato di essere efficace nel trattamento del dolore acuto dovuto all'osteoartrosi mantenendo un buon profilo di sicurezza, sono state inoltre recentemente pubblicate evidenze rassicuranti sull'effetto condroprotettivo del desametasone.

Bibliografia

- 1 Hajjalilo M, Ghorbanihaghjo A, Valaee L, et al. A double-blind randomized comparative study of triamcinolone hexacetonide and dexamethasone intra-articular injection for the treatment of knee joint arthritis in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2016;35:2887-91. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3397-4>
- 2 Dorleijn DMJ, Luijsterburg PAJ, Reijman M, et al. Intramuscular glucocorticoid injection versus placebo injection in hip osteoarthritis: a 12-week blinded randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77:875-82. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212628>
- 3 Dhawan A, Mather RC, Karas V, et al. An epidemiologic analysis of clinical practice guidelines for non-arthroplasty treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthroscopy* 2014;30:65-71. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2013.09.002>
- 4 He W-W, Kuang M-J, Zhao J, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Int J Surg* 2017;39:95-103. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.01.087>
- 5 Jüni P, Hari R, Rutjes AWS, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD005328. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005328.pub3>
- 6 Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:483-9. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.113100>
- 7 Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSJ guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2019;27:1578-89. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>
- 8 Wernecke C, Braun HJ, Dragoo JL. The effect of intra-articular corticosteroids on articular cartilage: a systematic review. *Orthop J Sports Med* 2015;3:2325967115581163. <https://doi.org/10.1177/2325967115581163>
- 9 Huebner KD, Shrive NG, Frank CB. Dexamethasone inhibits inflammation and cartilage damage in a new model of post-traumatic osteoarthritis. *J Orthop Res* 2014;32:566-72. <https://doi.org/10.1002/jor.22568>
- 10 Hollander JL. Clinical use of dexamethasone: role in treatment of patients with arthritis. *J Am Med Assoc* 1960;172:306-10. <https://doi.org/10.1001/jama.1960.03020040004002>
- 11 Makrygiannakis D, Revu S, Engström M, et al. Local administration of glucocorticoids decreases synovial citrullination in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R20. <https://doi.org/10.1186/ar3702>
- 12 Fernández-Palazzi F, Caviglia HA, Salazar JR, et al. Intra-articular dexamethasone in advanced chronic synovitis in hemophilia. *Clin Orthop Relat Res* 1997;(343):25-9.
- 13 Choudhry MN, Malik RA, Charalambous CP. Blood glucose levels following intra-articular steroid injections in patients with diabetes: a systematic review. *JBJS Rev* 2016;4(3). <https://doi.org/10.2106/JBJS.RWW.O.00029>
- 14 Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12:580-92. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.136>
- 15 Cameron M, Buchgraber A, Passler H, et al. The natural history of the anterior cruciate ligament-deficient knee. Changes in synovial fluid cytokine and keratan sulfate concentrations. *Am J Sports Med* 1997;25:751-4. <https://doi.org/10.1177/036354659702500605>
- 16 Irie K, Uchiyama E, Iwaso H. Intraarticular inflammatory cytokines in acute anterior cruciate ligament injured knee. *Knee* 2003;10:93-6. [https://doi.org/10.1016/s0968-0160\(02\)00083-2](https://doi.org/10.1016/s0968-0160(02)00083-2)
- 17 Higuchi H, Shirakura K, Kimura M, et al. Changes in biochemical parameters after anterior cruciate ligament injury. *Int Orthop* 2006;30:43-7. <https://doi.org/10.1007/s00264-005-0023-5>
- 18 Cuellar VG, Cuellar JM, Golish SR, et al. Cytokine profiling in acute anterior cruciate ligament injury. *Arthroscopy* 2010;26:1296-1301. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2010.02.011>
- 19 Evans CH, Mazzocchi RA, Nelson DD, et al. Experimental arthritis induced by intraarticular injection of allogenic cartilaginous particles into rabbit knees. *Arthritis Rheum* 1984;27:200-7. <https://doi.org/10.1002/art.1780270212>
- 20 Vénéreau E, Ceriotti C, Bianchi ME. DAMPs from cell death to new life. *Front Immunol* 2015;6:422. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00422>
- 21 Swärd P, Frobell R, Englund M, et al. Cartilage and bone markers and inflammatory cytokines are increased in synovial fluid in the acute phase of knee injury (hemarthrosis) - a cross-sectional analysis. *Osteoarthr Cartil* 2012;20:1302-8. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.07.021>
- 22 Fassio A, Adami G, Giollo A, et al. Acute effects of gluco-

- corticoid treatment, TNF α or IL-6R Blockade on bone turnover markers and Wnt inhibitors in early rheumatoid arthritis: a pilot study. *Calcif Tissue Int* 2020;106:371-7. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00649-3>
- ²³ Adami G, Orsolini G, Adami S, et al. Effects of TNF inhibitors on parathyroid hormone and wnt signaling antagonists in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 2016;99:360-4. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0161-3>
- ²⁴ Wang Y, Fan X, Xing L, et al. Wnt signaling: a promising target for osteoarthritis therapy. *Cell Commun Signal* 2019;17:97. <https://doi.org/10.1186/s12964-019-0411-x>
- ²⁵ Richardson DW, Dodge GR. Dose-dependent effects of corticosteroids on the expression of matrix-related genes in normal and cytokine-treated articular chondrocytes. *Inflamm Res* 2003;52:39-49. <https://doi.org/10.1007/s000110300012>
- ²⁶ Shimpo H, Sakai T, Kondo S, et al. Regulation of prostaglandin E(2) synthesis in cells derived from chondrocytes of patients with osteoarthritis. *J Orthop Sci* 2009;14:611-7. <https://doi.org/10.1007/s00776-009-1370-7>
- ²⁷ Uddin MN, Siddiq A, Oettinger CW, et al. Potentiation of pro-inflammatory cytokine suppression and survival by micro-encapsulated dexamethasone in the treatment of experimental sepsis. *J Drug Target* 2011;19:752-60. <https://doi.org/10.3109/1061186X.2011.561856>
- ²⁸ Pudrith C, Martin D, Kim YH, et al. Glucocorticoids reduce nitric oxide concentration in middle ear effusion from lipopolysaccharide induced otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:384-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.01.008>
- ²⁹ Lu YCS, Evans CH, Grodzinsky AJ. Effects of short-term glucocorticoid treatment on changes in cartilage matrix degradation and chondrocyte gene expression induced by mechanical injury and inflammatory cytokines. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R142. <https://doi.org/10.1186/ar3456>
- ³⁰ Grodzinsky AJ, Wang Y, Kakar S, et al. Intra-articular dexamethasone to inhibit the development of post-traumatic osteoarthritis. *J Orthop Res* 2017;35:406-11. <https://doi.org/10.1002/jor.23295>
- ³¹ Buttgerit F, Brand MD, Burmester GR. Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. *Biochem Pharmacol* 1999;58:363-8. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(99\)00090-8](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00090-8)
- ³² Behrens F, Shepard N, Mitchell N. Metabolic recovery of articular cartilage after intra-articular injections of glucocorticoid. *J Bone Joint Surg Am* 1976;58:1157-60.
- ³³ MacMahon PJ, Eustace SJ, Kavanagh EC. Injectable corticosteroid and local anesthetic preparations: a review for radiologists. *Radiology* 2009;252:647-61. <https://doi.org/10.1148/radiol.2523081929>
- ³⁴ Gifre L, Ruiz-Gaspà S, Monegal A, et al. Effect of glucocorticoid treatment on Wnt signalling antagonists (sclerostin and Dkk-1) and their relationship with bone turnover. *Bone* 2013;57:272-6. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.08.016>