



CLINICAL

M.I.A.M. Sakr, A.Y. Eman,
M.S.A. Wael

RIASSUNTO

– **Introduzione** – Lo squilibrio meccanico interno è uno dei disturbi temporo-mandibolari (DTM) più frequenti; per il suo trattamento sono stati utilizzati diversi farmaci iniettati a livello intra-articolare nell'articolazione temporo-mandibolare (ATM). Il collagene, molecola fondamentale per il mantenimento dell'integrità articolare, non è mai stato iniettato a livello intra-articolare per il trattamento di un qualsiasi DTM.

– **Obiettivo dello studio** – Valutazione degli effetti dell'iniezione intra-articolare di collagene nel dolore correlato allo squilibrio interno dell'ATM.

– **Materiali e Metodi** – A 20 pazienti (20 articolazioni) sottoposti a trattamento per squilibrio interno dell'ATM sono stati iniettati 2 ml di MD-SMALL JOINTS (1 ml a settimana). I pazienti sono stati valutati a distanza di 1 settimana, 1 mese e 3 mesi dopo la seconda iniezione sec. il parametro dolore dell'Indice Helkimo modificato per i DTM.

– **Risultati** – In tutti gli intervalli di *follow-up* è stato riscontrato un miglioramento statisticamente significativo del dolore.

– **Conclusioni** – I risultati confermano il ruolo fondamentale del collagene nel preservare l'integrità di tutte le articolazioni. Questi risultati aprono le porte ad ulteriori ricerche sul collagene per il trattamento dei DTM.

PAROLE CHIAVE

ATM, SQUILIBRIO MECCANICO INTERNO, COLLAGENE, INIEZIONE INTRA-ARTICOLARE, MD-SMALL JOINTS

SUMMARY:

– **Introduction** – Internal mechanical imbalance is one of the most frequent Temporomandibular Disorders (TMDs), and various drugs injected intra-articularly into the Temporomandibular Joint (TMJ) have been used to treat it.

Collagen, an essential molecule for maintaining joint integrity, has never been injected intra-articularly for the treatment of any TMD.

– **Objective of the study** – To evaluate the effects of intra-articular injection of collagen in pain related to internal TMJ imbalance.

– **Materials and Methods** – 20 patients (20 joints) undergoing treatment for internal TMJ imbalance were injected with 2 ml of MD-SMALL JOINTS (1 ml per week). The patients were evaluated at 1 week, 1 month, and 3 months after the second injection according to the pain parameter of the modified Helkimo index for TMDs.

– **Results** – A statistically significant improvement of pain was found in all follow-up intervals.

– **Conclusions** – The results confirm the fundamental role of collagen in preserving the integrity of all joints. Furthermore, these results open the doors to further research on collagen as a treatment for TMDs.

KEY WORDS: TMJ, INTERNAL MECHANICAL IMBALANCE, COLLAGEN, INTRA-ARTICULAR INJECTION, MD-SMALL JOINTS

VALUTAZIONE DEL DOLORE CORRELATO ALLO SQUILIBRIO MECCANICO INTERNO DELL'ARTICOLAZIONE TEMPORO-MANDIBOLARE DOPO INIEZIONE INTRA-ARTICOLARE DI MD-SMALL JOINTS

EVALUATION OF PAIN RELATED TO INTERNAL MECHANICAL IMBALANCE OF THE TEMPORO-MANDIBULAR JOINT AFTER INTRA-ARTICULAR INJECTION OF MD-SMALL JOINTS

INTRODUZIONE

I disturbi temporo-mandibolari (DTM) vengono nosologicamente suddivisi nei tipi intra-articolari ed extra-articolari.

– Lo squilibrio interno dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM) comporta l'alterazione del rapporto condilo-disco-fossa glenoidea dell'osso temporale tale da interferire con il normale funzionamento articolare.

Rappresenta il 25% dei disturbi dell'ATM (Hall *et Al.*, 1984; Daif, 2012).

– Per il trattamento dello squilibrio meccanico interno dell'ATM sono stati proposti alcuni trattamenti, sia di tipo non chirurgico – tra cui Fisioterapia, Farmacoterapia, Dispositivi funzionali, artrocentesi, iniezioni intra-articolari – sia di tipo chirurgico, ad esempio: riparazione e riposizionamento del disco articolare, discectomia, condilotomia, ecc. (Slater & de Leeuw, 2019).

Per il trattamento della dislocazione anteriore del disco articolare con riduzione, sono stati proposti alcuni materiali per iniezione intra-articolare, tra cui i

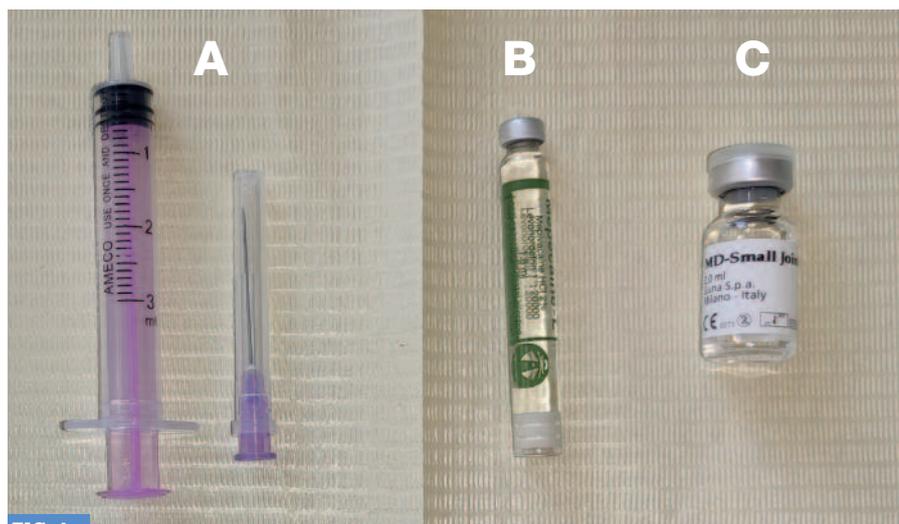


FIG. 1

Materiali utilizzati nello studio.**A - Siringa monouso in plastica (3 cc), ago 25 G.****B - Mepivacaina cloridrato 2% con Levonordefrina 1:20.000.****C - MD-SMALL JOINTS.**

corticosteroidi, l'acido ialuronico (*Hyaluronic Acid*, **HA**), i farmaci antinfiammatori non steroidei (**FANS**), il destrosio, i concentrati ematici come fibrina

ricca di piastrine (*Platelet Rich Fibrin*, **PRF**) e il plasma ricco di piastrine (*Platelet Rich Plasma*, **PRP**), l'ozono e la tossina botulinica di tipo A (Botox) (Daif,

2012; Gencer *et Al.*, 2014; Fernández-Ferro *et Al.*, 2017; Bahgat *et Al.*, 2018; Slater & de Leeuw, 2019).

– Il collagene rappresenta un quarto della massa proteica totale nei Mammiferi. Questa proteina svolge un ruolo fondamentale nella gestione dei carichi esercitati sulle strutture articolari (dischi, capsule, legamenti, muscoli, tendini) grazie alla sua anisotropia, considerata una delle sue proprietà principali.

Recentemente, in vari studi, es. Reshkova *et Al.*, 2016, il collagene è stato iniettato a livello intra-articolare nel ginocchio e in alcune piccole articolazioni per il trattamento dei segni e dei sintomi clinici dell'osteoartrite e del dolore miofasciale (Alfieri, 2016).

Per quanto è dato sapere, non sono stati pubblicati studi clinici che abbiano valutato gli effetti dell'iniezione intra-articolare di collagene nei DTM (Milani, 2013; 2019; Alfieri; 2016).

Punteggio

Dolore al movimento della mandibola

Criteri:	Nessun dolore al movimento	0
	Lieve dolore all'apertura massima della bocca	1
	Dolore in due o più movimenti	2
	Dolore spontaneo o intenso	5

Dolore all'articolazione temporo-mandibolare

Criteri:	Nessuna dolorabilità alla palpazione	0
	Fastidio alla palpazione	1
	Dolorabilità alla palpazione	2
	Dolorabilità intensa alla palpazione	5

Apertura massima della bocca

Criteri:	≥ 40 mm	0
	≥ 35 mm	1
	≥ 30 mm	2
	< 30 mm	5

Segni di rumore e alterazione discale dell'articolazione temporo-mandibolare

Criteri:	Nessun rumore articolare	0
	Rumore articolare occasionale	1
	Click palpabile	2
	Click udibile	3
	Assenza di click progressi (blocco mandibolare)	4
	Crepitio	5

Dolore muscolare nei muscoli masticatori

Criteri:	Nessuna dolorabilità alla palpazione	0
	Fastidio alla palpazione	1
	Dolorabilità alla palpazione	2
	Dolorabilità intensa alla palpazione	5

TAB. 1

Valutazione dei segni clinici.

– **Indice di disfunzione clinica di Helkimo, modificato.**

MATERIALI E METODI

20 pazienti (20 articolazioni; 19 F e 1 M) sottoposti a trattamento per i sintomi dello squilibrio meccanico interno della ATM sono stati selezionati nella Clinica del Dipartimento di Chirurgia orale e maxillo-facciale, Facoltà di Odontoiatria dell'Università di Mansura - Egitto.

La diagnosi di Dislocazione anteriore del disco articolare con riduzione (*Anterior Disc Displacement with Reduction*, ADDWR) è stata formulata sulla base dei segni e dei sintomi clinici. L'età dei pazienti arruolati era compresa tra 18 e 50 anni, con media di 31 anni.

– A tutti i pazienti è stato iniettato collagene (**MD-SMALL JOINTS** – Guna Spa, Milano) mediante **2 iniezioni** nel corso di **2 settimane** consecutive (1 ml/settimana) (**FIG. 1**).

Le manifestazioni cliniche sono state valutate secondo l'Indice di Helkimo modificato per i DTM (Kurita *et Al.*, 1997), in termini di **1) dolore al movimento (P)** e **2) dolore/dolorabilità muscolare alla palpazione (M)** (**TAB. 1**).

Ciascuno dei segni e dei sintomi prevede un punteggio da 0 a 5 secondo la gravità clinica.

Prima dell'iniezione di MD-SMALL JOINTS ogni paziente ha ricevuto precise informazioni sull'obiettivo dello studio, la procedura operativa, e le possibili complicanze.

Ad ogni paziente è stato richiesto di firmare il modulo di consenso informato.

– Dopo aver disinfettato la cute sovrastante l'ATM con soluzione di Iodopovidone 10% ed aver otturato il meato uditivo esterno con un batuffolo di cotone, è stato anestetizzato il nervo auricolo-temporale (**FIG. 1**).

Lo spazio articolare superiore è stato localizzato sulla cute a 10 mm anteriormente alla massima convessità del trago e 2 mm inferiormente alla Linea trago-



FIG. 2

Introduzione dell'ago per il blocco del nervo auricolo-temporale.



FIG. 3

Marcatura dei punti di repere anatomici utilizzati per l'iniezione nello spazio articolare superiore dell'ATM e punto di penetrazione (freccia nera).

cantale; è stato iniettato 1 ml di MD-SMALL JOINTS prelevato da un flaconcino pronto all'uso (2 ml) con una siringa in plastica monouso da 3 cc con ago 25 G (**FIGG. 2-4**).

Ai pazienti è stato richiesto di seguire un'alimentazione leggera e una Fisioterapia domiciliare (applicazione di calore umido ed esercizi mandibolari, 4 volte al giorno x 1 mese), più assunzione di antibiotico: Amoxicillina + Acido clavulanico (Augmentin®) 625 mg compresse x 3/die x 5 gg consecutivi, come profilassi per la prevenzione di un'eventuale

infezione dello spazio articolare. È stato inoltre prescritto al bisogno Ibufrofene (Brufen®) 600 mg compresse x 3/die, come antinfiammatorio.

I pazienti sono stati valutati a distanza di **1 settimana, 1 mese e 3 mesi** dalla seconda iniezione, secondo il miglioramento dei segni e dei sintomi (Indice di Helkimo modificato per la valutazione della disfunzione ATM) (Kurita *et Al.*, 1997) relativamente a dolore (**P**) e dolore e dolorabilità muscolare alla palpazione (**M**). I dati raccolti sono stati analizzati per la valutazione dei risultati.

FIG. 4

Introduzione dell'ago durante la procedura di iniezione di MD-SMALL JOINTS.



RISULTATI

Per quanto riguarda il **dolore al movimento (P)**, è stata rilevata una differenza significativa in tutti gli intervalli ($p = 0,00$). Un miglioramento significativo del dolore ($p < 0,05$) è stato riscontrato quando il dolore pre-intervento veniva confrontato con quello rilevato a 1 settimana ($p = 0,001$), a 1 mese ($p = 0,005$) e a 3 mesi dopo la seconda iniezione.

– Nessun miglioramento significativo del grado di dolore è stato riscontrato confrontando i valori a 1 settimana rispetto a 1 mese ($p = 0,34$), a 1 settimana rispetto a 3 mesi ($p = 0,11$) e a 1 mese rispetto a 3 mesi ($p = 0,18$) (TABB. 2-3).

Per quanto riguarda la **dolorabilità muscolare alla palpazione (M)**, è stata registrata una differenza statisticamente significativa tra i valori pre-intervento e quelli misurati in tutti gli intervalli di *follow-up* ($p = 0,00$).

N	14
Chi-quadro	20,532
df	3
Significatività asintotica (valore P)	0,00

TAB. 2
Test di Friedman per (P).

Un miglioramento significativo nei segni di dolorabilità muscolare alla palpazione (M) ($p < 0,05$) è stato rilevato quando il dolore muscolare (M) pre-intervento veniva confrontato con quello a 1 settimana ($p = 0,00$), a 1 mese ($p = 0,00$) e a 3 mesi ($p = 0,00$) dalla seconda iniezione.

– Non è stata rilevata alcuna differenza significativa (valore $p > 0,05$) nel grado di dolore confrontando i valori a 1 settimana rispetto a 1 mese ($p = 0,00$), a 1 settimana rispetto a 3 mesi ($p = 0,74$) e a 1 mese rispetto a 3 mesi ($p = 0,32$) (TABB. 4-5).

DISCUSSIONE

Ad oggi, per il trattamento dei diversi DTM, sono stati iniettati a livello intra-articolare numerosi agenti, tra cui HA, corticosteroidi, FANS, PRF, PRP e destrosio.

• Questo studio ha valutato gli effetti dell'iniezione intra-articolare di MD-SMALL JOINTS nel trattamento del dolore associato alla dislocazione anteriore del disco temporo-mandibolare con riduzione.

– Questo è il primo studio di valutazione dell'iniezione intra-articolare di collagene nell'ATM.

In studi precedenti i *Collagen Medical Device* sono stati utilizzati in molte altre articolazioni, tra cui ginocchio, anca, spalla, ecc.

Questo studio ha valutato gli effetti dell'iniezione di collagene sulla base dell'Indice di Helkimo modificato per i DTM (Kurita *et al.*, 1997).

– Questo Indice consente di valutare la maggior parte dei segni e dei sintomi dei DTM con punteggi che coprono i diversi gradi di severità di ciascun fattore.

Inoltre, tale Indice non dipende dal *feedback* del paziente come la Scala VAS, che contempla solo la variabile dolore e che dipende unicamente dalla valutazione soggettiva del grado di dolore ed è – quindi – meno indicativa.

Data l'assenza di studi pregressi circa l'iniezione di collagene nell'ATM, il dosaggio è stato confrontato con quello utilizzato in altre articolazioni, come quella del ginocchio.

– Reshkova *et al.* (2016) hanno utilizzato 2 ml di collagene per ogni iniezione nel ginocchio. Poiché la larghezza dello spazio articolare (*Joint Space Width, JSW*) del ginocchio è circa doppia rispetto a quella dell'ATM [JSW mediale e laterale del ginocchio: 4,7 mm e 5,6 mm, rispettivamente (Anas *et al.*, 2013); spazio articolare dell'ATM da 2 a 3,2 mm (Mahmood *et al.*, 2015)], la quantità di collagene utilizzata in questo studio è stata dimezzata (1 ml/trattamento) rispetto a quella utilizzata per il ginocchio.

Il numero di iniezioni effettuate è pari a 2.

Il fatto che il 95% dei pazienti fosse rappresentato dal genere femminile e che il 51,7% di queste avesse un'età compresa tra 18 e 30 anni è in linea con quanto riportato da Bagis *et al.* (2012) e da Bueno *et al.* (2018).

Questi Autori – infatti – riferiscono una prevalenza dei DTM nel genere femminile, in particolare in individui di età compresa tra 30 e 40 anni.

Relativamente al dolore (P), i pazienti hanno evidenziato un miglioramento si-

Intervalli	Rango medio		Valore Z	Valore P
	Positivo	Negativo		
Pre-intervento (P) vs 1 settimana (P)	0,00	6,50	-3,18	0,001
Pre-intervento (P) vs 1 mese (P)	0,00	5,00	-2,81	0,005
Pre-intervento (P) vs 3 mesi (P)	0,00	4,50	-2,64	0,008
1 settimana (P) vs 1 mese (P)	5,00	2,00	-0,097	0,34
1 settimana (P) vs 3 mesi (P)	4,50	1,50	-1,62	0,11
1 mese (P) vs 3 mesi (P)	1,50	0,00	-1,34	0,18

gnificativo, coerente con i risultati di Hynes (2002), Friedrichs *et Al.* (2007) e Del Nogal *et Al.* (2012) i quali hanno descritto l'anisotropia delle fibre collagene e il suo ruolo fondamentale nella distribuzione e nella trasmissione delle forze ai fibroblasti che sintetizzano il collagene stesso, contribuendo alla riparazione dei Tessuti.

– I risultati di questo studio confermano l'efficacia e la tollerabilità delle iniezioni intra-articolari dei *Collagen Medical Devices* (Milani, 2019).

Per quanto riguarda la dolorabilità muscolare (M), segnaliamo che i risultati

che hanno evidenziato un miglioramento concordano con quanto riscontrato da Ayesha *et Al.* (2008), ovvero che un'ATM dolorante aumenta la sensibilità della cute e dei muscoli nella regione della ATM oltre agli stimoli pressori applicati con il dito.

Questi risultati trovano conferma anche in Tanaka *et Al.* (2008) secondo i quali il dolore cronico all'ATM esiterebbe in uno spasmo riflesso della muscolatura masticatoria.

Wang *et Al.* (2004) riportano che i pazienti con dislocazione anteriore del disco senza riduzione evidenziano un miglioramento della dolorabilità muscola-

TAB. 3

Test dei ranghi (Wilcoxon) e relativa significatività statistica del miglioramento del dolore nei diversi intervalli secondo l'Indice di Helkimo modificato.

re dopo iniezione di Lidocaina nell'ATM. Pertanto, la riduzione della dolorabilità e della sensibilità muscolare può essere attribuita ad una diminuzione del dolore a livello dell'ATM.

– Riteniamo che i limiti del presente stu-

N	14
Chi-quadro	21,217
df	3
Significatività asintotica (valore P)	0,00

TAB. 4

Test di Friedman per (M).

TAB. 5
Test dei ranghi (Wilcoxon) e relativa significatività statistica della dolorabilità muscolare alla palpazione (M) nei diversi intervalli secondo l'Indice di Helkimo modificato.

Intervalli	Rango medio		Valore Z	Valore P
	Positivo	Negativo		
Pre-intervento (M) vs 1 settimana (M)	0,00	6,00	-3,21	0,00
Pre-intervento (M) vs 1 mese (M)	0,00	5,00	-2,72	0,00
Pre-intervento (M) vs 3 mesi (M)	0,00	4,50	-2,60	0,00
1 settimana (M) vs 1 mese (M)	3,00	3,00	-0,45	0,66
1 settimana (M) vs 3 mesi (M)	4,00	3,00	-0,33	0,74
1 mese (M) vs 3 mesi (M)	1,00	0,00	-1,00	0,32

dio siano **1**) un campione di dimensioni relativamente ridotte (20 pazienti); **2**) la mancanza di conoscenze sul dosaggio e il numero di iniezioni di collagene appropriati, dovuti all'assenza di studi precedenti sull'uso del collagene nel trattamento degli squilibri meccanici interni della ATM.

CONCLUSIONI

I risultati positivi cui è giunto il nostro studio aprono le porte ad ulteriori ricerche sull'iniezione intra-articolare di collagene nell'ATM e sulla possibilità che MD-SMALL JOINTS venga utilizzato in altri tipi di squilibrio meccanico articolare interno o di altri DTM. ■

Bibliografia

- Alfieri N. – MD-Muscle in the management of myofascial pain syndrome. *Physiological Regulating Medicine*. **2016**;17:23-4.
- Anas I. *et Al.* – Digital radiographic measurement of normal knee joint space in adults at Kano, Nigeria. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. **2013**; 44(2):253-8.
- Ayeshe E.E. *et Al.* – Effects of intra-articular ketamine on pain and somatosensory function in temporomandibular joint arthralgia patients. *Pain*. **2008**;137(2):286-94.
- Bagis B. *et Al.* – Gender difference in prevalence of signs and symptoms of temporomandibular joint disorders: a retrospective study on 243 consecutive patients. *Int J Med Sci*. **2012**; 9(7):539-44.
- Bahgat M.M. *et Al.* – Botulinum toxin type-A. An evolving treatment modality in the management of temporomandibular joint disc displacement. *Alex Dent J*. **2018**;43(2):57-61.
- Bueno C.H. *et Al.* – Gender differences in temporomandibular disorders in adult populational studies: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil*. **2018**;45(9):720-9.
- Daif E.T. – Role of intra-articular ozone gas injection in the management of internal derangement of the temporomandibular joint. *Or Surg Or Med Or Pa*. **2012**;113(6):e10-e4.
- Del Nogal M. *et Al.* – Balance between apoptosis or survival induced by changes in extracellular-matrix composition in human mesangial cells: a key role for ILK-NFκB pathway. *Apoptosis*. **2012**;17(12):1261-74.
- Fernández-Ferro M. *et Al.* – Comparison of intra-articular injection of plasma rich in growth factors versus hyaluronic acid following arthroscopy in the treatment of temporomandibular dysfunction: A randomised prospective study. *J Cranio Maxill Surg*. **2017**;45(4):449-54.
- Friedrichs J. *et Al.* – Cellular Remodelling of Individual Collagen Fibrils Visualized by Time-lapse Afm. *J Mol Biol*. **2007**;372(3):594-607.
- Gencer Z.K. *et Al.* – A comparative study on the impact of intra-articular injections of hyaluronic acid, tenoxicam and betametazon on the relief of temporomandibular joint disorder complaints. *J Cranio Maxill Surg*. **2014**; 42(7):1117-21.
- Hall M.B. *et Al.* – Oral medicine, oral pathology. Histologic appearance of the bilaminar zone in internal derangement of the temporomandibular joint. *Or Surg Or Med Or Pa*. **1984**; 58(4):375-81.
- Hynes R.O. – Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell*. **2002**;110(6):673-87.
- Kurita H. *et Al.* – Clinical effect of full coverage occlusal splint therapy for specific temporomandibular disorder conditions and symptoms. *J Prosthet Dent*. **1997**; 78(5):506-10.
- Mahmood H.A. *et Al.* – Assessment of temporomandibular joint space and condylar position in patients with myofascial pain dysfunction syndromes by using cone beam computed tomography. *Zanco Journal of Medical Sciences*. **2015**;19(1):929 34-34.
- Milani L. – A new and refined injectable treatment for musculoskeletal disorders. *Physiological Regulating Medicine* **2010**;1:3-15.
- Milani L. – The collagen medical devices in the local treatment of the algic arthro-rheumopathies – Review of the clinical studies and clinical assessments 2010-2012. *Physiological Regulating Medicine*. **2013**; 21-36.
- Milani L. – I Guna Collagen Medical Devices 10 anni dopo. Analisi ragionata di 2 recenti importanti ricerche e *update* della letteratura. *La Med. Biol.*, **2019**; 3-18.
- Reshkova V. *et Al.* – Efficacy and safety evaluation of Guna collagen MDs injections in knee osteoarthritis. A case series of 30 patients. *Physiological Regulating Medicine*. **2016**; 27-29.
- Slater J.J.H., de Leeuw R. – Internal Derangements of the Temporomandibular Joint. *Contemporary Oral Medicine: A Comprehensive Approach to Clinical Practice*. **2019**:1881-918.
- Tanaka E. *et Al.* – Degenerative Disorders of the Temporomandibular Joint: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *J Dent Res*. **2008**;87(4):296-307.
- Wang K. *et Al.* – Reduction of clinical temporomandibular joint pain is associated with a reduction of the jaw-stretch reflex. *J Orofac Pain* **2004**;18(1).

Riferimento bibliografico

SAKR M.I.A.M., EMAN A.Y., WAEL M.S.A. – Valutazione del dolore correlato allo squilibrio meccanico interno dell'articolazione temporo-mandibolare dopo iniezione intra-articolare di MD-SMALL JOINTS. *La Med. Biol.*, **2021**/4; 17-22.

primo autore

Dr. Muhammad Ibrahim Abdulhalim Muhammad Sakr

– Dipartimento di Anestesiologia e Chirurgia orale, Facoltà di Odontoiatria e Medicina orale, Università del Delta per la Scienza e la Tecnologia, Mansura - Egitto