

TEMAS DE REVISION

PATOGENESIS DE LA OSTEOARTRITIS

Dr. Juan Carlos Londoño Buenaventura *

José Félix Restrepo Suárez *

Renato Guzmán Moreno *

Mario Peña C. **

Antonio Iglesias Gamarra ***

RESUMEN

En el presente artículo se revisa detalladamente los mecanismos patogénicos de la osteoartritis. Se discuten los cambios en la morfología y metabolismo del cartílago articular y el rol de diferentes mediadores y hormonas en el desarrollo de la osteoartrosis.

SUMMARY

In the present paper, the authors review the pathogenic mechanisms in the development of osteoarthritis. This review also discuss the morfologic and metabolic changes in the articular cartilage and the rol of differents mediators and hormones in this disease.

PATOGENESIS DE LA OSTEOARTRITIS

La osteoartritis (OA) se define como el deterioro progresivo de una articulación, con pérdida y abrasión del cartílago articular acompañado de cambios histológicos, bioquímicos, estructurales y fisiológicos. Este proceso usualmente está acompañado de alteraciones articulares consistentes en esclerosis subcondral, pseudoquistes, neoformación ósea, engrosamiento sinovial y capsular, y episodios de inflamación leve a moderada (1). Aunque diversos términos como enfermedad articular degenerativa u osteoartrosis, han sido utilizados para designar la enfermedad, el consenso actual es que el de osteoartritis es el más adecuado.

CONCEPTOS BASICOS

El cartílago articular es avascular pero conserva la capacidad de mantenerse sin cambios morfológicos; no puede regenerarse por sí solo, lo cual impone una limitación: la necesidad de protegerse de la destrucción.

-
- * Médico Internista. Residentes de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Hospital San Juan de Dios, Bogotá.
 - ** Profesor Asociado. Medicina Interna y Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Hospital San Juan de Dios, Bogotá.
 - *** Profesor Asistente. Medicina Interna y Reumatología, Universidad Nacional de Colombia. Hospital San Juan de Dios, Santa Fe de Bogotá.

El volumen de cartílago ocupado por células es sólo 0.4 a 2.0% del total, y en el cartílago articular adulto no se observa mitosis. Las lesiones del cartílago sólo provocan una respuesta reparatoria cuando comprometen el hueso subcondral, estimulando la proliferación de fibroblastos, lo que produce una cicatriz fibrocartilaginosa y no un verdadero cartílago hialino. En otras palabras, no se desencadena una reparación completa sino más bien un intento de reparación. En el sistema biológico humano, no está programada la reparación del cartílago. De otro lado, debemos recordar que los condrocitos son células altamente especializadas, capaces de sintetizar no sólo componentes de la matriz (colágeno, proteoglicanos, glicoproteínas no colágenas, condronectina, polipéptidos), sino también enzimas capaces de degradar dichos componentes (colagenasas, proteasas) (2).

BIOQUIMICA DE LA MADURACION DEL CARTILAGO

En el cartílago fetal, los monómeros de proteoglicano contienen casi exclusivamente condroitín sulfato y muy poco keratán sulfato. Durante la maduración post-fetal disminuyen el número y tamaño de las cadenas de condroitín-sulfato. Además la localización de los grupos ESTER en la cadena de condroitín-sulfato, cambia su posición del cuarto al sexto átomos de carbono (3).

El cambio en la estructura de la matriz del cartílago articular envejecido, ocasiona alteración de sus propiedades

mecánicas, por lo cual está menos capacitado para responder elásticamente a las fuerzas compresivas.

CAMBIOS BIOQUIMICOS DEL CARTILAGO EN OSTEOARTRITIS

El contenido de agua del cartílago articular en osteoartritis, se encuentra significativamente aumentado. Aunque esto es un evento temprano en el curso de la enfermedad, es sólo un reflejo de la alteración estructural y bioquímica a nivel de la matriz intercelular. Las fibras de colágeno son más pequeñas y están más dispersas, implicando una disminución en la capacidad elástica del cartílago y permitiendo que los proteoglicanos hidrofílicos se hidraten más de lo normal.

La concentración de proteoglicanos en el cartílago osteoartrítico está disminuido. El número de macroagregados está disminuido al igual que el tamaño de los monómeros de proteoglicano. A nivel de los glicosaminoglicanos, se evidencia disminución de la concentración de condroitín-sulfato y keratán-sulfato. Además es notable un incremento del condroitín-sulfato 4-Ester sobre el 6-Ester, ocasionando una relación 4/6 Ester aumentada. La proporción de ácido hialurónico, también se encuentra disminuida (3).

CAMBIOS METABOLICOS

En estadios tempranos de la enfermedad, se evidencia una síntesis incrementada de proteoglicanos, proteínas y ácido hialurónico; ello es sólo fiel reflejo de una actividad catabólica incrementada. La síntesis y expresión de metaloproteasas está evidentemente incrementada.

Aunque la síntesis de proteoglicanos está aumentada, la calidad de estos no es normal. La composición y distribución de los glicosaminoglicanos es diferente. Su tamaño es menor y la capacidad de la subunidad de proteoglicano para formar agregados con ácido hialurónico está disminuida.

ENVEJECIMIENTO Y OSTEOARTRITIS

Los estudios epidemiológicos evidencian una fuerte correlación entre edad y osteoartritis. La prevalencia de osteoartritis primaria aumenta de forma lineal con el incremento de la edad. Esto ha llevado al concepto de que la osteoartritis es consecuencia inevitable del envejecimiento, implicando a la edad como un factor etiológico (1).

De otro lado se han relacionado los cambios del cartílago que ocurren en el envejecimiento, con la presencia de osteoartritis. El término "Enfermedad Articular Degenerativa" implica que el deterioro del cartílago articular es un proceso degenerativo relacionado con la edad.

Sin embargo, los estudios bioquímicos y metabólicos del cartílago articular en osteoartritis, demuestran marcadas diferencias en relación con el cartílago envejecido. El envejecimiento normal del cartílago, en contraposición a la osteoartritis, se caracteriza por disminución de el contenido de agua, la concentración de keratán-sulfato está aumentada y la de condroitín-sulfato está normal o levemente disminuida y la relación condroitín sulfato 4/6 está también disminuida. La formación de macroagregados de proteoglicano está conservada aunque el tamaño de los monómeros sea menor. Por último, en el cartílago envejecido no hay aumento de la actividad enzimática de las metaloproteasas (3).

De todos los factores de riesgo para osteoartritis, la edad es el más importante (4); sin embargo, el envejecimiento por sí solo no es causa de osteoartritis, aunque los cambios que ocurren con el envejecimiento del cartílago pueden facilitar el desarrollo de la OA (5).

Se puede concluir también de acuerdo con los hallazgos de los estudios bioquímicos y metabólicos del cartílago en osteoartritis, que realmente no existe un proceso degenerativo, como se evidenciaría por una alta actividad celular, dentro de un continuo proceso de destrucción-reparación. Por tanto el término enfermedad articular degenerativa es inadecuado (1).

INFLAMACION EN OSTEOARTRITIS

Crain en 1961 describió 23 casos de OA interfalángica con signos clínicos de inflamación local (6). Posteriormente Peter en 1966 caracterizó los cambios histopatológicos inflamatorios en OA, como cambios de inflamación crónica que comprendían infiltrado por linfocitos (difuso y en agregados) presencia de células plasmáticas y macrófagos, depósitos de fibrina y ocasionales PMN (7). Desde entonces se acepta que un componente inflamatorio está presente en la osteoartritis. La mayoría de los autores concuerda en la existencia de episodios de inflamación leve a moderada, recurrentes en un período de meses o años. El estudio del líquido sinovial revela recuentos celulares menores de 2000 por mm³. La membrana sinovial presenta infiltrado mononuclear e hiperplasia vascular y de células sinoviales, con engrosamiento y fibrosis capsular. Los leucocitos están activados y liberan citoquinas que influyen el metabolismo de los condrocitos, amplificando la inflamación y la destrucción del cartílago (4).

Si bien es claro el componente inflamatorio en la osteoartritis, el evento inicial para que se desencadene la respuesta inflamatoria no está aún dilucidado.

DESTRUCCION Y REPARACION EN OSTEOARTRITIS

En la OA el cartílago articular y el hueso subcondral están sujetos a un continuo proceso de destrucción, resorción,

y reparación o intento de reparación. El resultado final son las erosiones en el cartílago y la respuesta proliferativa del mismo y del hueso subcondral con la formación de osteofitos (8).

En la destrucción-resorción intervienen las enzimas proteolíticas, particularmente metaloproteasas, y los radicales libres de oxígeno. En la reparación o condroformación, intervienen necesariamente factores de crecimiento locales y hormonas sistémicas, e implica la proliferación de condrocitos así como la síntesis de los constituyentes de la matriz extracelular.

PAPEL DE LAS METALOPROTEASAS

Las metaloproteasas neutras constituyen un grupo heterogéneo de enzimas proteolíticas capaces de degradar virtualmente todos los componentes de la matriz extracelular. Comprende por lo menos 10 compuestos que tienen como características comunes actuar a un pH neutro, contener zinc como parte integral de su estructura, requerir calcio para su actividad y ser inhibidas por el TIMP (inhibidor tisular de las metaloproteasas) (9). En el cartílago articular son particularmente importantes la colagenasa intersticial, la estromelisinina y la colagenasa/gelatinasa tipo IV.

La colagenasa y la estromelisinina actúan en conjunto para degradar los componentes de la matriz extracelular (12); por lo tanto, su relación con la sinovial artrítica y la destrucción del tejido conectivo es aceptada por numerosos autores.

La colagenasa intersticial es la enzima colagenolítica por excelencia. Degrada al colágeno tipo I, II, III y X. Es producida por las líneas fibroblasto y monocito-macrófago de la membrana sinovial (10).

La estromelisinina es una proteasa de amplio espectro de actividad, con gran poder destructivo. Degrada proteoglicanos, gelatina, fibronectina y laminina. Actúa como activador de la procólagenasa. Es producida por células sinoviales de la línea fibroblasto (10).

La colagenasa gelatinasa tipo IV, es capaz de degradar algunos componentes de la matriz extracelular pero su papel en la destrucción tisular en OA aún no está claro.

El inhibidor tisular de las metaloproteasas (TIMP) es una glicoproteína de 28.5000 daltons, capaz de inhibir una variedad de metaloproteasas: colagenasa, estromelisinina y gelatinasa. Tiene por lo tanto un papel importante en la modulación de la degradación tisular.

Los estudios hechos en cultivos de tejido sinovial de

pacientes con AR y OA, documentan la producción de colagenasa y estromelisinina. Se demuestran niveles más altos en los pacientes con AR que en los pacientes con OA, corroborando la observación clínica de la AR como una enfermedad más agresiva.

De otro lado, se ha demostrado que los niveles de TIMP están más bajos en pacientes con AR comparados con los de OA, lo cual sugiere que el mecanismo regulador de la destrucción del tejido conectivo es menos efectivo en AR, lo que explicaría en parte, el mayor grado de deterioro articular en estos pacientes (10).

La expresión de RNA mensajero-colagenasa y TIMP se correlaciona con el grado de inflamación sinovial. El tratamiento con esteroides intraarticulares produce una marcada disminución de la expresión del RNA mensajero-colagenasa con la consiguiente mejoría clínica (11).

La sinovial juega diferentes papeles en el daño del cartílago articular. Produce metaloproteasas que provocan destrucción de la matriz e inhibidores que bloquean estas acciones (10). Sin embargo, como lo demostró Woessner (13), existe un imbalance entre la producción de metaloproteasas y sus inhibidores: mientras las metaloproteasas aumentan sus niveles considerablemente, el TIMP sólo aumenta levemente. Por tanto, este imbalance de enzimas proteolíticas y sus inhibidores conlleva a la destrucción del cartílago en OA.

La modulación de los niveles de enzimas proteolíticas ya sea terapéuticamente (TIMP) influyen necesariamente el curso de la enfermedad (9).

PAPEL DE LAS HORMONAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO LOCALES

La reparación del cartílago o condroformación está determinada por proliferación de condrocitos y síntesis de los constituyentes de la matriz extracelular. Depende de hormonas sistémicas como la hormona de crecimiento (GH), la calcitonina, los andrógenos, la insulina, y de factores de crecimiento locales como el IGF-I (Insulin-like Growth Factor-I), PDGF (Platelet Derived Growth Factor-I), FGF-b (Fibroblast Growth Factor basic) y TGF-beta (Transforming Growth Factor-beta) (8).

EFFECTOS DE LA GH Y LA INSULINA

Varios estudios in vivo e in vitro han demostrado que la GH induce crecimiento y diferenciación de los condrocitos. Franchimont (8), demostró que la GH induce proliferación de condrocitos y síntesis de proteoglicanos y colágeno tipo II.

Además de inducir la producción de IGF-I por parte de los condrocitos, no se excluye que la GH tenga un efecto directo a nivel de los condrocitos, no mediado por IGF-I. Moskowitz (14) demostró un aumento en los niveles séricos de insulina y GH en los pacientes con OA, comparándolos con controles sanos, lo cual sugiere un papel patogénico de dichas hormonas en la enfermedad.

CALCITONINA

En estudios *in vitro* se ha demostrado que la calcitonina humana y de salmón aumentan significativamente la síntesis de proteoglicanos y colágeno tipo II de una manera dosis-dependiente. Por lo tanto podría jugar un papel en la prevención y tratamiento de lesiones del cartílago. Sin embargo, no se han estudiado sus efectos bajo condiciones patológicas *in vivo* (8).

EFECTOS DE LOS ANDROGENOS

La testosterona y el nandrolone, estimulan la proliferación de condrocitos e inducen la producción de proteoglicanos y colágeno tipo II. Aunque no se ha demostrado aún la presencia de receptores para andrógenos en el cartílago articular, se sabe que su acción sí está mediada por ellos, ya que si se utilizan bloqueadores específicos de los receptores para andrógenos, se inhiben las acciones mencionadas (8).

EFECTOS DEL IGF-I

El IGF-I conocido formalmente como la SOMATOMEDINA-C, estimula el crecimiento y la diferenciación de condrocitos, estimulando la síntesis de DNA y la producción de componentes de la matriz extracelular (15). Su acción ha sido demostrada tanto en cartílago articular inmaduro como adulto. Se considera que es el factor con mayor efecto anabólico sobre el cartílago (8). Como ya se mencionó, la GH induce producción de IGF-I por los condrocitos.

EFECTOS DEL PDGF

Es un factor de crecimiento primordial para las células del tejido conectivo. Es un dímero de dos cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro. Se han identificado varias isoformas con diferente actividad. Aunque no se ha dilucidado el mecanismo de acción, varios estudios sugieren que tiene un efecto mitogénico sobre los condrocitos y por lo tanto un eventual papel en la OA (15).

EFECTOS DEL FGF-b

Anteriormente conocido como factor de crecimiento del cartílago, actúa sobre el tejido conectivo como potente

mitógeno. Su principal acción sobre los condrocitos es estimular la síntesis de DNA mientras que su acción sobre la producción de componentes de la matriz extracelular es pobre (8, 15).

EFECTOS DEL TGF-beta

Es una proteína de 25 KDa compuesta por dos cadenas polipeptídicas idénticas, unidas por puentes disulfuro. Existen por lo menos cinco isoformas. Se le han atribuido múltiples acciones en relación al hueso y cartílago. Es sintetizado localmente por los condrocitos. Estimula la síntesis de proteoglicanos y regula la síntesis de colágeno tipo II. Además potencia el efecto de FGF-b y IGF-I sobre la síntesis de DNA (15).

PAPEL DE LAS CITOQUINAS

Las citoquinas, entre ellas la IL-1, el TNF-alfa y la IL-6, son factores solubles celulares, que actúan como mediadores inflamatorios en una variedad de enfermedades articulares. Recientemente se ha demostrado la producción de IL-1, IL-6 y TNF-alfa por parte de los condrocitos, actuando de una forma autocrina y paracrina para regular el metabolismo del condrocito (16, 17). IL-1 y TNF-alfa inducen la síntesis y liberación de metaloproteasas que degradan la matriz extracelular, pero también modulan la función anabólica del condrocito reflejada en la síntesis de componentes de la matriz (18).

La IL-1 estimula la liberación de glicosaminoglicanos en cultivos de cartílago, induce liberación de colagenasa y otras proteasas incluyendo la fosfolipasa A2 a partir de condrocitos y células sinoviales. Suprime los efectos de varios factores de crecimiento sobre los condrocitos diferenciados, inhibiendo la respuesta mitogénica y la síntesis de glicosaminoglicanos (18).

Existe evidencia suficiente derivada de estudios *in vivo* e *in vitro* que apoya fuertemente el papel patogénico de estas citoquinas catabólicas en OA. Shinmei (19) corrobora la producción de citoquinas (IL-1, IL-6 y TNF-alfa) por parte de los condrocitos articulares y demuestra un aumento de la expresión fenotípica de estas citoquinas en cartílagos de pacientes con OA. Demostró además que la IL-1 y el TNF-alfa estimulan la degradación de proteoglicanos, acelerando la degradación del cartílago en OA. La IL-6 se opone a los efectos de la IL-1 sobre la degradación de proteoglicanos.

A su vez el TNF-alfa, aumenta la producción de IL-1 por los condrocitos. Se conforma así una compleja red de citoquinas, con acciones interrelacionadas que modulan el metabolismo del condrocito e intervienen en la generación del daño del

cartilago articular en la OA (19).

En resumen, las citoquinas cumplen una función definida como mediadores del daño articular en OA.

PAPEL DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Cooke en 1980, demostró en biopsias de cartilago de pacientes con OA, la presencia de IgA, IgG y C3 por inmunofluorescencia. Su presencia era más frecuente en cartilagos de OA primaria que en OA secundaria a factores mecánicos (1). Este hallazgo ha favorecido el concepto de que los complejos inmunes pueden estar implicados en la patogénesis de la OA y contribuyen a la inflamación crónica

local. Existe asociación entre la presencia de estos depósitos y los cambios morfológicos del condrocito con la alteración de la matriz extracelular.

Más recientemente, en un estudio experimental con cartilago bovino (20), se estudió la relación entre depósitos de complejos inmunes y cartilago articular, encontrándose que la IgG afecta el metabolismo de los condrocitos, induciendo producción de citoquinas, las cuales de forma auto y paracrina estimulan la formación de metaloproteasas y la generación de aniones superóxido, llevando, como resultado final a una supresión de la síntesis de proteoglicanos. Por lo tanto se sugiere una conexión causal de la interacción complejos inmunes y condrocitos en la OA.

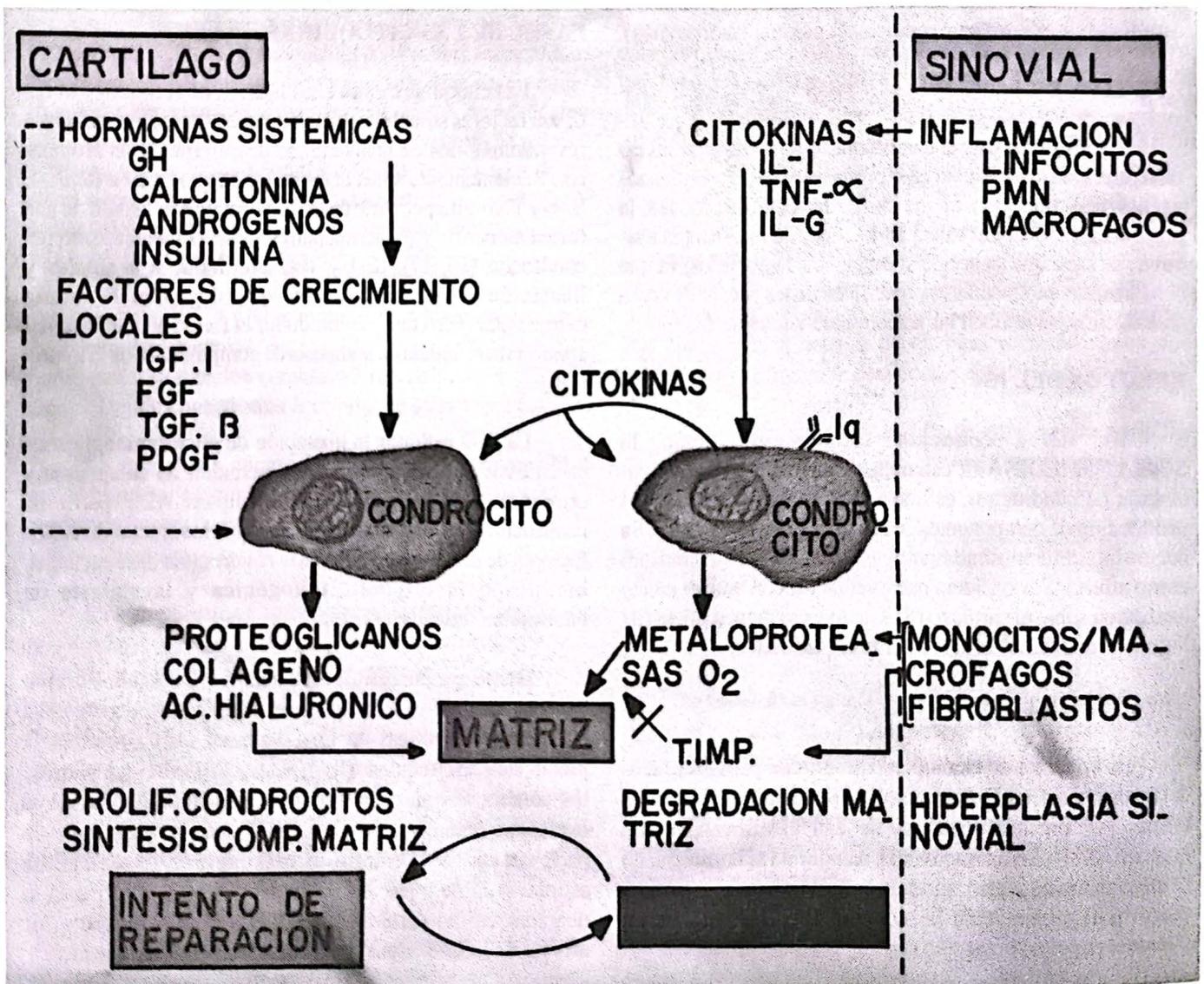


FIGURA 1

Patogénesis de la osteoartritis, interacción de los diferentes mecanismos que intervienen en los procesos de destrucción y reparación del cartilago en la osteoartritis.

BIBLIOGRAFIA

1. **Cooke T.D:** *V. Osteoarthritis, Clinics in rheumatic diseases* 1985; 11: 203-238.
2. **Sledge C.B:** *Biology of the joint. Kelley, Harris, Ruddy, Sledge. Textbook of rheumatology. Third edition. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1989; 1-21.*
3. **Hamerman D:** *The biology of osteoarthritis N Engl J Med* 1989; 320: 1322-1330.
4. **Mankin H.J. and Brandt K.D:** *Pathogenesis of osteoarthritis. Kelley, Harris, Ruddy, Sledge. Textbook of rheumatology. Third edition. Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1989; 1469-1479.*
5. **Hough A.J. and Sokoloff L:** *Pathology of osteoarthritis. McCarty D.J. Arthritis and allied conditions. Eleventh edition. Philadelphia. Lea and Seiberger. 1989; 100: 1571-1594.*
6. **Crain D.C:** *Interphalangeal osteoarthritis. JAMA* 1975; 1049-1053.
7. **Peter J.b., Pearson C.M., Marmor L:** *Erosive osteoarthritis of the hands. Arthritis Rheum* 1966; 9: 365-388.
8. **Franchimont P, Bassler C:** *Effects of hormones and local growth factors on articular chondrocyte metabolism. J Rheumatol* 1991; (Suppl 27) 18: 68-70.
9. **Brinckerhoff C.E:** *Joint destruction in arthritis: Metalloproteinases in the spotlight. Arthritis Rheum* 1991; 34: 1073-1074.
10. **McCarchren S.S:** *Expression of metalloproteinases and metalloproteinase inhibitor in human arthritic synovium. Arthritis Rheum* 1991; 34: 1085-1093.
11. **Firestein G.S, Palne N.M, Uttman B.H:** *Gene expression (Collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinases, complement, and HLA-DR) in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovium: quantitative analysis and effect of intraarticular corticosteroids. Arthritis Rheum* 1991; 34: 1094-1105.
12. **Gravallese E. M. Darling J.M., Ladd A.L., Katz J. N., Glimcher L.H:** *In situ hybridization studies of stromelysin and collagenase messenger RNA expression in rheumatoid synovium. Arthritis Rheum* 1991; 34: 1076-1084.
13. **Woessner J.F:** *Role of metalloproteinases in human osteoarthritis J. Rheumatol* 1991; (Suppl 27) 18: 99-101.
14. **Moskowitz R.W. Boja B, denko C.W:** *The role of growth factors in degenerative joint disorders J. Rheumatol* 1991; (Suppl 27) 18: 147-8.
15. **Mankin H.J, Trippel S.B:** *Growth factors and articular cartilage. J. Rheumatol* 1991; (Suppl 27) 18: 66-7.
16. **Shinmei M., Masuda K., Kikuchi T., Shimomura Y:** *Interleukin 1, tumor necrosis factor, and interleukin 6 as mediators of cartilage destruction. Semin Arthritis Rheum* 1989; (Suppl 1) 18: 27-32.
17. **Shinmei M., Masuda K., Kikuchi T., Shimomura Y:** *The role of cytokines in chondrocyte mediated cartilage degradation. J. Rheumatol* 1989; (Suppl 18) 16: 32-4.
18. **Hess E:** *Citokine inhibitors and osteoarthritis. J. Rheumatol* 1990; 17: 1123-4.
19. **Shinmei M., Masuda K., Kikuchi T., Shimomura Y:** *Production of cytokines by chondrocytes and its role in proteoglycan degradation. J. Rheumatol* 1991; (Suppl 27) 18: 89-91.
20. **Cooke D, Saura R, uno K. Scudamore A:** *Interaction of immunoglobulins and chondrocytes J. Rheumatol; 1991; Suppl 27 18: 114-6.*