

Rivista di patologia dell'Apparato Locomotore

Vol. III — Fasc. 1-2 — 1999

Monteleone M., Cannata G., Monteleone G., Zareh A., Oliva F.

Fisiopatologia della cartilagine articolare

Pathophysiology of articular cartilage



ARACNE

Fisiopatologia della cartilagine articolare

Pathophysiology of articular cartilage

MONTELEONE M., CANNATA G., MONTELEONE G., ZAREH A., OLIVA F.

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" - Cattedra di Ortopedia e Traumatologia

Direttore: Prof. Maurizio Monteleone

RIASSUNTO

Nell'ambito delle recenti acquisizioni, vengono esaminati gli aspetti biochimici, istologici e metabolici della cartilagine articolare umana normale, con riferimento alle alterazioni ed alle possibili interazioni che sono alla base dei processi fisiopatologici. In particolare si correlano le osservazioni della nostra Scuola sulla struttura fibrillare della matrice e sull'artrosi con quelle riferite dalla letteratura corrente e si sottolinea l'importanza di approfondire il concetto di "condrone", per le sue implicazioni nei processi degenerativi. Infine vengono analizzate le potenzialità rigenerative e riparative del tessuto cartilagineo in relazione sia alle attuali possibilità terapeutiche che alle loro prospettive future.

SUMMARY

The biochemical, histological, and metabolic aspects of normal human articular cartilage are reviewed basing upon recent acquisitions and relating to alterations and possible interactions involved in pathophysiological processes. The previous observations of the Authors on the fibrillar structure of the matrix and on osteoarthritis are pointed out and correlated with those reported in the current literature. Besides the importance of the concept of "chondron" is emphasized for its role in degenerative processes. Finally, the regenerative and reparative potentialities

of the cartilaginous tissue are examined in relation both to current therapeutic possibilities and to their future perspectives.

PAROLE CHIAVE:

Cartilagine articolare—Fisiopatologia—Riparazione—Rigenerazione.

KEY WORDS:

Articular cartilage—Pathophysiology—Repair—Regeneration.

La cartilagine articolare o ialina è un tessuto che manifesta la sua alta specializzazione attraverso le sorprendenti qualità di resistenza alla compressione, di resilienza, di capacità di distribuzione del carico e di durata che dimostra a dispetto del suo spessore esiguo.

Lo studio della sua composizione rileva la presenza di un'unica linea cellulare, immersa in una matrice intercellulare in assenza di vasi ematici, vasi linfatici e nervi. La cartilagine articolare si presenta come un tessuto in apparenza inerte con un basso livello di attività metabolica: in realtà si tratta di una struttura elaborata ed altamente ordinata con una varietà di interazioni complesse tra cellule e matrice che preservano attivamente il tessuto.

La componente cellulare, che costituisce l'1% del volume della cartilagine articolare umana adulta e sintetizza la matrice,

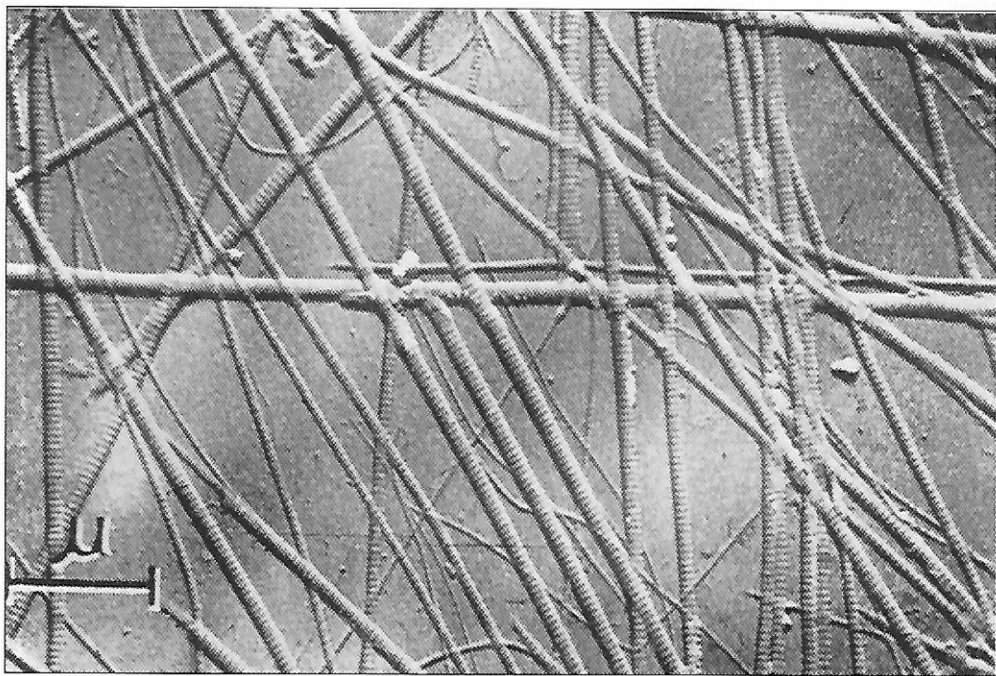


Fig.1 - Immagini al microscopio elettronico della rete di fibrille collagene con la tipica striatura trasversale nella matrice intercellulare della cartilagine articolare umana normale (da Boni-Monteleone, 1957).

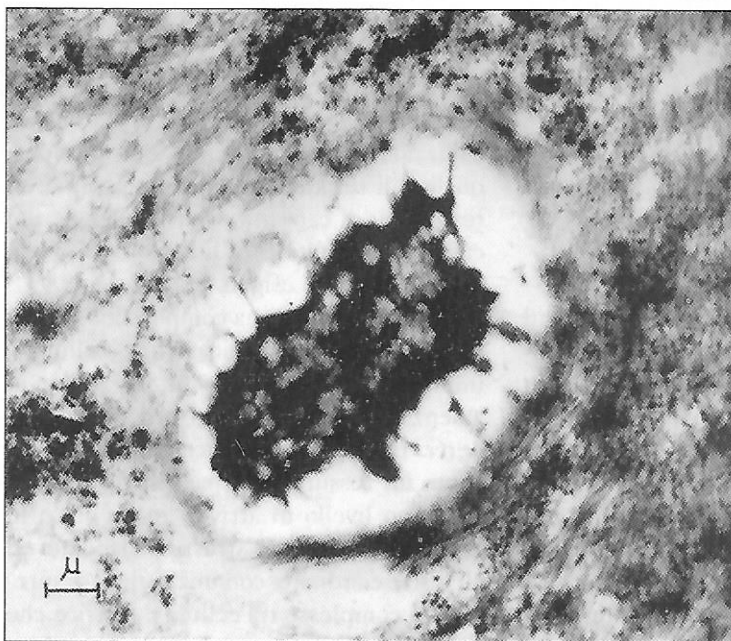


Fig.2 - Aspetto di un condrocita e della matrice circostante al microscopio elettronico. La retrazione cellulare dovuta al processo di fissazione ha distaccato le porzioni periferiche del citoplasma dalla matrice; permangono tuttavia sottili formazioni a ponte che dimostrano gli stretti rapporti tra condrocita e microambiente pericellulare, alla base del concetto di "condrone" (da Boni-Monteleone, 1957).

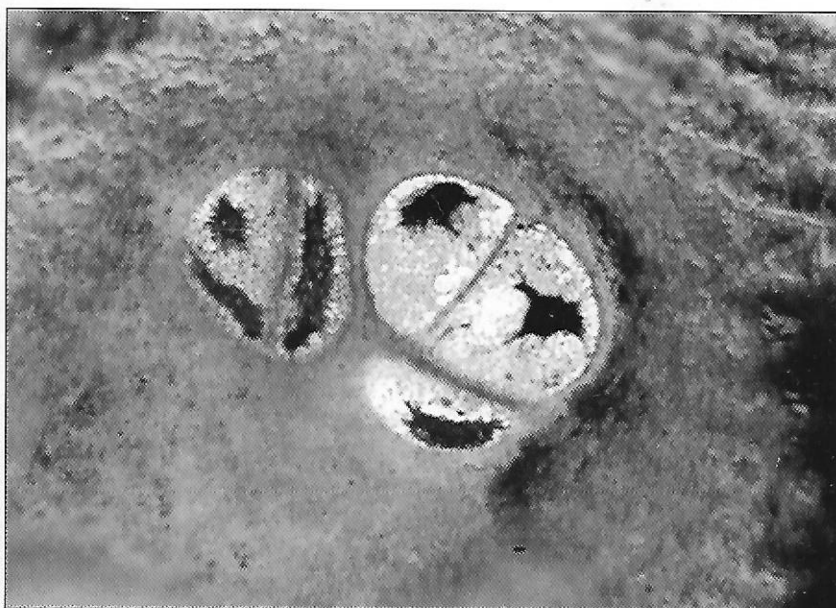


Fig.3. - Clone di condrociti in prossimità di una lesione artrosica. Blu di toluidina (100 $\times$).

è rappresentata dai condrociti, cellule altamente specializzate e dotate di grande variabilità nella dimensione, forma ed attività metabolica in relazione alla loro localizzazione nel tessuto. La nutrizione del condrocita nell'adulto avviene per diffusione dal liquido sinoviale (Monteleone et al., 1964) ed il suo metabolismo è essenzialmente anaerobico. Nelle diverse forme che assume, il condrocita conserva una struttura costante caratterizzata dalla presenza degli organuli necessari per la biosintesi della matrice intercellulare (reticolo endoplasmatico, apparato di Golgi), filamenti intracitoplasmatici, lipidi, glicogeno, vescicole secretorie e talora ciglia brevi (sensori delle alterazioni meccaniche della matrice?). Sebbene i singoli condrociti abbiano un metabolismo estremamente attivo, la loro bassa densità cellulare determina una bassa attività metabolica complessiva della cartilagine articolare, conferendo l'apparenza inerte al tessuto cartilagineo rispetto al muscolo ed all'osso.

Nell'età evolutiva, i condrociti genera-

no una neoformazione tissutale che espande e rimodella la superficie articolare; raggiunta la maturità scheletrica, essi non sono più in grado di apportare variazioni significative al volume del tessuto, ma continuano a presiedere al turnover delle macromolecole della matrice e possono operare un limitato rimodellamento della superficie articolare.

I condrociti in condizioni normali controllano il ricambio dei componenti macromolecolari della matrice producendo enzimi proteolitici (es. matrix metalloproteinases o MMPs), la cui azione viene mediata da inibitori specifici (es. tissue inhibitors of metalloproteinases o TIMPs): incrementi della quantità e dell'attività di queste proteasi sono alla base dei processi patologici di degenerazione della cartilagine articolare. Alcuni Autori postulano la possibilità di utilizzare la misura della concentrazione e dell'attività di questi enzimi nel liquido articolare per monitorare precocemente le alterazioni dell'omeostasi della cartilagine (Shinmei et al., 1995;

Monteleone et al., 1996).

La regolazione dell'equilibrio tra fenomeni anabolici e catabolici del condrocita nell'adulto segue meccanismi complessi ed ancora poco conosciuti: un ruolo importante nella stimolazione dell'attività del condrocita è indubbiamente svolto dal carico ciclico il quale, deformando la matrice, produce segnali meccanici, elettrici e chimico-fisici recepiti dalle cellule. Sia l'immobilizzazione che il carico intenso e prolungato, al contrario, provocano una depressione dell'attività dei condrociti con prevalenza della degradazione sulla sintesi delle macromolecole della matrice (Buckwalter et al., 1997).

La forma e le proprietà meccaniche della cartilagine articolare sono da imputare alla matrice intercellulare, i cui elementi essenziali sono rappresentati dal fluido tissutale e dalla struttura macromolecolare. Il fluido tissutale si compone di acqua (80% del peso totale della cartilagine articolare), gas, piccole proteine e metaboliti; possiede un'elevata concentrazione di cationi per bilanciare le cariche negative dei proteoglicani. La struttura macromolecolare, che corrisponde al 20-40% del peso totale del tessuto, è composta da collagene, proteoglicani, proteine e glicoproteine non collagene. Il collagene rappresenta il 60% del peso secco della cartilagine articolare ed è costituito da una miscellanea di tipi geneticamente distinti, segnatamente i tipi II, VI, IX, X e XI. I tipi II, IX e XI formano una rete di fibrille a striatura trasversale, dimostrata già nei primi studi di microscopia elettronica effettuati dalla nostra Scuola (Monteleone, 1954; Boni-Monteleone, 1956, 1957 e 1959; Monteleone, 1960) (Fig. 1), che conferisce al tessuto rigidità, robustezza e coesione funzionando anche da impalcatura meccanica per i proteoglicani. Questi ultimi sono costituiti da un nucleo proteico e da una o più catene di glicosaminoglicani (mucopolisaccaridi). I glicosaminoglicani riscontrabili

nella cartilagine articolare includono acido ialuronico, condroitinsolfato, cheratansolfato e dermatansolfato: la concentrazione di queste molecole varia secondo le zone del tessuto ed in relazione all'età e ad eventuali traumi o altre patologie. La cartilagine articolare contiene due classi principali di proteoglicani: grossi monomeri di proteoglicani aggregati o aggregati (90% dei proteoglicani della matrice) e piccoli proteoglicani non aggregati (decorina, biglicano, fibromodulina). La perdita dei grossi aggregati di proteoglicani appare attualmente come una delle alterazioni più precoci associate all'artrosi ed all'immobilizzazione (Buckwalter et al., 1997), a conferma di quanto già postulato sulla base di studi di microscopia elettronica e radiocromatografia (Boni-Monteleone, 1959; Monteleone, 1967).

È possibile distinguere la matrice che circonda il condrocita in base alla concentrazione in mucopolisaccaridi: la matrice interterritoriale, con un'alta concentrazione di keratansolfato che aumenta in proporzione all'età; la matrice territoriale, con un maggior contenuto in condroitinsolfato che si riduce con il passare degli anni; la matrice pericellulare, che contiene condroitinsolfato ed acido ialuronico ed intreccia intimi rapporti con il condrocita (Poole, 1992). Le regioni pericellulare e territoriale appaiono dedicate alle esigenze dei condrociti, legando le membrane cellulari alla macromolecole della matrice (Fig. 2) e proteggendo le cellule durante il carico e la deformazione del tessuto: esse inoltre possono contribuire a trasmettere segnali meccanici ai condrociti quando la matrice viene sottoposta a carico. La funzione principale della matrice interterritoriale, che costituisce la maggior parte del volume della cartilagine articolare matura, è quella di conferire al tessuto le sue proprietà meccaniche.

Il condrocita è dunque circondato da una matrice specializzata differente dalla

massa della matrice extracellulare. Nel 1920 Benninghoff introdusse il concetto di "condrone" per descrivere l'insieme condrocita-microambiente pericellulare. Il condrone è stato successivamente definito come un'unità distinta anatomica, meccanica e fisiologica della cartilagine articolare: si tratterebbe di una struttura resistente alla compressione che protegge la funzione dei condrociti smorzando le alterazioni meccaniche, chimico-fisiche ed osmotiche indotte nella matrice dal carico. Ogni complesso condrocita-matrice pericellulare è separato dallo spazio adiacente ad opera di una guaina capsulare che si continua per tutta la lunghezza di una colonna di condroni (Poole, 1992). Il ruolo del condrone nell'eziopatogenesi dell'artrosi resta un problema controverso: lo sviluppo di opportune tecniche di isolamento dovrebbe contribuire a chiarire quali meccanismi controllino il rimodellamento del condrone e la proliferazione dei condrociti durante la degenerazione artrosica.

Nel suo complesso, la cartilagine articolare risulta organizzata strutturalmente in quattro strati o zone: zona superficiale o tangenziale, zona intermedia o di transizione, zona profonda o radiale e zona calcifica. Questa suddivisione in zone assume importanza nel conferire al tessuto le sue proprietà biologiche e meccaniche specifiche: in particolare la zona superficiale o tangenziale, che ha un'alta densità di fibre collagene parallele alla superficie articolare, oltre ad offrire un contributo sostanziale alle proprietà meccaniche del tessuto assume il compito di regolare la diffusione molecolare e di creare una barriera per il sistema immunitario.

Sperimentalmente si è dimostrato che la lacerazione ed il successivo rimodellamento della matrice fibrosa della zona superficiale sono tra le prime alterazioni strutturali che conducono alla degenerazione artrosica.

Oggi l'attenzione dei clinici viene con-

centrata sulle capacità di rigenerazione e di riparazione del tessuto cartilagineo, ove per rigenerazione si intende la formazione di nuovo tessuto indistinguibile dalla normale cartilagine e per riparazione il ripristino della superficie articolare danneggiata con nuovo tessuto che imita ma non riproduce la struttura della cartilagine ialina.

I provvedimenti terapeutici biologici attualmente adottati in caso di lesione cartilaginea si possono riunire in due gruppi principali: trattamenti che stimolano la capacità intrinseca di riparazione del difetto articolare con formazione di nuovo tessuto mediante reclutamento di cellule staminali dal midollo osseo (cruentazione dell'osso subcondrale, mobilitazione passiva continua, elettrostimolazione, laser, agenti farmacologici, matrici artificiali) e procedimenti che sostituiscono la superficie danneggiata con innesti o trapianti (condrociti, cellule staminali, frammenti osteocondrali). Il tessuto che si forma dopo questi trattamenti non replica mai integralmente la composizione, la struttura e le proprietà meccaniche della cartilagine articolare normale, ma può essere sufficiente per ridurre la sintomatologia e migliorare la funzione articolare.

La maggior parte degli Autori concorda sul meccanismo di riparazione delle lesioni cartilaginee a tutto spessore ad opera di un tessuto fibrocartilagineo prodotto dalla proliferazione e differenziazione di cellule mesenchimali migrate dal midollo osseo, in particolare dopo l'interruzione della superficie dell'osso subcondrale (Green, 1976; Kim et al., 1991; Buckwalter et al., 1997; O'Driscoll, 1998). Questo tessuto di riparazione, istologicamente molto diverso dalla cartilagine circostante, non sembra avere qualità meccaniche comparabili al tessuto normale e tali da resistere in modo duraturo all'applicazione dei carichi (Brittberg et al., 1994; Nehrer et al., 1997): i risultati clinici dei trattamenti chirurgici che prevedono la cruentazione dell'osso subcon-

drale sono infatti estremamente variabili. Maggiori incertezze si rilevano quando gli sforzi dei ricercatori vengono focalizzati sulla capacità dei condrociti stessi, posti ai margini delle lesioni condrali, di entrare in fase mitotica, proliferare e produrre matrice nella sede della lesione. Green (1976) afferma che anche nelle lesioni a spessore parziale, dove è da escludere la migrazione di cellule mesenchimali dal midollo, a volte si verifica una certa proliferazione dei condrociti localizzati nei margini della lesione con formazione di cloni: questi ultimi assumono il medesimo aspetto dei cloni reperibili in lesioni artrosiche in prossimità dei cracks fibrillari della matrice (Fig. 3).

L'inadeguatezza di questa forma di riparazione è tuttavia largamente documentata, a conferma indiretta dell'importanza del midollo osseo quale fonte di cellule riparatrici. Shapiro et al. (1993), con uno studio istologico e scintigrafico eseguito su lesioni a tutto spessore indotte nella cartilagine articolare distale di femori di conigli, hanno constatato che le cellule coinvolte nella riparazione del difetto derivano costantemente dalle cellule mesenchimali indifferenziate del midollo osseo: viene dunque esclusa una partecipazione dei condrociti posti ai margini della lesione, che al contrario andrebbero incontro a necrosi contribuendo a pregiudicare l'integrazione del tessuto neoformato con la cartilagine circostante. Nelle lesioni cartilaginee a spessore parziale, che restano segregate dal midollo osseo, i processi riparativi potrebbero essere favoriti elicitando il reclutamento di cellule mesenchimali dalla membrana sinoviale mediante procedimenti opportuni (Hunziker et al., 1996).

Il limitato potenziale riparativo dei condrociti sembra legato alla bassa attività mitotica dei condrociti in vivo ed alla natura avascolare del tessuto cartilagineo (Nehrer et al., 1997).

Un'affascinante ipotesi di ricerca pren-

de in considerazione l'eventualità del reperimento di fibre nervose in rapporto diretto o indiretto con i condrociti nel contesto del tessuto cartilagineo articolare umano, come già avvenuto nella zona periferica della cartilagine articolare di topo attraverso studi immunoistochimici: tali fibre potrebbero avere, come su altri tessuti, un'azione stimolante la proliferazione (Schwab et al., 1997 e 1998).

Come in tutte le acquisizioni recenti, anche in questo campo è opportuno che i pur legittimi entusiasmi siano temperati da una misurata dose di scetticismo, giustificato dalla constatazione che non tutte le affermazioni sull'efficacia di un determinato trattamento sono corroborate da dati oggettivi scaturiti da studi clinici rigorosi che, idealmente, siano randomizzati, controllati ed in cieco (O'Driscoll, 1998).

Appare comunque indispensabile perseguire la strada della riparazione biologica della cartilagine articolare nell'ambito di quella che è stata recentemente definita "ingegneria tissutale": nessun materiale sintetico si avvicina all'eccezionale livello di performance di questo tessuto e, malgrado i notevoli progressi compiuti nel campo della sostituzione protesica articolare, resta tuttora valida l'osservazione dello scrittore Walt Whitman (1892): "La più piccola giuntura della mia mano mette in ridicolo qualsiasi marchingegno".

BIBLIOGRAFIA

- BONI M., MONTELEONE M., Struttura submicroscopica e aspetti funzionali della cartilagine articolare. Atti della Società Italiana di Anatomia, XVII Congresso Sociale, Roma, 12-15 novembre 1956. Luigi Macri, Firenze
- BONI M., MONTELEONE M., L'ultrastruttura della cartilagine articolare in condizioni normali e in alcune condizioni patologiche (ricerche con il microscopio elettronico). Ortop. Traumatol. Appar. Mot., 25, 279-335, 1957.

- BONI M., MONTELEONE M., Prime ricerche con il microscopio elettronico sulla cartilagine articolare nell'artrosi deformante. *Riv. Gerontol. Geriatr.*, 8, 233-242, 1959
- BRITTBERG M., LINDAHL A., NILSSON A., OHLSSON C., ISAKSSON O., PETERSON L., Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 331, 889-895, 1994
- BUCKWALTER J.A., MANKIN H.J., Articular cartilage. Part I: tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 79-A, 600-611, 1997
- BUCKWALTER J.A., MANKIN H.J., Articular cartilage. Part II: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 79-A, 612-632, 1997
- GREEN W.T., Articular cartilage repair. Behavior of rabbit chondrocytes during tissue culture and subsequent allografting. *Clin. Orthop.*, (124), 237-250, 1977
- HUNZIKER E.B., ROSENBERG L.C., Repair of partial-thickness defects in articular cartilage: cell recruitment from the synovial membrane. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 78-A, 721-733, 1996
- KIM H.K.W., MORAN M.E., SALTER R.B., The potential for regeneration of articular cartilage in defects created by chondral shaving and subchondral abrasion. An experimental investigation in rabbits. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 73-A, 1301-1315, 1991
- MONTELEONE M., Considerazioni sull'ultrastruttura della cartilagine e dell'osso. Atti del XXXIX Congresso della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, Napoli, 13-15 ottobre 1954. IDOS, Milano, LXXXIII
- MONTELEONE M., Tecnica di preparazione del tessuto cartilagineo per l'osservazione al microscopio elettronico. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim.*, 36, 197-199, 1960
- MONTELEONE M., Problemi metabolici nella cartilagine normale e patologica. Atti del LII Congresso della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, Roma, 13-15 ottobre 1967. L. Pozzi, Roma, 455-462
- MONTELEONE M., IPPOLITO E., DE ANGELIS RICCIOTTI F., TARANTINO U., MASSONI C., SPOLITI M., TUCCARONE A., Clinica e imaging in relazione allo stato infiammatorio nella coxartrosi. *G. Ital. Ortop. Traumatol.*, 22(Suppl. 1), 205-217, 1996
- MONTELEONE M., MILELLA P.P., Studio morfologico ed istochimico su anche di cavie in diverse condizioni sperimentali. Atti del XLIX Congresso della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, Venezia, 19-22 settembre 1964. L. Pozzi, Roma, 382-383
- NEHRER S., BREINAN H.A., RAMAPPA A., YOUNG G., SHORTKROFF S., LOUIE L.K., SLEDGE C.B., YANNAS I.V., SPECTOR M., Matrix collagen type and pore size influence behaviour of seeded canine chondrocytes. *Biomaterials*, 18, 769-776, 1997
- O'DRISCOLL S.W., The healing and regeneration of articular cartilage. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 80-A, 1795-1812, 1998
- POOLE C.A., Chondrons. The chondrocyte and its pericellular microenvironment. In Kuettner K.E., Schleyerbach R., Peyron J.G., Hascall V.C.: *Articular cartilage and osteoarthritis*. Raven Press, New York, 201-220, 1992
- SCHWAB W., FUNK R.H.W., Innervation pattern of different cartilaginous tissues in the rat. *Acta Anat.*, 163, 184-190, 1998
- SCHWAB W., BILGIÇYILDIRIM A., FUNK R.H.W., Micrography of the autonomic nerves in the rat knee: a fluorescence microscopic study. *Anat. Rec.*, 247, 109-118, 1997
- SHAPIRO F., KOIDE S., GLIMCHER M.J., Cell

origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 75-A, 532-553, 1993

SHINMEI M., KOBAYASHI T., YOSHIHARA Y., SAMURA A., Significance of the levels of carboxy terminal type II procollagen peptide, chondroitin sulfate isomers, tissue inhibitor of metalloproteinases, and metalloproteinases in osteoarthritic joint fluid. *J. Rheumatol.*, 22(Suppl. 43), 78-81, 1995

WHITMAN W., Leaves of grass (song of myself). In: Complete poetry and collected prose. 1891-1892. Library of America, New York, 217, 1982.