

Sara Rosati

ASPETTI FISIOPATOGENETICI DELL'OSTEOARTROSI



Aspetti fisiopatogenetici dell'osteoartrosi

Sara Rosati

L'**osteoartrosi** (OA) rappresenta il risultato di un'**alterazione regressiva** della cartilagine articolare e delle articolazioni diartrodiali, dette anche articolazioni sinoviali o diartrosi.

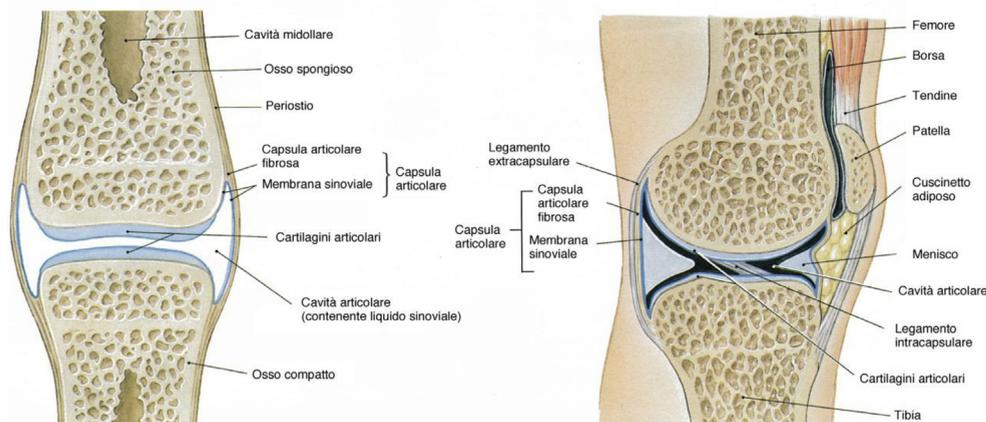
Le **articolazioni sinoviali** sono **dispositivi giunzionali** che congiungono le ossa che in esse si affrontano. Dal punto di vista funzionale, le articolazioni si suddividono in:

- ◆ immobili o sinartrosi;
- ◆ ipomobili o anfiartrosi;
- ◆ **mobili o diartrosi o articolazioni sinoviali** che consentono un ampio range di movimento, (ginocchio, spalla, dita).

Le diartrosi sono caratterizzate dalla discontinuità e dal contatto tra le cartilagini di incrostazione dei capi articolari. La presenza di **mezzi di fissità** (complessi legamentosi e capsula) non interposti, bensì avvolgenti le estremità ossee, conserva il rapporto tra i capi articolari, impedendone l'allontanamento.

Nelle diartrosi consideriamo (**figura 1**) la forma e la grandezza dei capi articolari, la cartilagine della tipologia ialina che riveste le superfici articolari, la capsula articolare, la cavità articolare, la sinovia e i complessi legamentosi: tutti tessuti che in corso di OA possono essere coinvolti dal processo patologico.

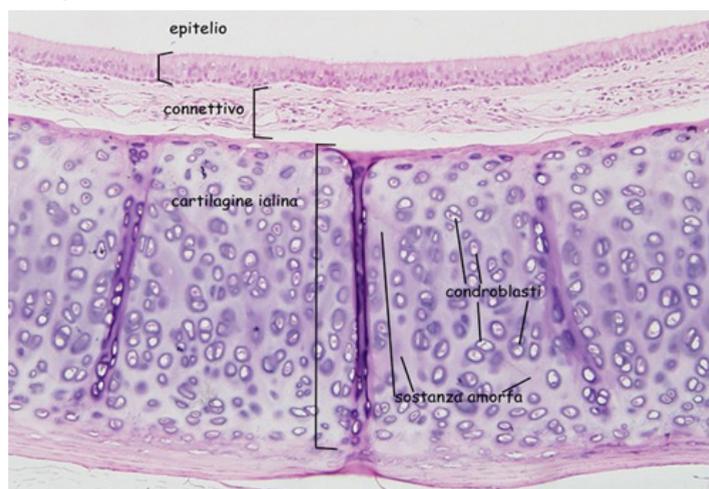
◉ **Figura 1.** Struttura di una articolazione sinoviale



Cartilagine ialina

La cartilagine ialina (**figura 2**) è il tipo di **cartilagine che ricopre le superfici articolari** e ha uno spessore compreso tra alcuni millimetri e 1-1,5 cm (cfr. in seguito). Di aspetto traslucido, a struttura particolarmente omogenea, è dotata di proprietà biomeccaniche e assorbe dunque le forze di impatto e carico sull'articolazione, permette lo scorrimento dei capi articolari con bassissimo coefficiente di attrito e di usura, trasferendo e distribuendo uniformemente il carico applicato.

◉ **Figura 2.** Cartilagine ialina



La cartilagine articolare presenta capacità rigenerative e riparative limitate ed è sprovvista di vascolarizzazione e innervazione: è pertanto nutrita per diffusione attraverso la sua matrice gelificata (cfr. in seguito).

Capsula articolare

La capsula articolare è un **manicotto fibroso costituito da tessuto connettivo denso che ricopre l'intera articolazione** fissandosi ai margini della cartilagine articolare.

Membrana sinoviale

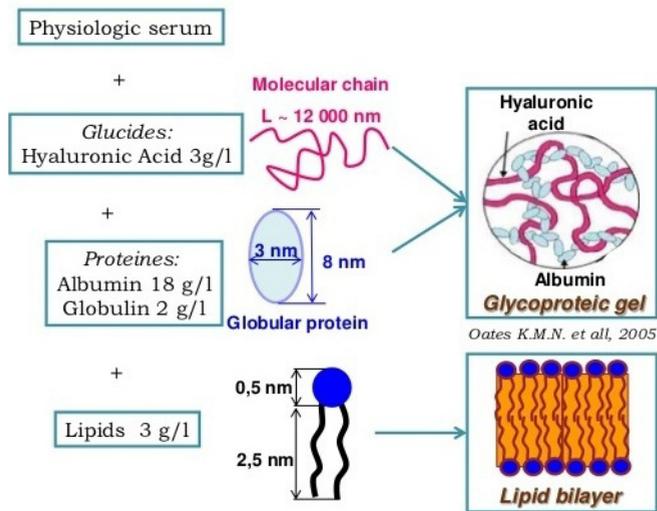
La capsula articolare è rivestita al suo interno dalla **membrana sinoviale**, una sottile membrana di tessuto connettivo deputata alla produzione di liquido sinoviale. La membrana sinoviale in alcuni distretti si presenta come un sottile strato connettivale fibrillare dotata di una scarsa quantità di cellule superficiali, nonché di pochi vasi e pochi nervi: questi aspetti strutturali individuano una membrana sinoviale di tipo **semplice** (maggiormente soggetta a traumi).

La membrana sinoviale **complessa**, invece, presenta uno strato sinoviale più spesso costituito da connettivo particolarmente ricco di cellule dotato di una notevole vascolarizzazione sanguifera e linfatica.

Cavità articolare

Lo spazio compreso tra i capi ossei e la capsula articolare prende il nome di **cavità articolare**, ripieno di un sottile film di fluido, il **liquido sinoviale**. Questo sottile velo è posto a protezione delle strutture cartilaginee e **assolve a funzioni nutritive lubrificanti e trofiche nei confronti della cartilagine articolare**. Il liquido sinoviale è un ultrafiltrato plasmatico arricchito di prodotti secreti dai sinoviociti, cellule connettivali che rivestono all'interno la membrana sinoviale. Ha un volume di 0,10-3,5 ml (variabile secondo l'ampiezza della cavità articolare), un pH di 7,2-8,4 e si presenta come un liquido limpido, di colore giallo pallido e di consistenza viscosa, ricco di complessi glicoproteici prevalentemente rappresentati da **acido ialuronico** (**figura 3**).

© **Figura 3.** Composizione del liquido sinoviale



Fonte: Prekasan, Saju, 2016.

Osteoartrosi: epidemiologia e fattori di rischio

L'OA è una reumatoartropatia a evoluzione cronica caratterizzata da **degenerazione delle cartilagini ialine articolari, modificazione della composizione della matrice extracellulare (ECM), osteosclerosi, cisti subcondrali e osteofiti** (cfr. in seguito). Tali alterazioni provocano dolore e rigidità articolare e conducono a una notevole limitazione della capacità funzionale.

L'OA comporta dunque un'importante disabilità con un impatto significativo sulla qualità di vita di chi ne è affetto; altrettanto rilevante risulta poi essere l'effetto sui costi sanitari sia indiretti (necessità di assistenza, perdita di giorni lavorativi ecc.) che diretti.

Ogni gruppo di età può esserne variamente interessato, ma la prevalenza aumenta comunque con il progredire dell'età. I pattern di età sono differenti tra uomo e donna: al di sotto dei 55 anni la distribuzione topografica del coinvolgimento articolare risulta simile nei due sessi ma, dopo tale età, le donne presentano una maggiore incidenza.

Nella popolazione più anziana, l'artrosi dell'anca risulta più frequente nei maschi mentre nelle donne è più comune il coinvolgimento delle articolazioni interfalangee e del pollice; analogamente l'evidenza radiografica di OA soprattutto se sintomatica risulta più frequente nelle donne che negli uomini. La prevalenza e l'incidenza dell'OA variano inoltre in base al distretto articolare interessato, alla popolazione studiata nonché alla definizione utilizzata di OA (OA radiografica o sintomatica).

Il **ginocchio** è la più frequente localizzazione di questa artropatia. In particolare, la prevalenza della gonartrosi sintomatica aumenta tra gli individui al di sopra dei 50 anni e colpisce più di 250 milioni di persone nel mondo (Reginster *et al.*, 2019).

Da un'indagine promossa dall'NIH (National Health Interview Survey) è emerso che negli Stati Uniti l'OA sintomatica del ginocchio colpisce circa 14 milioni di persone e più della metà ha un'età inferiore ai 65 anni (Vina, Kwoha, 2018).

L'OA è una patologia complessa che riconosce un'**eziologia multifattoriale** e che comprende fattori di rischio modificabili (obesità) e non modificabili (fattori socio-demografici e costituzionali: età avanzata, sesso femminile, razza afroamericana). Il fattore di rischio più importante è comunque rappresentato dall'età. L'invecchiamento, infatti, influenza il metabolismo cartilagineo limitando la capacità dei condrociti di resistere allo stress ossidativo con conseguente accumulo di sostanza nociva, determinando inoltre un'alterazione del sistema metallo-proteinasi/inibitori delle metallo-proteinasi (cfr. in seguito).

Nell'età senile si verificano inoltre i fenomeni regressivi della cartilagine dovuti alla modificazione della composizione della matrice cartilaginea (proteoglicani) che comporta una riduzione dell'idratazione della cartilagine e della diffusibilità di nutrienti e metaboliti trofici (**figura 4**).

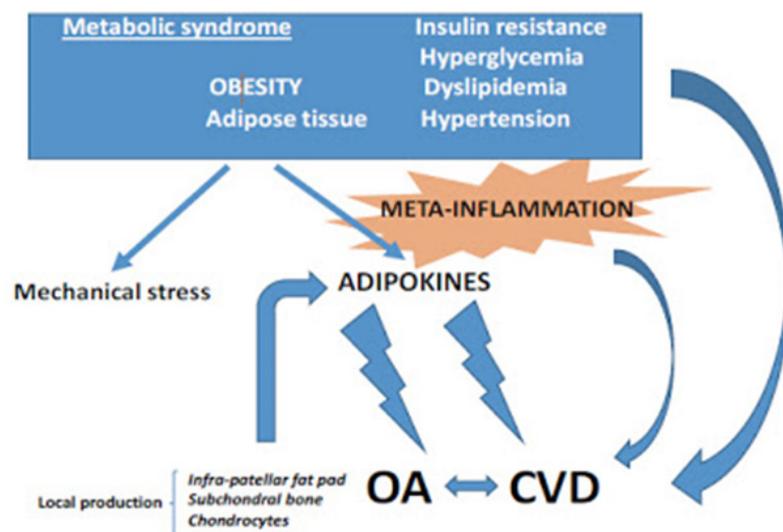
L'OA è inoltre associata a patologie croniche come obesità e diabete. In particolare, l'**obesità** agisce sia come **fattore meccanico**, agendo cioè con un meccanismo di sovraccarico sulle articolazioni, sia come **fattore sistemico**, essendo associata a varie alterazioni del metabolismo (presenza di adipociti infiammatori) (**figura 5**).

© **Figura 4.** Fattori di rischio dell'osteoartrosi

- **Età:** in seguito alla perdita fisiologica di condroitin-solfato dalla matrice del collagene che segue all'invecchiamento
- **Sesso:** il rapporto M/F è inferiore ad 1 per la forma primaria, mentre è uguale a 1 per quella secondaria ad altre cause
- **Ereditarietà:** i noduli di Heberden hanno una notevole tendenza familiare
- **Traumi articolari:** acuti (lussazioni o fratture), sovraccarico funzionale cronico (obesità, anormali sollecitazioni articolari)
- **Precedenti artropatie** (gota, artrite reumatoide), **endocrinopatie** (diabete mellito, ipotiroidismo ed acromegalia), **malattie metaboliche** (emocromatosi, ocronosi, condrocalcinosi), **morbo di Paget dell'osso, emofilia**
- **Fattori climatici:** freddo ed umidità
- **Fattori dietetici**

Fonte: Prekasan, Saju, 2016.

© **Figura 5.** Osteoartrosi e sindrome metabolica



Fonte: Sellam, Berenbaum, 2013.

Numerosi studi documentano l'efficacia della **riduzione del peso corporeo** su vari aspetti della malattia; le sedi maggiormente correlate al BMI sono l'**anca** e il **ginocchio**. Una riduzione del peso corporeo determinerebbe un calo dell'incidenza di OA dell'anca del 25% e risulta costantemente associata a un miglioramento significativo dei sintomi dell'OA e

a una più lenta degenerazione della cartilagine del ginocchio (Gersing *et al.*, 2017; Atukorala *et al.*, 2016).

Anche l'OA della **mano** presenta una relazione con il peso corporeo come si evince da una recente metanalisi che ha mostrato che un aumento del BMI contribuisce seppur moderatamente ad aumentare la suscettibilità all'OA radiografica e/o clinica in questa sede anatomica (Vina, Kwoha, 2018).

Inoltre, diversi studi dimostrano che l'OA rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di malattie cardiovascolari. Secondo una recente metanalisi (Schieir *et al.*, 2017) il rischio di infarto del miocardio risulta significativamente aumentato nei pazienti con OA; analogamente uno studio di coorte (Kluzek *et al.*, 2016) ha riscontrato un aumento di mortalità cardiovascolare per qualsiasi causa tra le donne con OA sintomatica del ginocchio rispetto alla corrispondente popolazione asintomatica.

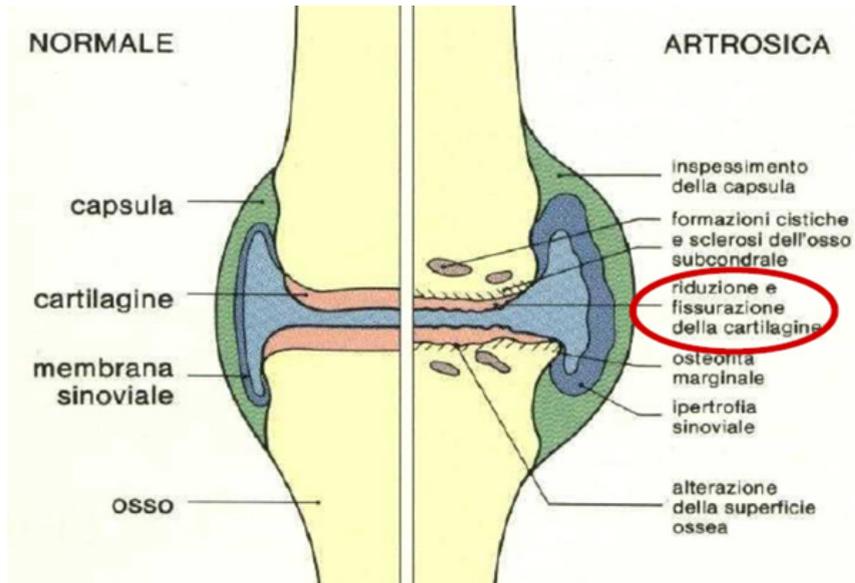
Altri fattori di rischio nella genesi dell'OA sono rappresentati dai **traumi** e dall'**uso ripetitivo dell'articolazione**. Le lesioni della cartilagine articolare possono verificarsi, infatti, sia al momento dell'evento traumatico sia successivamente, nel corso dell'impiego dell'articolazione affetta; tuttavia, un'instabilità articolare favorisce la comparsa di fenomeni degenerativi anche nella cartilagine normale.

Anatomia patologica

La caratteristica anatomopatologica più importante dell'osteoartrosi consiste nella progressiva degenerazione della cartilagine articolare. È necessario però sottolineare che **l'osteoartrosi non è la malattia di un singolo tessuto bensì di un organo, l'articolazione sinoviale, nella quale tutti i tessuti oltre alla cartilagine articolare possono essere variamente interessati dal processo patologico**: l'osso subcondrale, la membrana sinoviale, la capsula articolare, le componenti neuromuscolari e l'apparato legamentoso (Martel-Pelletier *et al.*, 2010).

Le alterazioni morfologiche più importanti in corso di osteoartrosi si riscontrano in corrispondenza delle aree di cartilagine articolare sottoposte a maggior carico (**figura 6**). Nelle fasi iniziali, la cartilagine appare più spessa del normale; in seguito, va incontro a rammollimento e assottiglia-

© **Figura 6.** Alterazioni morfologiche dell'OA

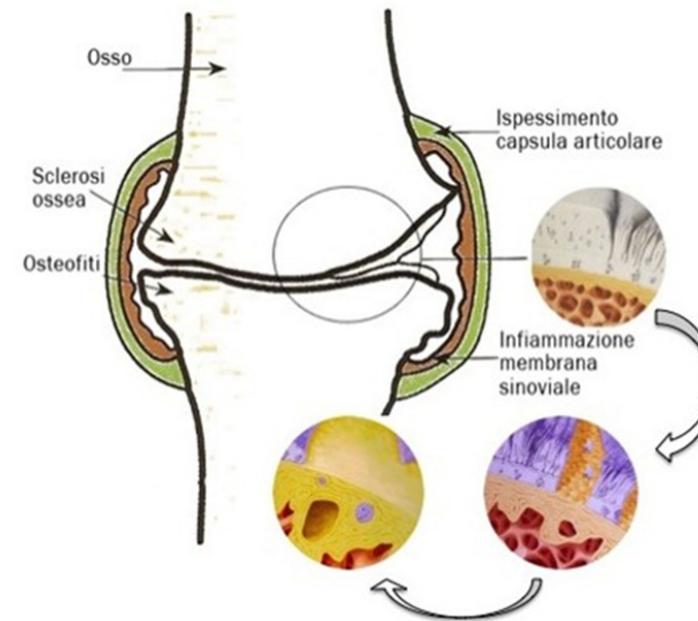


mento, con conseguente perdita dell'integrità della superficie cartilaginea stessa e comparsa di **fissurazioni verticali**, ulcere profonde che si estendono fino all'osso sottostante. Le zone di tessuto cartilagineo distrutto vengono via via riparate da tessuto fibroso, ma la capacità di questo tessuto neoformato di resistere alle sollecitazioni meccaniche risulta variamente compromessa. Tutto ciò comporta, pertanto, la comparsa di fenomeni degenerativi a carico della cartilagine articolare.

Nel corso del processo patologico dell'OA si osservano poi il **rimodellamento** e l'**ipertrofia cartilaginea**. L'accrescimento di osso e cartilagine lungo il margine articolare altera il profilo dell'articolazione e comporta la comparsa di **osteofiti**, speroni ossei che limitano la capacità funzionale dell'articolazione. La loro presenza, individuabile all'esame radiografico, costituisce uno dei criteri che consente di porre diagnosi di osteoartrosi.

Si osservano, inoltre, alterazioni dei tessuti molli periarticolari che consistono nell'ispessimento della capsula articolare e in una **sinovite cronica distrettuale**, connessa alla progressione strutturale dell'OA (**figura 7**). Si ritiene peraltro che la sintomatologia dolorosa così come l'alterazione della capacità funzionale siano sostanzialmente imputabili a queste alterazioni.

© **Figura 7.** Alterazioni dei tessuti molli



Cartilagine

La cartilagine è una forma altamente specializzata di **tessuto connettivo di sostegno** costituita da cellule, i **condrociti**, la cui funzione è quella di produrre e mantenere la matrice extracellulare immersa in un'abbondante sostanza intercellulare composta a sua volta da fibre – in prevalenza collagene ed elastina – circondate da una sostanza amorfa a base di acqua e di una miscela di glicosaminoglicani e proteoglicani allo stato di gel.

La cartilagine è un tessuto solido che **assorbe le sollecitazioni meccaniche**; è dotata di una notevole elasticità, resiste alla tensione e alla pressione, mantiene la pervietà delle vie aeree e dirige lo sviluppo dello scheletro osseo.

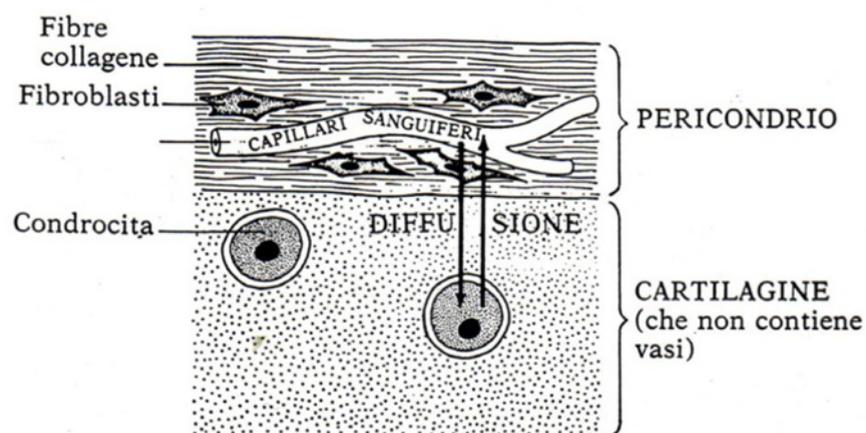
Nei mammiferi, la maggior parte dello scheletro dell'embrione e del feto si abbozza come cartilagine che nel corso dei processi di ossificazione subisce la calcificazione, regredisce ed è poi sostituita da tessuto osseo. Durante il periodo di accrescimento post-natale, la cartilagine si mantiene nelle zone di confine tra epifisi e diafisi delle ossa lunghe guidando lo sviluppo in lun-

ghezza di tali segmenti scheletrici (cartilagine di accrescimento o disco epifisario). Nell'adulto, invece, la cartilagine permane in corrispondenza delle superfici articolari che non si ossificano mai e forma lo scheletro di sostegno dell'orecchio esterno, del naso, della laringe, della trachea, dei bronchi, i dischi intervertebrali, le cartilagini costali, i menischi del ginocchio e la sinfisi pubica.

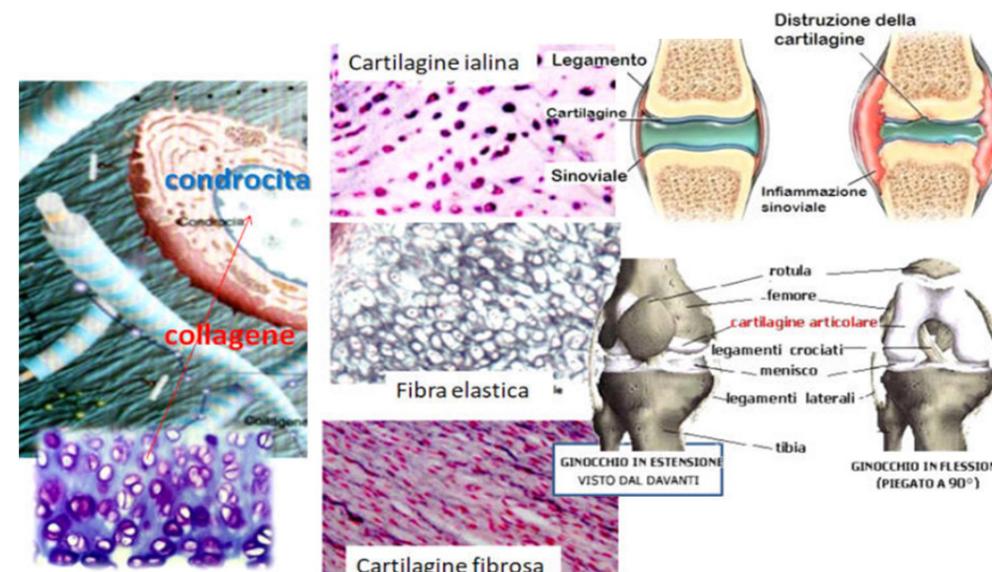
La cartilagine è caratteristicamente **priva di vasi sanguigni, nervi e cellule del sistema immunitario**, di conseguenza tutti i trasporti intra-tissutali sono più lenti poiché si basano su processi non vascolari. Nello specifico, la nutrizione delle cellule della cartilagine è affidata a una membrana di tessuto connettivo fibroso provvista di vasi, detta **pericondrio**, che avvolge le cartilagini ad eccezione delle superfici articolari, conferisce resistenza alla porzione cartilaginea e ne assicura la nutrizione (**figura 8**). Tale involucro connettivale possiede importanti proprietà condrogeniche. Nel corso dello sviluppo osseo, le cellule dello strato interno del pericondrio (cellule condroprogenitrici) si differenziano in **condroblasti** e depositano per apposizione nuova sostanza interstiziale cartilaginea alla superficie dell'abbozzo formatosi in precedenza.

L'assenza di vascolarizzazione riveste un ruolo fondamentale nei processi distruttivi della cartilagine quando, nel corso dei processi di ossificazione,

© **Figura 8.** Pericondrio



© **Figura 9.** Tipi di cartilagine



la matrice si calcifica. A seconda della composizione della matrice extracellulare la cartilagine si divide in **cartilagine ialina, elastica e fibrosa**. La cartilagine ialina è quella maggiormente rappresentata (**figura 9**).

SOSTANZA FONDAMENTALE O AMORFA: COMPOSIZIONE E FUNZIONI

I **tessuti connettivi** – che connettono strutturalmente i tessuti tra di loro nella formazione degli organi – assolvono a funzioni meccaniche di sostegno e a funzioni trofiche.

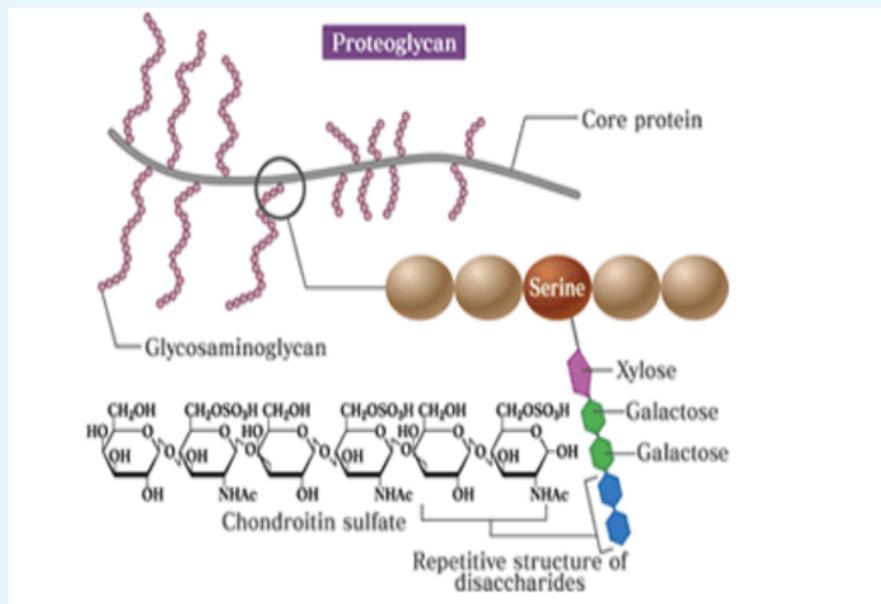
Nei tessuti connettivi, le cellule sono separate tra di loro da un'abbondante sostanza o **matrice extracellulare (ECM)** costituita a sua volta da una componente fibrosa e da una sostanza amorfa o fondamentale che nel tessuto connettivo propriamente detto contiene il liquido interstiziale.

La matrice extracellulare rappresenta la più complessa unità di organizzazione strutturale dei tessuti: funziona da "impalcatura" di sostegno, stabilizzando la struttura fisica dei tessuti; funge da deposito di diversi fattori di crescita cellulari, acqua o minerali; rappresenta il substrato su cui le cellule possono aderire, migrare o differenziare, condizionandone la sopravvivenza.

Le macromolecole caratteristiche della sostanza fondamentale sono i **glicosaminoglicani** (GAG) e i **proteoglicani**, molecole risultanti da legame covalente di GAG e proteine, che possono essere ricchi in gruppi solfato (condroitin solfato, dermatan solfato, eparan solfato) o privi (acido ialuronico) (figura 10).

Nella matrice sono immerse fibre collagene, fibre reticolari e fibre elastiche con funzione principalmente strutturale e responsabili delle caratteristiche meccaniche del tessuto e proteine fibrose adesive (fibronectina, laminina) che consentono il legame delle cellule ai costituenti della matrice

© Figura 10. Matrice extracellulare, glicosaminoglicani e proteoglicani



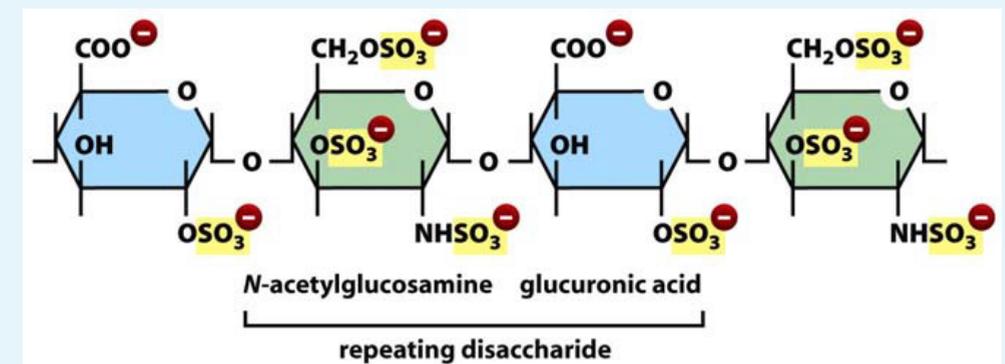
Collagene

Le forme di collagene presenti nella cartilagine dell'adulto sono di tipo II, IV, IX, X e XI, ma il collagene maggiormente rappresentato (90% del totale) è di **tipo II**, un collagene specifico della cartilagine articolare che forma l'impalcatura fibrillare della matrice extracellulare.

Glicosaminoglicani

I glicosaminoglicani (GAG) sono **polimeri derivati da zuccheri semplici** tra i quali i più importanti sono gli **acidi uronici** (ad esempio, acido D-glucuronico o acido L-iduronico) e gli **aminozuccheri** (glucosamina e galattosami-

© Figura 11. Sequenza disaccaridica ripetuta



na). I GAG sono costituiti dalla ripetizione per un elevato numero di volte di unità disaccaridiche specifiche, formate da un'esosamina e da un acido uronico, unite tra loro da legami O-glicosidici (figura 11).

A causa della presenza di gruppi carbossilici e solforici presenti in corrispondenza dei residui glicidici, i GAG risultano essere fortemente acidi, pertanto queste molecole si comportano come **polianioni** da cui deriva la loro capacità di legare e trattenere grandi quantità di acqua e di creare uno stato di turgore della matrice extracellulare che ne assicura la capacità di resistere alle forze di compressione. Sebbene la quantità di GAG nel tessuto connettivo sia inferiore al 10% rispetto a quella delle altre proteine fibrose, la loro capacità di formare gel porosi e idratati consente loro di occupare gran parte della matrice extracellulare. Per tale ragione, i GAG sono considerati "riempitori di spazi" e consentono la diffusione di soluti, la migrazione cellulare sia durante lo sviluppo embrionale che durante i processi riparativi dell'età adulta, la funzione di supporto nonché la resistenza alle forze di compressione (tabella 1).

In base ai residui glicidici, al tipo di legame rappresentato, al numero e alla posizione dei gruppi solforici, si distinguono quattro gruppi di GAG:

- ◆ acido ialuronico;
- ◆ condroitin solfato e dermatan solfato;
- ◆ eparin solfato ed eparina;
- ◆ cheratan solfato.

Ad eccezione dell'acido ialuronico, in natura i GAG non esistono come molecole libere ma si trovano sempre legati a proteine a formare i **proteoglicani**.

L'acido ialuronico (HA) è un glicosaminoglicano non legato covalentemente a proteine. A differenza degli altri GAG, non è solfato ed è

► **Tabella 1.** Caratteristiche dei GAG

GAG	Localization	Comments
Hyaluronate	synovial fluid, vitreous humor, ECM of loose connective tissue	large polymers, shock absorbing
Chondroitin sulfate	cartilage, bone, heart valves	most abundant GAG
Heparan sulfate	basement membranes, components of cell surface	contains higher acetylated glucosamine than heparin
Heparin	component of intracellular granules of mast cells lining the arteries of the lungs, liver and skin	more sulfated than heparan sulfates
Dermatan sulfate	skin, blood vessels, heart valves	
Keratan sulfate	cornea, bone, cartilage aggregated with chondroitin sulfates	

sintetizzato e secreto sulla superficie della cellula. È il GAG di maggiori dimensioni e occupa un volume molto ampio.

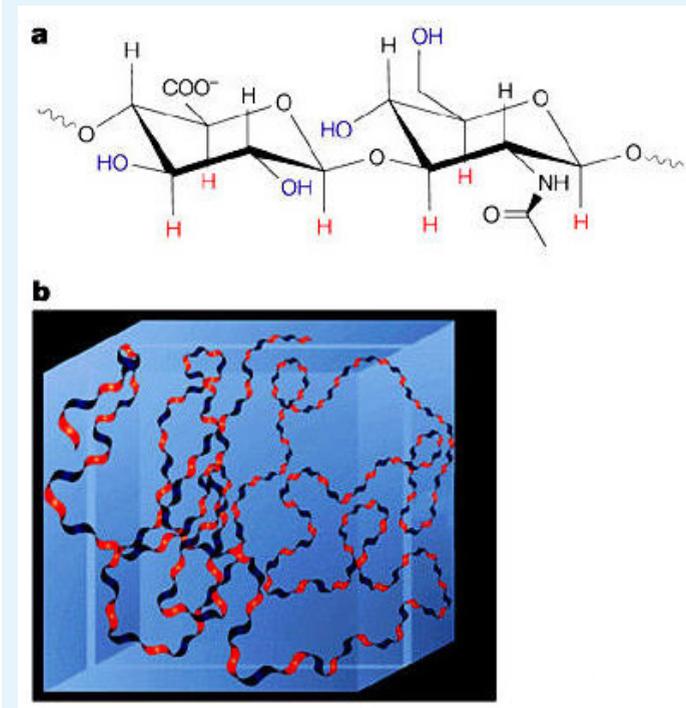
Durante lo sviluppo embrionale, l'acido ialuronico è presente in grandi quantità e, nel corso della vita adulta, è coinvolto nei processi di guarigione delle ferite. È inoltre presente nella cartilagine, nel fluido sinoviale, nel derma della pelle e nel corpo.

L'acido ialuronico consiste in una singola catena non ramificata con peso variabile tra 4.000 e 8 milioni di Dalton. È composto dalla ripetizione di un'unità disaccaridica (glucuronato e N-acetilglucosammina) contenente fino a 25.000 monomeri di zuccheri (figura 12).

Il polimero presenta sia regioni cariche dovute ai gruppi carbossilici dell'acido glucuronico sia regioni idrofobiche, per la presenza di un gruppo di atomi di idrogeno su un lato del disaccaride (figura 12a). In condizioni fisiologiche, tutti i gruppi carbossilici dell'HA sono ionizzati, conferendo al polimero la capacità di complessarsi con molte molecole di acqua raggiungendo così un elevato grado di idratazione (figura 12b).

La repulsione tra cariche negative dei gruppi carbossilici e la formazione di legami di idrogeno fra residui adiacenti di zuccheri, dà origine a una struttura espansa e polidispersa a elevato peso molecolare. L'elevato peso molecolare dell'HA consente di formare una rete continua anche a basse concentrazioni (Toole, 2004).

© **Figura 12.** L'acido ialuronico



L'acido ialuronico è una componente fondamentale del liquido sinoviale, dove si ritrova ad alte concentrazioni e produce un gel a elevata viscosità che ammortizza gli effetti dei carichi rapidi sulle articolazioni. **La viscosità dell'acido ialuronico dipende dal suo grado di polimerizzazione, dalla sua capacità di legare acqua e dalla sua conformazione tridimensionale: queste proprietà subiscono modificazioni in rapporto allo stato funzionale, determinando contemporaneamente variazioni della composizione dei costituenti della matrice amorfa nonché della consistenza della matrice stessa, cui fa seguito una compromissione della capacità di diffusione di sostanze attraverso la sostanza fondamentale (dai capillari ai tessuti e in direzione opposta).**

L'acido ialuronico funziona dunque da filtro, controllando la diffusione nel tessuto connettivo di sostanze disciolte nel liquido interstiziale come ormoni e prodotti nutritivi e nel prevenire il passaggio di batteri.

Altre componenti della matrice amorfa sono i cheratan solfati, distinti in due tipologie in base alla localizzazione:

- ◆ il cheratan solfato I è l'unico polisaccaride presente nella cornea;
- ◆ il cheratan solfato II si trova associato al condroitin solfato nei proteoglicani dello scheletro.

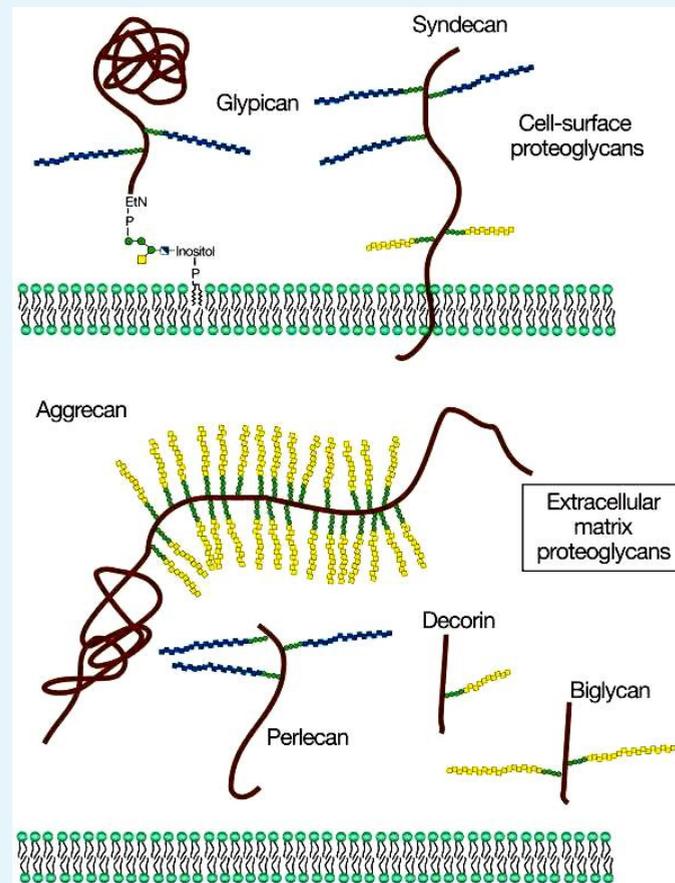
Proteoglicani

I proteoglicani della matrice della cartilagine sono responsabili della flessibilità e della resistenza del tessuto cartilagineo. Consistono in un “core” centrale proteico cui risultano legate covalentemente una o più catene di glicosaminoglicani che rappresentano circa il 90% della molecola di proteoglicani (figura 13).

I glicosaminoglicani si legano all’asse proteico sia mediante legame N-glicosidico, sia mediante legame O-glicosidico.

Le caratteristiche funzionali dei proteoglicani coincidono in massima parte con quelle dei GAG, costituiscono dei filtri molecolari a porosità variabile grazie alla loro viscosità e permeabilità. In questo modo regolano la diffusione di molecole tra il sangue e le cellule dei tessuti. I proteoglicani meglio caratterizzati sono quelli della matrice cartilaginea: un proteoglicano tipico è l’**aggrecano**, costituito da un asse proteico di circa 3.000 AA

© Figura 13. Proteoglicani



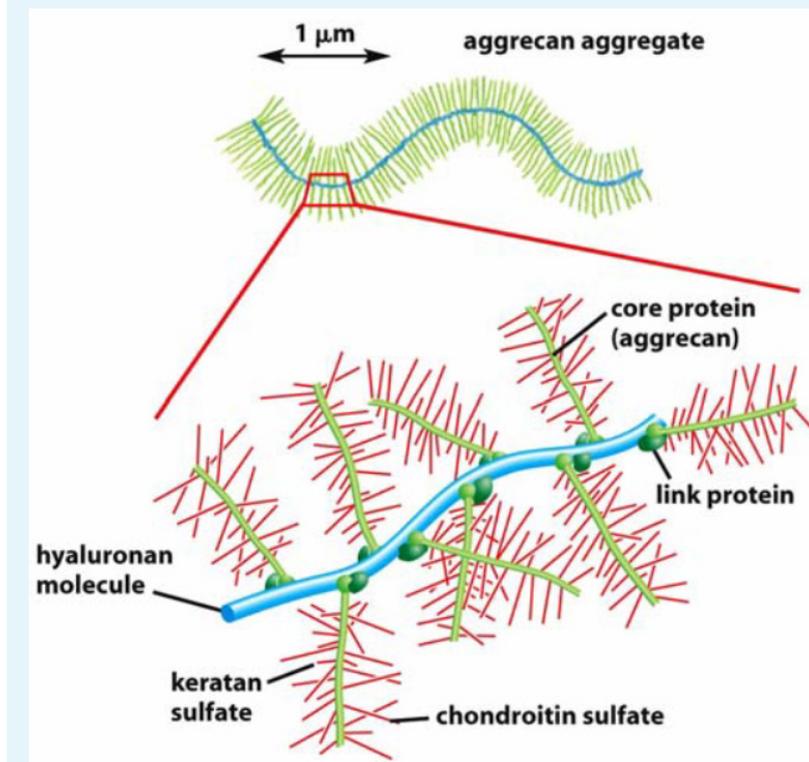
a cui risultano legati covalentemente in punti diversi oltre 100 catene laterali costituite da GAG solforati appartenenti a 3 categorie: condroitin 4-solfato, condroitin 6-solfato e cheratan solfato (figura 14).

L’**aggrecano** è il principale proteoglicano della cartilagine articolare che risulta fondamentale per il corretto funzionamento della cartilagine articolare poiché fornisce una struttura gelatinosa idratata che conferisce alla cartilagine proprietà di resistenza ai carichi (Kiani *et al.*, 2002).

L’**aggregato proteoglicanico** è invece un complesso macromolecolare formato da numerose molecole di proteoglicano legate lungo una molecola di acido ialuronico; il complesso che ne risulta ha dimensioni enormi con un peso molecolare di cento milioni Dalton.

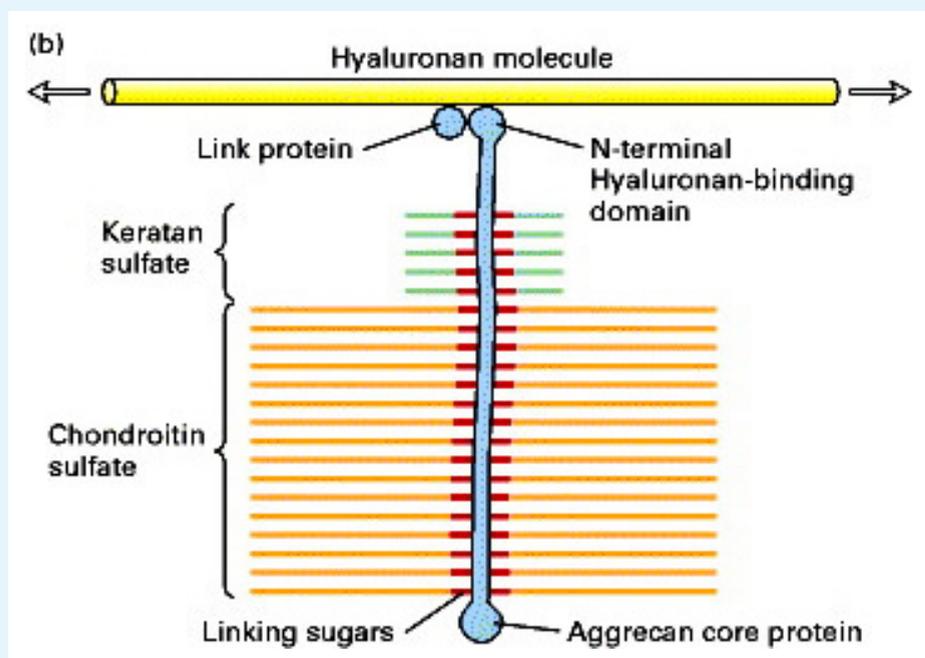
L’aggregato caratteristico presente nella matrice cartilaginea è rappresentato da un asse di acido ialuronico cui risultano legate circa 100 molecole di aggrecano che in corrispondenza della porzione N-terminale possiede un dominio di legame con l’acido ialuronico mediato da una proteina di collegamento (*link protein*) che si lega sia al disaccaride dell’HA che alla “core protein” dell’aggrecano.

© Figura 14. Aggrecano



I proteoglicani possono poi aggregarsi con altre molecole, quali tropocolagene e fibronectina, formando strutture tridimensionali estremamente complesse (figura 15).

© Figura 15. Rappresentazione dell'aggregato di proteoglicani della cartilagine



Nella cartilagine sono inoltre presenti altri proteoglicani quali il versicano e piccoli proteoglicani, il biglicano e la decorina, capaci di legarsi al collagene. Durante lo sviluppo e la vita adulta i rapporti tra i GAG, nonché la composizione della matrice extracellulare, subiscono modificazioni. Nel corso della vita adulta diminuisce la concentrazione condroitin 4-solfato e del condroitin 6-solfato e si ha inoltre una variazione dei loro rapporti quantitativi con un parallelo aumento del cheratan solfato.

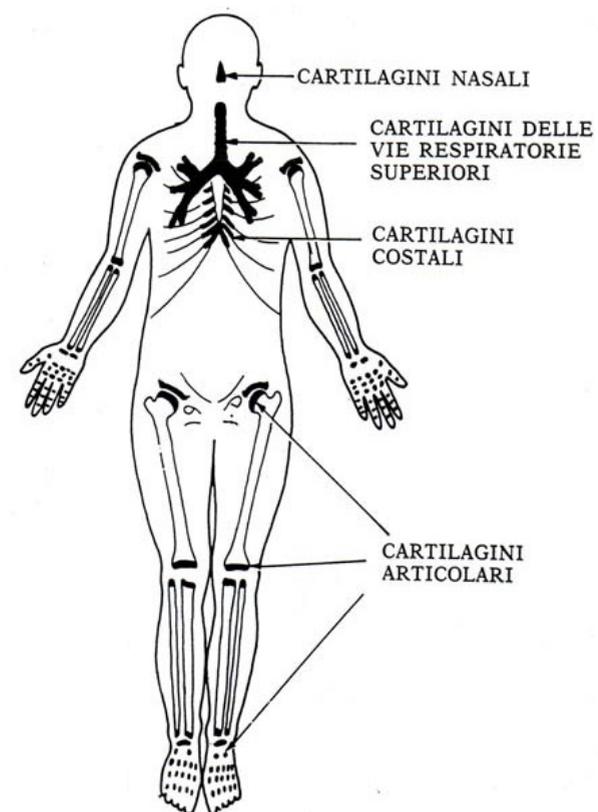
Cartilagine ialina

La cartilagine ialina è dotata di un'elevata resistenza alla compressione: la compressibilità della cartilagine sotto carico raggiunge il millimetro, il ritorno è elastico ma le compressioni intense e protratte risultano dannose.

Nell'adulto, la cartilagine ialina riveste le superfici delle articolazioni, forma gli anelli tracheali, le cartilagini bronchiali, le cartilagini del naso, le cartilagini costali e la maggior parte delle cartilagini laringee (figura 16).

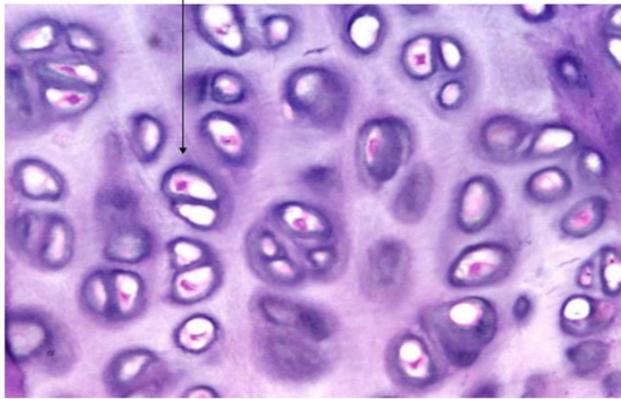
Nelle cartilagini articolari di tipo ialino, in assenza di vasi ematici, la nutrizione avviene per diffusione di nutrienti dal liquido sinoviale, dalla membrana sinoviale e dall'osso sottostante.

© Figura 16. Localizzazione della cartilagine ialina



© **Figura 17.** Lacune cartilaginee

Lacune cartilaginee



In corrispondenza delle superfici articolari, **non è presente il pericondrio**, la membrana di connettivo capsulare, pertanto gli scambi nutritizi avvengono per diffusione interessando direttamente il liquido sinoviale che bagna le superfici articolari.

Il **processo di diffusione** garantisce il nutrimento delle zone più superficiali della cartilagine, ma i movimenti delle articolazioni risultano fondamentali affinché l'apporto di sostanze nutritive raggiunga i condrociti localizzati nelle zone più profonde. Infatti, grazie all'azione di pompaggio – conseguente alle continue sollecitazioni intermittenti di compressione e decompressione cui è normalmente soggetta la cartilagine – acqua e soluti provenienti dal sangue raggiungono i condrociti tissutali situati nelle zone più interne.

Le cellule della cartilagine, condroblasti e condrociti sono ospitati in spazi della sostanza intercellulare chiamati lacune, dove si dividono in piccoli gruppi, detti **gruppi cellulari isogeni** circondati da matrice extracellulare. Le lacune non sono preesistenti alle cellule cartilaginee, ma sono il risultato dell'attività metabolica dei condroblasti che, sintetizzando e secernendo i componenti responsabili della composizione della matrice cartilaginea (proteoglicani, acido ialuronico, tropocollagene ecc.), ne risultano circondati (**figura 17**).

La composizione della matrice extracellulare garantisce le caratteristiche

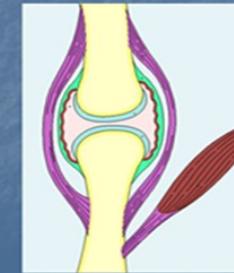
© **Figura 18.** Cartilagine ialina

- fibre collagene di tipo II
- proteoglicani specifici (aggregano)
- H₂O
- la interazione tra i diversi costituenti della cartilagine la rendono adatta a resistere alla compressione ed alla deformazione

e quindi a svolgere le...
Sostegno
(trachea)

FUNZIONI

Resistenza alla compressione
(articolazioni)



biomeccaniche delle cartilagini articolari: alterazioni di tale equilibrio comportano la perdita di funzione della cartilagine e la compromissione dell'integrità della superficie cartilaginea.

Le componenti rappresentate nella sostanza intercellulare della cartilagine ialina sono fibre collagene, principalmente di tipo II (85-90%) e di tipo V, VI, IX e XI (per il restante 10-15%) e sostanza fondamentale ricca di proteoglicani.

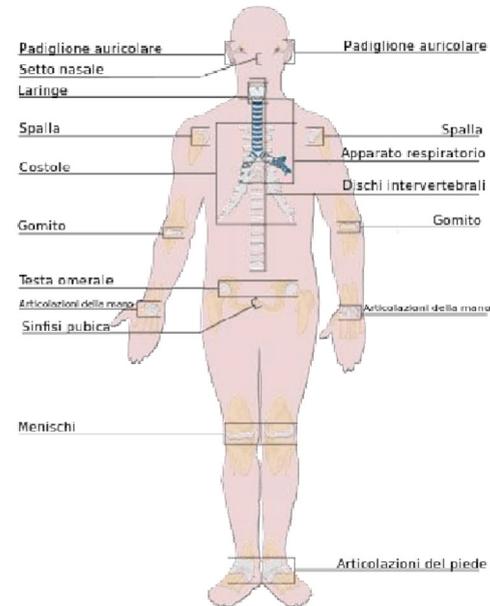
Le fibre collagene sono disposte parallelamente alla superficie articolare in corrispondenza della quale offrono una notevole resistenza meccanica alla tensione e alla torsione, nonché una notevole resistenza al taglio (Poole *et al.*, 2002).

I proteoglicani, come già accennato, assicurano la rigidità del tessuto e la resistenza al carico. Sono molecole costituite da una catena proteica centrale a cui si uniscono lateralmente numerose fibrille di GAG (condroitin solfato-6, condroitin solfato-4, cheratan solfato e dermatan solfato) che, grazie alla loro carica elettrica negativa, sono in grado di richiamare e trattenere all'interno della cartilagine grandi quantità di acqua mantenendo costante la pressione di turgore della matrice extracellulare (**figura 18**).

Riepilogo

◉ Figura 19. Tessuto cartilagineo

- Particolare tessuto connettivo di sostegno.
- Di origine mesenchimale.
- Si forma prima del tessuto osseo, costituendo lo scheletro primitivo.
- Connettivo non vascolarizzato.
- Negli adulti rimane:
 - Cartilagini articolari.
 - Cartilagini intercostali.
 - Cartilagine nasale, laringea, anelli tracheali, bronchiali.
 - Padiglione auricolare.
 - Anello fibroso (dischi intervertebrali).



CARTILAGINE IALINA

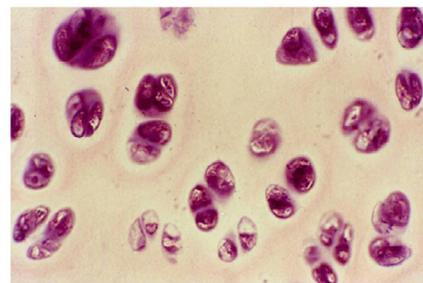
- È la più diffusa. Appare trasparente e di colore bianco azzurrigno.
- Ricca di glicoproteine e proteoglicani.

COMPONENTE CELLULARE

- Condrotrofici che degenerano in condrociti.
- **Gruppi isogeni:** cellule che a seguito di diverse divisioni cellulari non hanno avuto citodieresi. (a causa dei proteoglicani la cartilagine è molto densa).

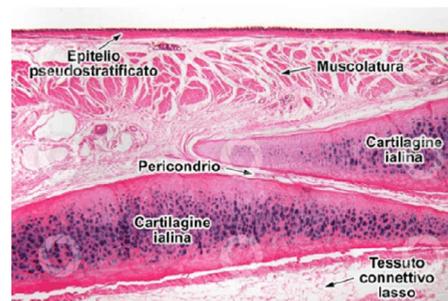
MATRICE EXTRA-CELLULARE

- **30-40% proteoglicani:** *condroitin-4 e 6-fosfato* (90%) e *cheratansolfato* (10%).
 - Determinano la sua resistenza e spiegano l'abbondanza d'acqua.
 - Prodotti dai condrotrofici.
- **Condronectina:** molecola che fa aderire i condrociti alla matrice cartilaginea.
- **40% fibre collagene tipo II:** non sono organizzate in fasci.



PERICONDRIO

- Connettivo fibroso che avvolge la cartilagine.
- Provvede al nutrimento della cartilagine (mancanza di vascolarizzazione).
- Accresce la cartilagine:
 - *Per apposizione* (dalla periferia verso il centro).
 - *Interstiziale* (gruppi isogeni).



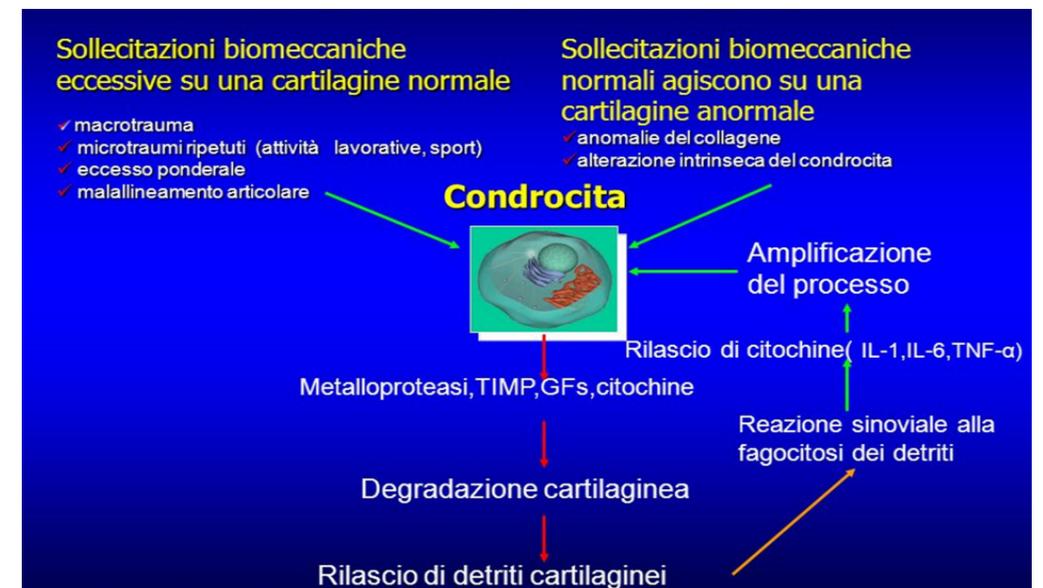
Funzioni della cartilagine

La cartilagine assolve a due funzioni fondamentali, entrambe di tipo bio-meccanico:

- ◆ fornisce una notevole superficie di carico liscia atta a favorire lo scorrimento dei capi articolari l'uno sull'altro grazie all'azione lubrificante del liquido sinoviale;
- ◆ favorisce la dispersione degli stress meccanici facendo in modo che le ossa affrontate non urtino violentemente quando l'articolazione è sotto carico.

L'osteoartrosi si può sviluppare in una delle seguenti condizioni: quando le proprietà biomeccaniche dell'osso subcondrale e della cartilagine articolare sono normali ma il carico applicato risulta eccessivo, oppure quando le proprietà biomeccaniche dell'osso subcondrale così come della cartilagine articolare sono inadeguate nonostante il carico applicato rientri nei limiti fisiologici della norma (**figura 20**).

◉ Figura 20. Patogenesi dell'osteoartrosi



L'OA si sviluppa pertanto nel momento in cui abnormi sollecitazioni meccaniche alterano il normale rapporto condrocita-matrice, avviando una risposta di tipo infiammatorio che comporta la produzione di fattori umorali in risposta al danno che sostengono e amplificano l'infiammazione, che culminerà nella distruzione della cartilagine stessa (cfr. in seguito).

Le lesioni cartilaginee determinano la dismissione di detriti nella cavità articolare che stimolano una reazione flogistica della membrana sinoviale, nonché l'ulteriore produzione di molecole pro-infiammatorie ed enzimi ad attività catabolica (cfr. in seguito).

Metallo-proteinasi della matrice

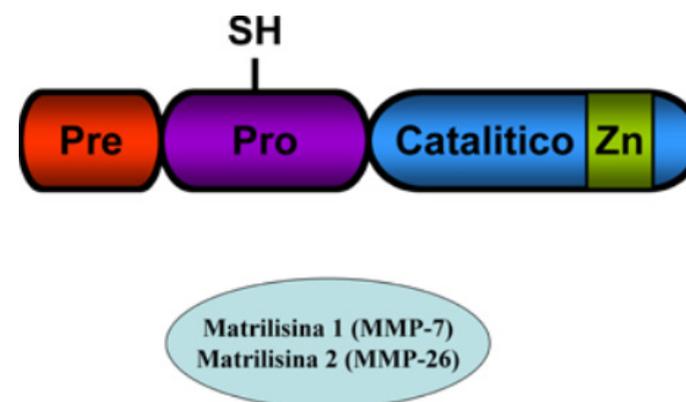
Nella cartilagine è presente un gruppo di metallo-proteinasi della matrice (MMP) coinvolte nella degradazione e nel rimodellamento della matrice extracellulare stessa. Tra queste, la collagenasi, la stromelisin e la gelatinasi sono in grado di digerire i costituenti della matrice cartilaginea a pH neutro. Ciascuna di esse è secreta dai condrociti sotto forma di pre-pro-peptide e richiede l'attivazione proteolitica che comporta il rilascio del pro-peptide N-terminale ed espone il sito attivo dell'enzima generando in questo modo la forma enzimatica con piena attività funzionale.

Un ruolo chiave nel processo di degradazione della cartilagine sembra attribuito alla MMP-13 (collagenasi 3) dotata di una notevole capacità proteolitica, pertanto la sua espressione, in situazioni fisiologiche, è rigorosamente controllata (Mehana *et al.*, 2019).

Una volta attivate, le MMP possono essere inibite dagli inibitori tissutali delle metallo-proteinasi. L'attività delle metallo-proteinasi risulterà pertanto dall'equilibrio tra attivazione dei precursori e inibizione della loro attività proteolitica da parte degli inibitori tissutali specifici e non specifici (cfr. in seguito).

Le metallo-proteinasi della matrice (o matrixine) sono una vasta famiglia di endopeptidasi zinco-dipendenti che appartengono – insieme alle adamlisine (ADAMs: A Disintegrin And Metallo-proteinase) – alla

© Figura 21. Struttura base delle metallo-proteinasi (dominio minino)



superfamiglia delle **metzincine**. Sono secrete o legate alla membrana cellulare, funzionano a pH neutro e per la loro attività richiedono ioni Ca^{++} . Questi enzimi sono implicati nella degradazione e nel rimodellamento dei costituenti della matrice extracellulare. Le proteinasi della matrice extracellulare (MMP) sono inoltre coinvolte sia in processi biologici – quali lo sviluppo dell'embrione, la morfogenesi, l'angiogenesi, la guarigione delle ferite e il rimodellamento tissutale – sia in numerosi processi patologici come l'insorgenza del cancro (le MMP subiscono un processo di *up regulation*), la sua diffusione e le metastasi, l'aterosclerosi, il glaucoma, la cardiopatia ischemica, l'insufficienza cardiaca e l'artrite reumatoide.

Le metallo-proteinasi condividono una struttura a domini e i 3 più rappresentati sono un pre-peptide (peptide segnale) amino-terminale di 17-29 aminoacidi che viene rimosso dopo avere indirizzato la sintesi delle MMP nel reticolo endoplasmatico; un pro-peptide di 77-87 aminoacidi contenente un gruppo tiolo (SH) che interagisce con lo zinco e mantiene l'enzima nella forma inattiva di zimogeno; un dominio catalitico di circa 170 aminoacidi con un sito legante lo zinco. Il dominio catalitico contiene inoltre due o tre ioni calcio essenziali per l'attività enzimatica (figura 21).

In base al costituente strutturale della matrice sul quale agiscono le MMP sono state suddivise in cinque gruppi: matrilisine, collagenasi, stromelisine, gelatinasi e MMP di membrana.

Attivazione e inibizione delle pro-metallo-proteinasi

La maggior parte delle metallo-proteinasi è prodotta sotto forma di **zimogeno** che all'esterno della cellula è soggetto ad attivazione proteolitica trasformandosi in MMP attiva. L'attivazione delle MMP è regolata da un meccanismo denominato "cysteine switch". La cisteina spaiata in una sequenza altamente conservata nel pro-dominio forma un ponte con lo zinco del sito catalitico e impedisce l'attività enzimatica, mantenendo l'enzima nella forma latente. *In vivo*, processi proteolitici mediati da enzimi quali la plasmina, la callicreina e la tripsina sono responsabili dell'attivazione delle MMP latenti.

La **plasmina** si forma dal plasminogeno ad opera di due attivatori: l'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) e l'attivatore urochinasi del plasminogeno (uPA), oltre che dalla trombina, dalla fibrina e dal fattore XII. Entrambi gli attivatori sono associati alla membrana e inducono l'attivazione locale delle pro-MMP cui segue il rimodellamento della matrice cartilaginea. La plasmina attiva pro-MMP-1 (collagenasi) e pro-MMP-3 (stromelisina) (cfr. in seguito).

L'attività proteolitica delle metallo-proteinasi è, in condizioni fisiologiche, sottoposta a un rigido controllo, ed è pertanto regolata a vari livelli da **inibitori tissutali specifici** delle metallo-proteinasi (TIMPs) che, nello spazio extra-cellulare, inibiscono l'attività di tutti i componenti della famiglia delle metallo-proteinasi della matrice e **inibitori non specifici** come l' α 2-macroglobulina, una glicoproteina prodotta dal fegato presente in notevole quantità in tutte le zone dell'organismo, e l' α 1 antiproteasi.

MATRILISINE 1 E 2 (MMP-7 E MMP-26)

La matrilisina 1 agisce sui componenti della MEC e di alcune molecole della superficie cellulare, la matrilisina 2 ha invece un ruolo cruciale nel corso dell'infiammazione, è in grado di digerire diversi componenti della MEC ed è immagazzinata in notevole quantità all'interno delle cellule.

COLLAGENASI 1, 2, 3, 4 (MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18)

La collagenasi 1 (MMP-1) è espressa in molti tipi di cellule normali in coltura (cheratinociti, fibroblasti ecc.) e in molti tipi di cellule tumorali. Degrada diversi componenti della MEC (collageni tipo I, II, III, VII, VIII e X, aggregano, inibitori delle serine proteasi e dell' α 2-macroglobulina).

La collagenasi 2 (MMP-8) è espressa dai condrociti nella cartilagine articolare, dalle cellule mononucleari simili ai fibroblasti nella membrana sinoviale in corso di artrite reumatoide, dalle cellule epiteliali bronchiali e dai monociti durante le bronchiti. I substrati della collagenasi 2 sono i collageni fibrillari; modula inoltre l'infiammazione tagliando e attivando le chemiochine. La MMP-8 è coinvolta in molti processi sia fisiologici (cartilagine articolare, maturazione dei neutrofilo) che patologici (sinovia reumatoide, bronchiti) e nel carcinoma ovarico.

La collagenasi 3 (MMP-13) agisce sui collageni fibrillari (tipo I, II, III), collageni di tipo IV, IX, X e XIV, fibronectina, aggregano, versican, fibrillina-1 e osteonectina. È coinvolta nel rimodellamento del collagene della matrice, agisce in situazioni patologiche caratterizzate dalla distruzione dell'architettura del collagene tissutale (cartilagine osteoartritica, sinovia reumatoide, ulcere cutanee croniche, ulcerazioni intestinali, periodontiti croniche, aterosclerosi e aneurisma dell'aorta). L'enorme capacità proteolitica della MMP-13 (collagenasi 3) suggerisce che si tratta di una proteinasi potente e potenzialmente distruttiva, pertanto la sua espressione, in situazioni fisiologiche, è rigidamente controllata.

La collagenasi 4 (MMP-18) nell'uomo non è stata individuata.

STROMELISINE 1, 2, 3 (MMP-3, MMP-10, MMP-11)

La stromelisina 1 (MMP-3) e la stromelisina 2 (MMP-10) agiscono su substrati la cui specificità risulta sovrapponibile. Tuttavia, la stromelisina 1 presenta una capacità proteolitica più efficiente rispetto alla stromelisina 2.

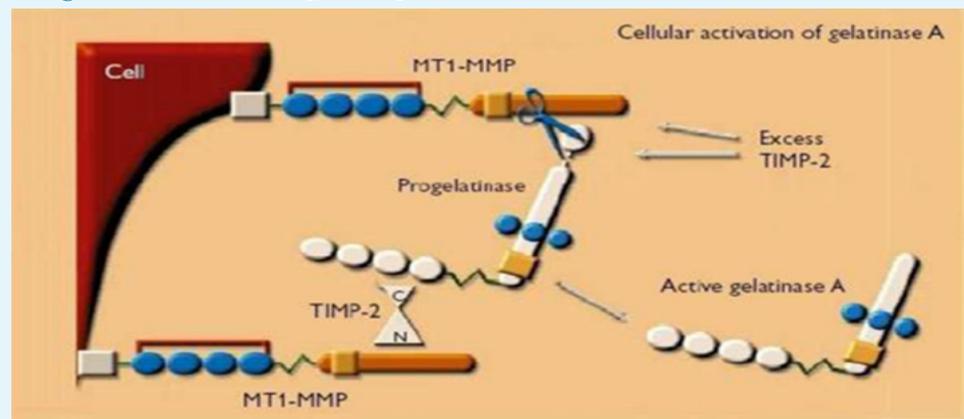
GELATINASI A, B (MMP-2, MMP-9)

Le gelatinasi o collagenasi tipo IV, MMP-2 (gelatinasi A) e MMP-9 (gelatinasi B) degradano l'elastina, i collageni tipo IV, V, laminina, aggregano e altri costituenti della matrice extra-cellulare e della membrana basale (figura 22).

MMPs TRANSMEMBRANA (MT-MMPs)

Le MT-MMPs di tipo I sono le MMP-14, -15, -16 e -24 (ridenominate rispettivamente MT1-MMP, MT2-MMP, MT3-MMP e MT5-MMP). Attivano la

© **Figura 22.** MMPs. Collagenasi, gelatinasi, stromalisina



Fonte: Murphy G, Arthur M. *Danger outside the cell. The extracellular matrix and disease.*

proMMP-2 e digeriscono diverse proteine della matrice extra-cellulare. In particolare, la MT1-MMP (MMP-14) presenta attività gelatinolitica sui collageni tipo I, II e III.

Numerose altre classi di proteasi sono coinvolte nel rimodellamento della matrice cartilaginea comprese le serino proteasi e le cisteino proteasi. Le serino proteasi sono coinvolte nel rimodellamento della matrice, nell'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) e nell'attivatore di tipo urochinasi del plasminogeno (uPA), convertendo il plasminogeno dallo stato di enzima inattivo (zimogeno) in plasmina. La plasmina, una volta formata, può sia degradare alcuni costituenti della matrice extracellulare sia attivare alcune pro-MMPs latenti: proMMP-1, proMMP-3, proMMP-7, proMMP-9, proMMP-10 e proMMP-13 (cfr. in seguito).

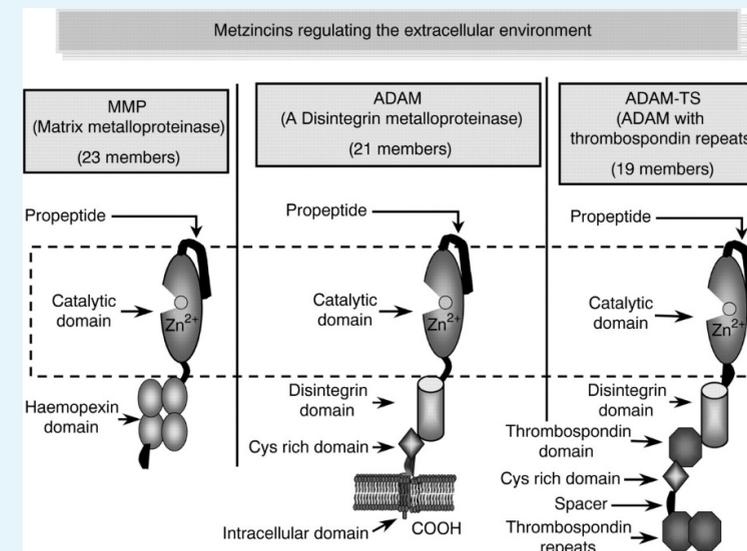
In particolare, l'attivatore di tipo urochinasi del plasminogeno (uPA) degrada la fibronectina e attiva la gelatinasi A (MMP-2). Inoltre, elevati livelli di serino proteasi attive –quali la tripsina, la chimotripsina e l'elastasi – vengono rilasciate nelle sedi dell'infiammazione dai leucociti polimorfonucleati e possono digerire direttamente la matrice extracellulare oppure attivare le forme latenti delle MMP secrete.

Le proteasi della matrice comprendono inoltre due membri (ADAMTS 4 e ADAMTS 5) della famiglia delle aggreganasi o **ADAMTS (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin motifs)**.

L'aggreganasi 2 o ADAMTS 5 è coinvolta nella degradazione patologica dei costituenti della cartilagine, con riferimento ai proteoglicani. In particolare, l'aggreganasi 2 idrolizza l'aggregano, il principale PG della cartilagine responsabile della resistenza alla compressione e dell'elasticità della cartilagine articolare. In

modelli sperimentali, topi knock out (privi del gene che codifica per questo enzima) presentano un ridotto processo distruttivo della cartilagine (**figura 23**).

© **Figura 23.** Enzimi coinvolti nella degradazione dei componenti della cartilagine

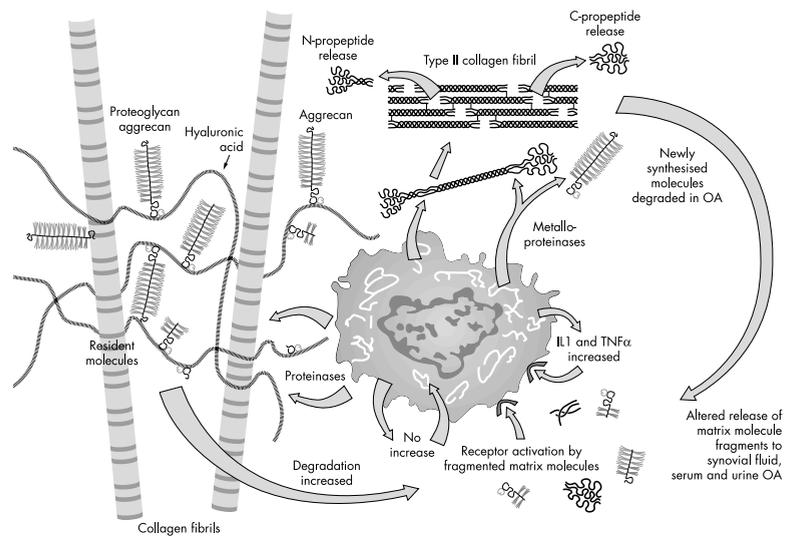


Metabolismo della cartilagine

Nel tessuto normale, **i processi di degradazione e sintesi della matrice extracellulare devono coesistere in equilibrio reciproco per preservare l'omeostasi tissutale**. Il mantenimento della condizione di equilibrio tissutale è garantito dal corretto livello di espressione delle metallo-proteinasi, dalla produzione di questi enzimi in quantità adeguate, dalla loro corretta localizzazione cellulare e dalla regolazione dell'attività proteolitica da parte di attivatori locali e da specifici inibitori tissutali delle metallo-proteinasi (TIMPs). Inoltre, citochine infiammatorie, fattori di crescita, ormoni, interazioni cellula-cellula e cellula-matrice modulano l'espressione delle metallo-proteinasi della matrice influenzandone i livelli di trascrizione (**figura 24**).

Fenomeni di degradazione della cartilagine si verificano fisiologicamente nello sviluppo embrionale e nel rimodellamento post-natale. **Specifici mediatori dell'infiammazione rappresentati dall'IL-1 e dal TNF-α**

⊙ **Figura 24.** Rappresentazione schematica degli elementi della struttura cartilaginea e del *turn over* della cartilagine



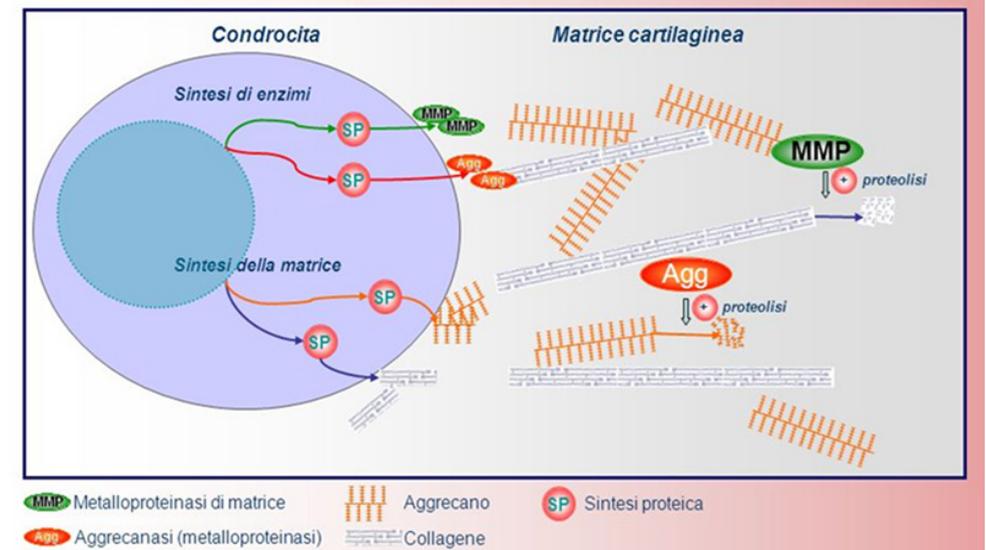
Fonte: Poole *et al.*, 2002.

(cfr. in seguito) **inducono la produzione di enzimi proteolitici da parte dei condrociti e regolano la via di degradazione dei componenti della cartilagine, diminuendo la sintesi di aggrecano e inducendo la degradazione dei proteoglicani cui segue una deplezione dei costituenti della matrice, nonché la compromissione del ruolo funzionale di questa complessa unità di organizzazione strutturale dei tessuti.**

Analoghi meccanismi si verificano nella degradazione patologica della cartilagine che si osserva in corso di OA. I condrociti garantiscono il mantenimento dell'omeostasi metabolica della cartilagine che, in condizioni fisiologiche, risulta dal perfetto equilibrio tra processi catabolici e anabolici, in modo da mantenere l'integrità della struttura della matrice extracellulare (adeguata concentrazione dei costituenti della ECM) (**figura 25**).

L'equilibrio fra processi anabolici e catabolici della cartilagine è da ricercare nell'interdipendenza di molte sostanze, quali alcune citochine, fattori di crescita, enzimi proteolitici e loro inibitori, radicali liberi e prostaglandine. Tali sostanze prodotte dai condrociti oppure presenti come molecole pre-

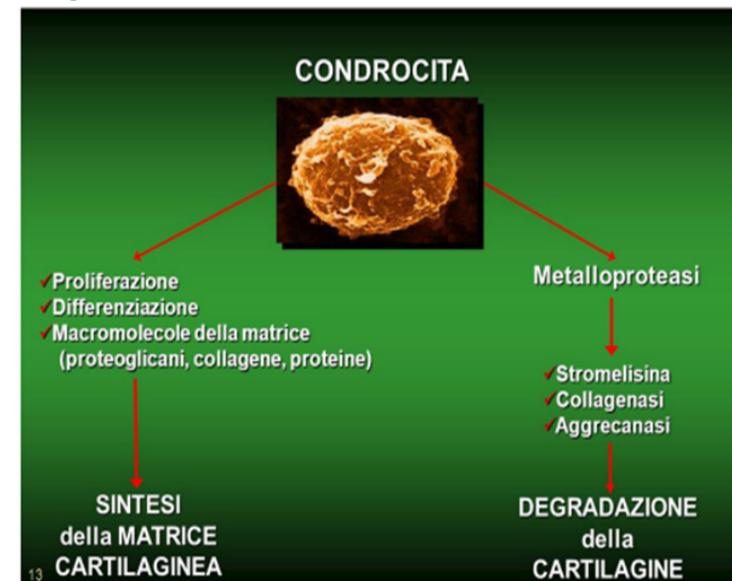
⊙ **Figura 25.** Cartilagine in condizioni normali: equilibrio tra processi trofici e litici



Fonte: Chan *et al.*, 2005.

formate all'interno dei mastociti, regolano a livello trascrizionale l'espressione delle metallo-proteinasi e modulano l'attività proteolitica di questi enzimi (**figura 26**).

⊙ **Figura 26.** Condrocita



MEDIATORI DEL METABOLISMO CARTILAGINEO

Le citochine che interagiscono con il condrocita per la regolazione dei processi anabolici e catabolici della matrice cartilaginea sono: interleuchina-1 α (IL-1 α), interleuchina-1 β (IL-1 β), interleuchina-6 (IL-6), interleuchina-8 (IL-8), Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), l'IFN- γ coinvolto nell'inibizione della sintesi e della trascrizione del collagene I, II e III.

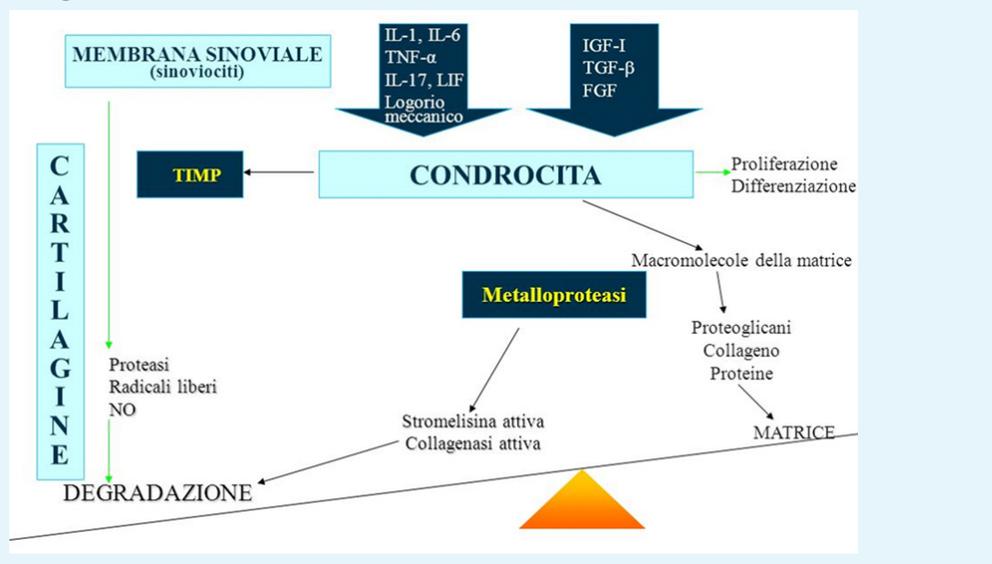
I fattori di crescita che regolano il metabolismo della cartilagine sono: Transforming Growth Factor- β (TGF- β), per il quale è stata individuata un'attività pro-anabolica, Insuline-like Growth Factor-1 (IGF-1); il principale fattore di crescita della cartilagine articolare è Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), Growth Hormon (GH). I fattori di crescita sono coinvolti nel mantenimento dell'equilibrio tra processi di degradazione e sintesi dei costituenti della matrice.

Gli enzimi ad attività proteolitica, interagenti sull'omeostasi dei proteoglicani della matrice, sono: metallo-proteinasi (collagenasi, proteoglicanasi, gelatinasi), serino-proteinasi (elastasi, catepsina G), cisteino-proteinasi (catepsina B, catepsina L, catepsina H, catepsina D).

Gli inibitori degli enzimi proteolitici sono: Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP: inibitore tissutale delle metallo-proteinasi), Plasminogen Activator Inhibitor (PAI: inibitore dell'attivatore del plasminogeno).

I radicali liberi sono: nitrossido o monossido di azoto (NO), Reactive Oxygen Species (ROS: radicali liberi dell'ossigeno). La prostaglandina coinvolta è la prostaglandina E2 (figura 27).

© Figura 27. Mediatori del metabolismo cartilagineo



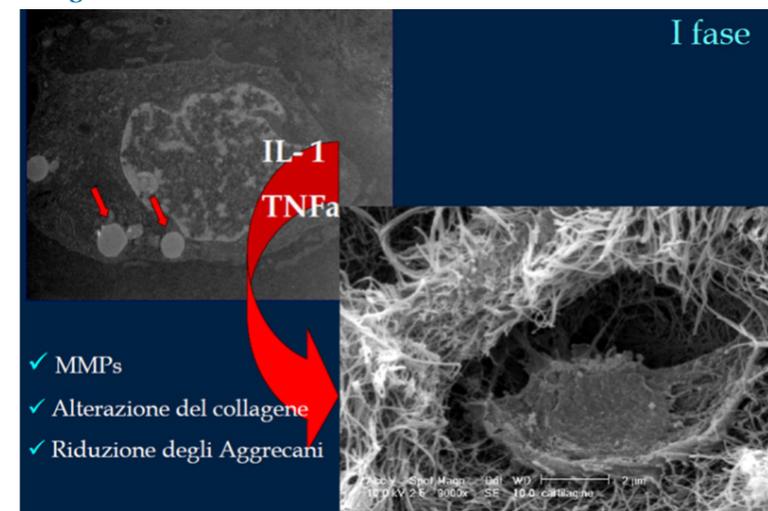
Patogenesi dell'osteoartrosi

In condizioni fisiologiche, il ricambio metabolico dei costituenti della matrice extracellulare (*turn over* della cartilagine) è regolato da **enzimi proteolitici** il cui rilascio è stimolato da una serie di mediatori dell'infiammazione tra i quali quelli maggiormente significativi sono l'IL-1 e il TNF- α (figura 28). L'IL-1 è una citochina prodotta da vari tipi di cellule del sistema immunitario tra cui le cellule mononucleate – ma anche da fibroblasti e condrociti – e le cellule dello strato superficiale della membrana sinoviale. Questa citochina promuove la secrezione e la sintesi di forme latenti delle metallo-proteinasi nonché dell'attivatore tissutale del plasminogeno, il cui substrato può essere sintetizzato dai condrociti e penetrare per diffusione nella cartilagine.

Il **plasminogeno** e la **stromelisina** svolgono un ruolo fondamentale nell'attivazione delle MMPs latenti; in particolare l'enzima stromelisina ha un ruolo cruciale nell'attivazione della collagenasi (coinvolta nella degradazione della cartilagine).

L'IL-1, oltre a espletare effetti catabolici, sopprime la sintesi dei proteoglicani da parte dei condrociti, interferendo con il processo di riparazione della matrice extracellulare.

© Figura 28. IL-1 e TNF- α



Questo sistema può risultare potenzialmente dannoso per l'integrità della cartilagine se non adeguatamente regolato da un efficiente sistema di inibizione. Gli inibitori tissutali delle metallo-proteinasi (TIMPs) e l'inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) sono proteine prodotte dai condrociti che specificamente, nello spazio extracellulare, inibiscono rispettivamente l'attività delle metallo-proteinasi attive e dell'attivatore tissutale del plasminogeno.

Se gli inibitori tissutali delle metallo-proteinasi (TIMPs) e l'inibitore 1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) non vengono sintetizzati, oppure risultano essere in quantità inadeguate rispetto al livello degli enzimi attivi, l'equilibrio tra i processi di sintesi e degradazione della matrice si sposta a favore di questi ultimi con predominanza dei processi litici e compromissione dell'integrità dei componenti della matrice e dunque del mantenimento del ruolo strutturale e funzionale della cartilagine articolare.

Nello specifico: la stromelisin e la plasmina agiscono su caratteristici costituenti della matrice. La plasmina attiva la forma latente della stromelisin (proMMP-3, proMMP-10) dalle notevoli capacità distruttive mentre la stromelisin degrada l'asse proteico dei proteoglicani ed è in grado di attivare la procollagenasi (figura 29).

Il Transforming Growth Factor- β (TGF- β) e l'Insuline-like Growth Factor-1 (IGF-1) – che in condizioni fisiologiche regolano il metabolismo della cartilagine – in corso di OA e in concomitanza della degradazione patologica della matrice possono modulare sia i processi anabolici che quelli catabolici riducendo l'espressione del recettore dell'IL-1 sui condrociti. Stimolano inoltre la sintesi di PG, promuovendo dunque i processi riparativi della cartilagine (figura 30).

◉ Figura 30. Regolazione tra processi di sintesi e degradazione della cartilagine

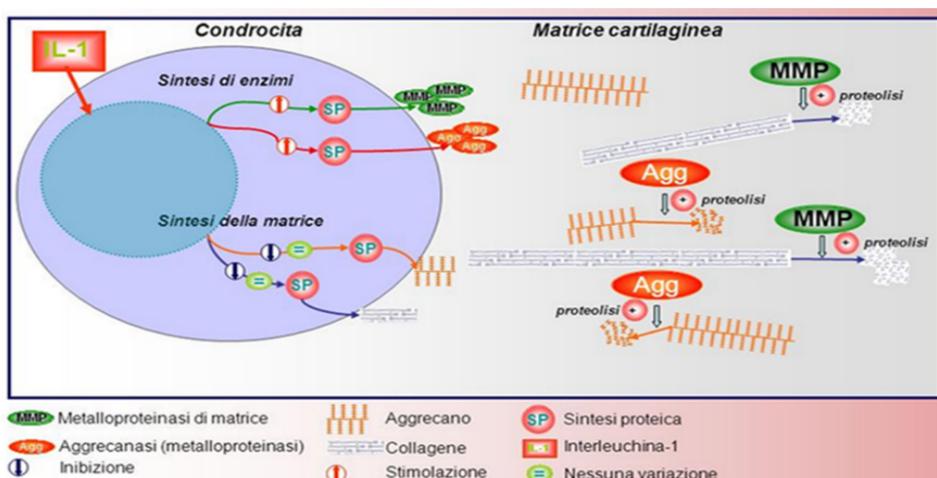
- 1) IL-1 and TNF-alpha promote cartilage degradation by enhancing:
 - MMP synthesis
 - Prostanoid synthesis
 - Chondrocyte apoptosis
- 2) IL-1 receptor antagonist (IL-1 ra) and TIMP can counteract these degradative processes.
- 3) Growth factors promote cartilage repair by:
 - Enhancing expression of IL-1ra, TIMP, type II collagen and proteoglycans
 - Downregulating expression of IL-1 receptor
 - Enhancing chondrocyte proliferation

Alterazioni cartilaginee in corso di osteoartrosi

Si ritiene che le prime alterazioni in corso di OA si verifichino nella cartilagine. In particolare, si evidenziano **anomalie nell'organizzazione e nello spessore delle fibre collagene che risultano in un sovvertimento della disposizione spaziale: è questa l'alterazione più precoce che ha luogo in corso di OA e risulta essere irreversibile.**

Sebbene l'usura possa rappresentare un elemento determinante nel produrre il danno alla cartilagine, le metallo-proteinasi neutre (plasmina, catepsina) e gli enzimi lisosomiali, la cui sintesi e secrezione è promossa dall'IL-1 oltre che da stimoli meccanici, sono i principali responsabili nel determinare le lesioni della matrice extracellulare conseguentemente alla sua degradazione. I TIMPs sono impegnati nel bilanciare l'intero sistema mentre i fattori di crescita, fisiologicamente coinvolti nel mantenimento

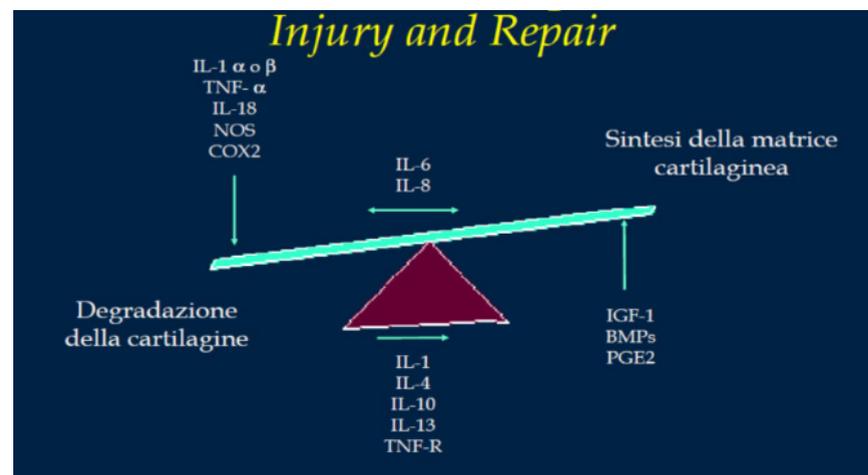
◉ Figura 29. Predominanza dei processi litici della matrice extracellulare



Fonte: Chan et al., 2005.

dell'omeostasi cartilaginea, possono in corso di OA stabilizzare il processo distruttivo, regolando l'equilibrio tra la sintesi e la degradazione dei proteoglicani (figura 31).

© Figura 31. Fattori biochimici prodotti

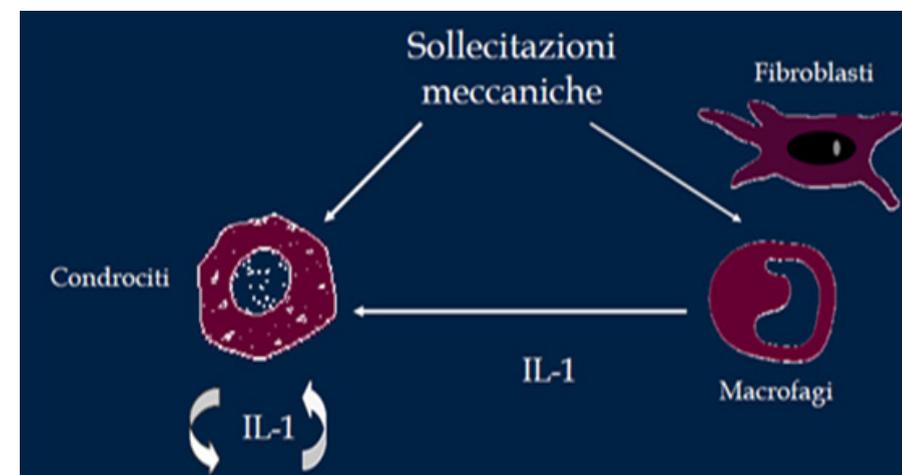


In corso di OA esiste uno squilibrio tra il livello di enzimi attivi, che può risultare notevolmente aumentato, e il livello di TIMPs, prodotti invece in quantità insufficienti.

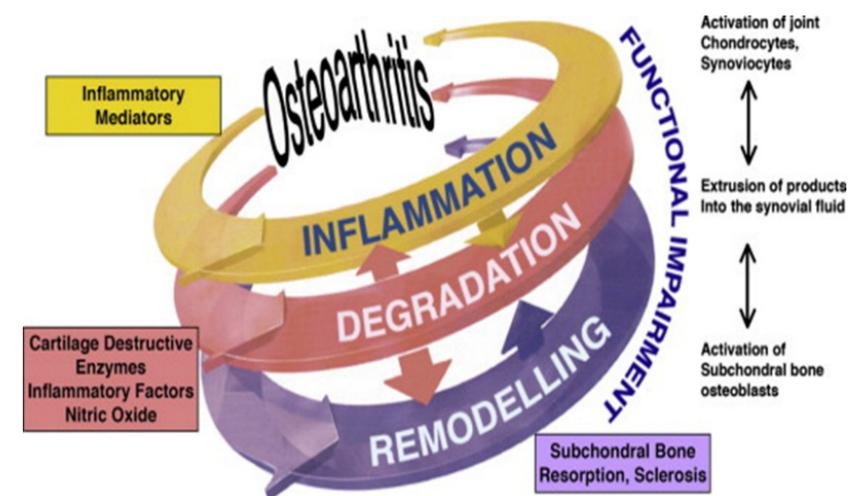
Nell'OA i condrociti sono in attiva replicazione dal punto di vista metabolico. La produzione di DNA, RNA e collagene aumenta prima che si realizzi la perdita del tessuto cartilagineo e la deplezione di PG. Questa aumentata attività biosintetica può comportare un incremento delle concentrazioni di PG, ma anche di collagene, e può associarsi a un ispessimento della cartilagine (OA compensata). Il tessuto di riparazione però non ha la resistenza agli insulti meccanici paragonabile a quello normale, poiché le molecole sintetizzate risultano essere danneggiate. Ne consegue che la sintesi di PG diminuisce notevolmente (OA terminale) con perdita di tessuto cartilagineo a tutto spessore (figure 32, 33). **Le manifestazioni metaboliche e biochimiche si presentano nella cartilagine prima che siano evidenzia- bili i segni radiologici di malattia e soprattutto ancor prima dell'insor- genza dei sintomi clinici dell'OA.**

Riepilogo

© Figura 32. Insulti di varia natura (ad esempio, sollecitazioni meccaniche) alterano il rapporto condrocita-matrice



© Figura 33. Attivazione di un processo infiammatorio, liberazione di mediatori ad attività condrolesiva (enzimi, citochine) e degenerazione della cartilagine articolare



Quadro clinico

L'OA colpisce in genere una singola articolazione oppure un numero limitato di articolazioni. Il dolore articolare viene descritto come un **dolore profondo, localizzato in corrispondenza delle articolazioni coinvolte**. Insorge con il movimento e tipicamente viene accentuato dal movimento

stesso, mentre si attenua durante il riposo. Nelle fasi iniziali non è presente dolore notturno che interferisce con il sonno ma, con il progredire della malattia, il dolore diviene invece continuo e persistente.

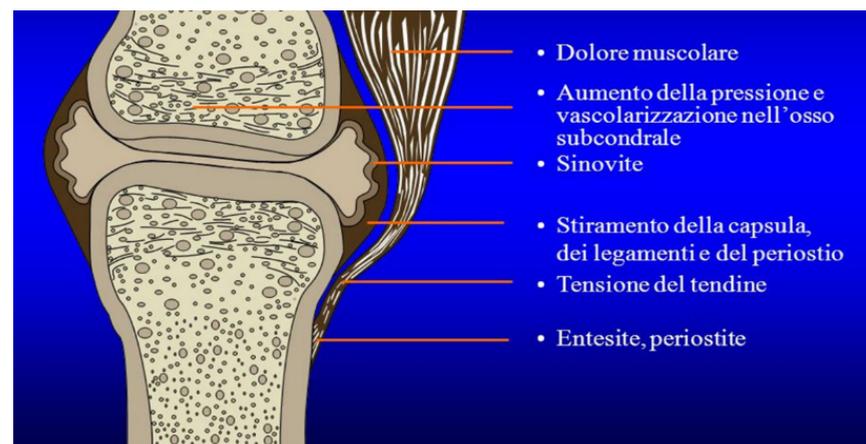
La **rigidità** a carico dei distretti articolari interessati è maggiore al mattino o comunque a seguito di un certo periodo di immobilità e generalmente non dura oltre i 20 minuti. Poiché la cartilagine è priva di innervazione, il dolore origina dalle strutture adiacenti. I meccanismi coinvolti nel dolore in corso di osteoartrosi possono dipendere dalla stimolazione dei nocicettori localizzati sul periostio che riveste gli osteofiti da microfratture dell'osso subcondrale (**figura 34**).

I **nocicettori** sono terminazioni nervose periferiche libere localizzate nella cute, nel periostio, nell'avventizia dei vasi; raccolgono le informazioni periferiche dovute a stimoli di tipo meccanico, chimico e termico per convogliarle al sistema nervoso centrale.

L'instabilità articolare e la contrattura muscolare possono determinare uno stiramento della capsula articolare e provocare una sintomatologia dolorosa.

In altri casi invece, nello specifico in corso di OA avanzata, il dolore dipende da una reazione sinovite. La **sinovite** è secondaria alla fagocitosi di frammenti cartilaginei e ossei provenienti dalla superficie articolare erosa o all'emissione dalla cartilagine di macromolecole come il PG e i glicosaminoglicani.

© **Figura 34.** Probabili sedi e meccanismi fisiopatologici del dolore nell'osteoartrosi



L'esame obiettivo di un'articolazione colpita da OA consente di rilevare segni di dolorabilità locale alla pressione, tumefazione ossea o delle parti molli periarticolari.

La limitazione nell'impiego dell'articolazione colpita, come conseguenza della sintomatologia dolorosa cronica, provoca un certo grado di ipertrofia della muscolatura rendendo più evidente l'ipertrofia dei capi ossei.

Nello stadio avanzato, deformazioni grossolane, sublussazioni, una notevole limitazione della capacità funzionale risultano essere di frequente osservazione.

È fondamentale accertare che il dolore articolare in corso di patologia osteoartrosica diagnosticata radiologicamente non sia attribuibile ad altre patologie come reumatismi dei tessuti molli, vasculopatie, neuropatie da intrappolamento o altre artropatie.

Solitamente, non è difficile porre diagnosi differenziale tra osteoartrosi e una patologia reumatica sistemica come l'**artrite reumatoide**: in quest'ultima, il coinvolgimento delle articolazioni risulta infatti polifocale e simmetrico e coinvolge le articolazioni metacarpo-falangee. Nell'artrite reumatoide, inoltre, si riscontrano sintomi sistemici, rigidità mattutina prolungata e talvolta febbre.

Alterazioni radiologiche e dati di laboratorio

La diagnosi di OA si fonda su parametri clinici ed esami strumentali. Ad oggi, la radiologia convenzionale rappresenta una tecnica indispensabile nella diagnosi dell'OA sia per l'individuazione delle lesioni elementari e dell'entità del danno anatomico, sia per la valutazione della progressione radiologica nel tempo della patologia.

L'**assottigliamento o la riduzione della rima articolare** evidenziata radiologicamente riflette le alterazioni regressive a carico della cartilagine. In alcune aree la riduzione della rima articolare può essere diffusa, con coinvolgimento dell'intera articolazione (caviglia e articolazioni interfalangee della mano).

In seguito alla progressiva perdita della cartilagine articolare, l'osso subcondrale va incontro a vari gradi di ipercellularità e di ipervascolarizzazione, individuabili all'esame radiologico con l'**eburneazione ossea**, ovvero un processo patologico di esuberante produzione di tessuto osseo.

L'osteosclerosi subcondrale, la presenza di cisti subcondrali (o cisti sinoviali o geodi) e osteofitosi marginale rappresentano ulteriori segni radiologici di OA.

Le **cisti** sono di frequente riscontro nell'artrosi e si manifestano all'esame radiologico come aree radio-trasparenti ben delimitate e di dimensioni variabili (2-20 mm). Si distinguono dalle altre lesioni radio-trasparenti per la molteplicità, la distribuzione segmentale, la sclerosi circostante e l'alterazione di un'articolazione adiacente.

Gli **osteofiti** sono la più tipica manifestazione dell'artrosi, consistono in escrescenze di tessuto osseo localizzate in prossimità della superficie articolare. L'osteofita può essere marginale, centrale periostale e capsulare (**figura 35**).

© **Figura 35.** Gonartrosi femoro-tibiale. Riduzione della rima articolare, più rilevante nel compartimento femoro-tibiale mediale, osteofitosi marginale, sclerosi dell'osso subcondrale e cisti subcondrali



Fonte: Salaffi, Carotti, 2018.

Nell'OA vi è una scarsa correlazione tra la gravità delle alterazioni radiologiche, il quadro clinico e la compromissione della capacità funzionale; molti soggetti con evidenza radiologica di OA avanzata presentano nulla o scarsa sintomatologia. **I fattori che condizionano la comparsa del dolore e della compromissione della capacità funzionale non sono perfettamente noti.** In corso di OA, nella specifico in caso di osteoartrosi del ginocchio, la **risonanza magnetica** trova una peculiare indicazione nelle condizioni di notevole discrepanza fra la sintomatologia dolorosa e i reperti radiografici, al fine da individuare altre possibili cause di dolore (edema osseo, osteonecrosi, lesioni interne del ginocchio) e in studi prospettici la progressione della patologia **e l'azione dei farmaci che possono determinare modificazioni morfologico-strutturali (farmaci ad attività strutturale, structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug, S/DMOAD).**

La risonanza magnetica consente di identificare lesioni non altrimenti evidenziabili e di valutare la composizione della cartilagine e le sue precoci alterazioni e modificazioni. Può inoltre individuare le lesioni associate alla sofferenza cartilaginea, quali la sclerosi e le fratture dell'osso subcondrale, i piccoli geodi e le cisti, l'edema midollare e gli osteofiti.

Non vi sono esami di laboratorio specifici per l'OA primaria poiché, non essendo una malattia sistemica, gli esami ematochimici, la velocità di eritrosedimentazione (VES, indice di infiammazione aspecifico) risultano nei limiti della norma. Una lieve leucocitosi, con predominanza di elementi mononucleati può essere osservata all'esame del liquido sinoviale.

Bibliografia

Atukorala I, Makovey J, Lawler L *et al.* *Is There a Dose-Response Relationship Between Weight Loss and Symptom Improvement in Persons With Knee Osteoarthritis?* *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68 :1106-14.

Chan P-S, Caron JP, Orth MW. *Effect of glucosamine and chondroitin sulfate on regulation of gene expression of proteolytic enzymes and their inhibitors in interleukin-1-challenged bovine articular cartilage explants.* *American Journal of Veterinary Research.* November 2005, 66, 11, 1870-76.

Gersing AS, Schwaiger BJ, Nevitt MC *et al.* *Is Weight Loss Associated with Less Progression of Changes in Knee Articular Cartilage among Obese and Overweight Patients as Assessed with MR Imaging over 48 Months? Data from the Osteoarthritis Initiative.* *Radiology.* 2017; 284:508-20.

Kiani C, Chen L, Wu YJ *et al.* *Structure and function of aggrecan.* *Cell Res.* 12:19-32, 2002.

Kluzek S, Sanchez-Santos MT, Leyland KM *et al.* *Painful knee but not hand osteoarthritis is an independent predictor of mortality over 23 years follow-up of a population-based cohort of middle-aged women.* *Ann Rheum Dis.* 2016; 75:1749-56.

Martel-Pelletier J, Kwan Tat S, Pelletier J-P. *Effects of chondroitin sulfate in the pathophysiology of the osteoarthritic joint: a narrative review.* *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Jun; 18 Suppl 1:S7-11.

Mehana E-SE, Khafaga AF, El-Blehi *et al.* *The role of matrix metalloproteinases in osteoarthritis pathogenesis: An updated review.* *Life Sciences,* 234, 1 October 2019.

Poole AR, Kobayashi M, Yasuda T *et al.* *Type II collagen degradation and its regulation in articular cartilage in osteoarthritis.* *Ann Rheum Dis.* 2002 Nov; 61(Suppl 2): ii78–ii81.

Prekasan D, Saju KK. *Review of the Tribological Characteristics of Syno-*

vial Fluid. *Procedia Technology,* 25, 2016, 1170-74.

Reginster J-Y, Bruyère O, Conaghan PG *et al.* *Importance of Safety in the Management of Osteoarthritis and the Need for Updated Meta-Analyses and Recommendations for Reporting of Harms.* *Drugs Aging.* 2019; 36(Suppl 1): 3-6.

Salaffi F, Carotti M. *Semeiotica radiologica e scale di valutazione dell'artrosi in radiologia convenzionale.* www.rheumalab.it/site/artrosi-rx, 2018.

Schieir O, Tosevski C, Glazier RH *et al.* *Incident myocardial infarction associated with major types of arthritis in the general population: a systematic review and meta-analysis.* *Ann Rheum Dis.* 2017; 76:1396-404.

Sellam J, Berenbaum F. *Is osteoarthritis a metabolic disease?* *Joint Bone Spine.* 2013 Dec; 80(6):568-73.

Toole BP. *Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue.* *Nat Rev Cancer.* 4:528-39, 2004.

Vina ER, Kwoha CK. *Epidemiology of Osteoarthritis: Literature Update.* *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Mar; 30(2):160-67.

