

Nuevos Conceptos en la etiopatogenia de la artrosis

Maritza Quintero (*) y Ernesto Palacios-Prú (**)

(*) Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Unidad de Reumatología del HULA. Mérida. Venezuela.

(**) Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Centro de Microscopía Electrónica. Mérida. Venezuela.

Resumen

Son múltiples los agentes nocivos que pueden desencadenar una lesión artrósica, pero no en forma aislada y sin un terreno que predisponga al paciente. Sin embargo, nuestros estudios estructurales del cartílago indican que el centro de la lesión artrósica es el condrocito, y que independientemente de cuáles sean los factores etiopatogénicos, debe ocurrir una alteración de la interfase hueso-cartílago para que se produzcan daños en este tejido, y se altere, rompiéndose el equilibrio cuya consecuencia son las alteraciones descritas

Palabras claves: Artrosis, condrocito, cartílago.

Abstract

Osteoarthritis etiopathogenic mechanism

Articular cartilage is a specialized tissue composed of cells and abundant hyaline matrix synthesized by chondrocytes. Chondrocytes death is thought to be a primary lesion in osteoarthritis, but its mechanism is unknown. The hypothesis includes damage of subcondral bone (disruption of vascular irrigation), mechanical injuries, age, all together causing chondrocytes damage. Immunologic involvement, increased enzymatic breakdown and hydroxiapatite crystals may also play an important role in cartilage degeneration. Histopathologic processes always show chondrocytes alteration, with low cell density, disrupted cartilage surface, altered synovial fluid and fibrosis. Our study over 20 patients with clinical arthroses enables us to state that the main etiopathogenic mechanism in the arthroses is due to interruption of the vital chondrocyte cycle and failure of metabolic exchange between these cells and their particular intercellular substance.

Key words: Osteoarthritis, chondrocytes, cartilage.

Antes de cualquier consideración etiopatogénica de la artrosis, enfermedad polietiológica, es necesario hacer alguna aproximación a la descripción de las características propias de los tejidos que se alteran en esta enfermedad, tomando en consideración que el cartílago en los mamíferos superiores es una asociación celular altamente diferenciada. ¿En qué consiste esta alta diferenciación? Básicamente en que está conformado por células que se rodean a sí mismas por su propio producto de secreción. Ese producto de secreción es lo que forma la sustancia fundamental del cartílago indispensable para la fisiología de la articulación y que permite la mecánica entre dos huesos próximos.

La calidad y la cantidad de la sustancia fundamental están en perfecto y armonioso

equilibrio con las células que la producen y a su vez, asegura el trofismo de estas células. Ya señalamos en una publicación anterior (Quintero et al., 1992) que cualquier alteración de ese equilibrio ocasiona graves consecuencias en la organización del cartílago hialino.

Es conocido que el cartílago hialino tiene una zona que está en fase con el hueso y es crítica para el mantenimiento del trofismo del cartílago, ya que a través del hueso subcartilaginosa se suministra al cartílago el oxígeno y los nutrientes necesarios. Sin embargo, es a la vez una ventana abierta para el ingreso de factores patogénicos o *noxas* que pueden alterar el equilibrio existente. La región más próxima al hueso es la región condrogénica, responsable de la producción de las células cartilagíneas de recambio normal.

En el cartílago hialino se identifican tres regiones (Mitrovic et al., 1983; Quintero et al., 1984): una región profunda o condrógena donde se originan los condrocitos, una región intermedia, que es la zona trófica del cartílago, responsable sobre todo del equilibrio que debe existir entre la sustancia fundamental y el condrocito; y una región superficial, caracterizada por la presencia de células condrocíticas aplanadas, que han perdido su trofismo y se alejan de las regiones profundas al haber cumplido su ciclo vital y que probablemente son descamadas y desensambladas en el líquido sinovial.

El líquido sinovial debe ser visto, dentro de esta concepción del cartílago, como un líquido que además de cumplir funciones lubricantes y amortiguantes del aparato articular, contribuye a la "limpieza" del propio cartílago hialino, porque en el cartílago no existe sistema linfático alguno que pueda encargarse de la "limpieza" de este tejido como tampoco posee inervación. Estas carencias contribuyen a la debilidad del cartílago hialino.

Comprendida la particular organización celular que tiene el tejido cartilaginoso hialino, podemos entender cómo entre los factores etiopatogénicos, están todas aquellas alteraciones del hueso subcondral, que conducen a generar hipoxia o hiponutrición al propio cartílago. Entre estos agentes tienen fundamental importancia los factores mecánicos que producen lesiones del hueso subcondral y las afecciones de tipo vascular de esa región subcondral. A pesar de que algunos consideran la edad como un factor etiopatogénico, debe entenderse que a medida que se avanza en edad se produce, además, la acumulación de varios de los factores que generan hipoxia o restricción de los nutrientes para el tejido cartilaginoso. Por lo tanto, la edad por sí sola no es un factor etiogénico, sino que es la suma de varios subfactores etiopatogénicos. Entre estos juegan un papel importante los vasos sanguíneos esclerosados, producto de la degeneración que acarrea el envejecimiento

general de los tejidos. Todo lo anterior finalmente genera una disminución del ingreso de oxígeno, nutrientes, sales y agua al cartílago, alterándose en consecuencia el metabolismo del condrocito y rompiéndose el equilibrio y la armonía que deben existir entre el condrocito y su medio ambiente.

Al romperse ese equilibrio, el cartílago que continúa soportando cargas, produce menor cantidad de los elementos propios de la sustancia fundamental y el proceso de recambio normal se ve disminuído. Todos estos factores hacen que el cartílago comience a afectarse en sus zonas más frágiles, como la porción superficial, debido a que es la más alejada de la barrera nutritiva y de oxigenación. Al afectarse las regiones más superficiales se producen las primeras escaras de la superficie y luego las laceraciones, que algunos han llamado fibrilaciones (Mitrovic, 1989) hasta que se produce el agrietamiento del cartílago.

Se citan numerosos factores que pueden producir la alteración de la interfase del cartílago. A nuestro juicio, en primer lugar está la alteración del hueso subcondral a causa de la edad, por traumatismo o por causas profesionales.

Entre los factores que pueden alterar de manera directa al cartílago y al condrocito sin alteración del hueso subcondral, se citan algunas anormalidades inmunológicas que se introducirían a través de la interfase osteo-cartilaginosa, compuestos inmunológicos de consecuencias tóxicas directas o un efecto lesionante sobre el condrocito (Dingle, 1991).

También se han descrito (Mitrovic et al., 1984) los denominados peróxidos de lípidos, compuestos conocidos por su alta toxicidad en la mayoría de los tejidos, que pasan la barrera de la interfase osteo-cartilaginosa y pueden ocasionar alteraciones al condrocito de manera directa.

El equilibrio armónico entre el condrocito y la sustancia fundamental va a depender de los factores antes mencionados, y también de otros

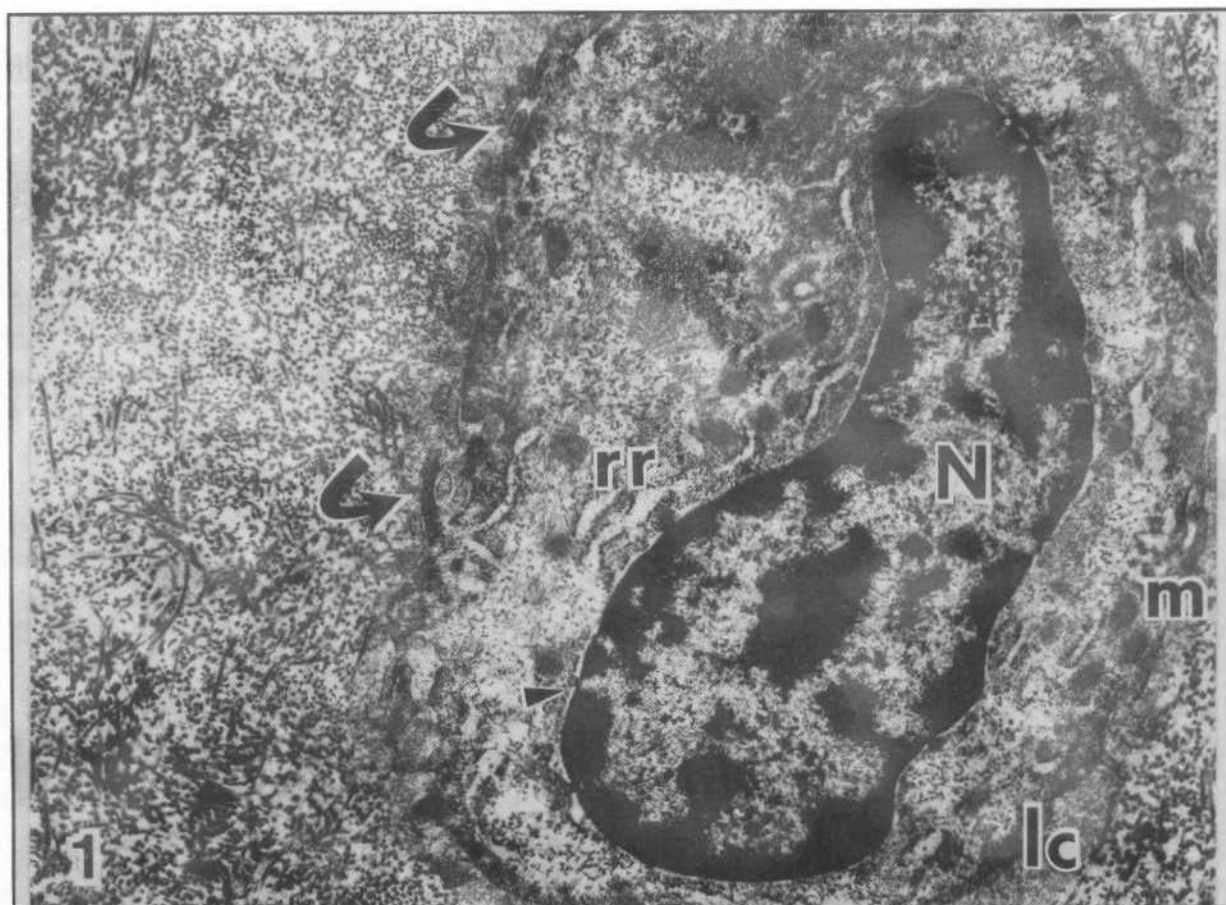


Figura 1. Esta foto al microscopio electrónico muestra un condrocito con características normales. El núcleo (N) es voluminoso, con cromatina uniformemente distribuida. La cromatina periférica muestra interrupciones en los sitios donde se localizan los poros nucleares (flechas cortas). En el citoplasma hay abundante retículo endocitoplásmico rugoso (rr) y escasas mitocondrias (m). Las flechas curvas indican las numerosas microvellosidades, que dan un aspecto irregular al contorno celular lc, lagunas condroclíticas. 27.000 X.

factores como algunas enzimas (proteasas y prostaglandinas) a las cuales se ha señalado un efecto condrotóxico. Debemos mencionar que los cristales de hidroxapatita, componente fundamental del hueso, pueden eventualmente ser condrotóxicos. Ahora bien, para que se produzca la liberación de hidroxapatita tiene que ocurrir una lesión ósea. Y de ahí nuestra insistencia en que en la interfase osteocondilaginosa está el centro de cualquier etiología, ya que cualquier alteración de ésta produce daño al cartílago. En un número considerable de cartílagos estudiados por nosotros, correspondientes a pacientes con osteoartrosis, encontramos cristales no sólo de hidroxapatita sino también cristales de ácido úrico.

Independientemente del agente etiológico, el proceso histopatológico siempre conduce a una fase inicial que es la alteración del condrocito (Figs. 2 y 3), una segunda fase, manifiesta por el empobrecimiento celular (Mitrovic et al., 1983) en particular, y de desarreglos en la citoarquitectura del cartílago hialino en general y cuya consecuencia es la tercera fase, la de alteración de la superficie del cartílago. La agregación o clonaje de los condrocitos produce deficiencia en la calidad del material intercelular descrita por Mitrovic et al., (1983) y Quintero et al., (1984) está asociado al agrietamiento en profundidad del cartílago hialino. Transcurrido todo este proceso, obviamente hay alteraciones de la calidad y el

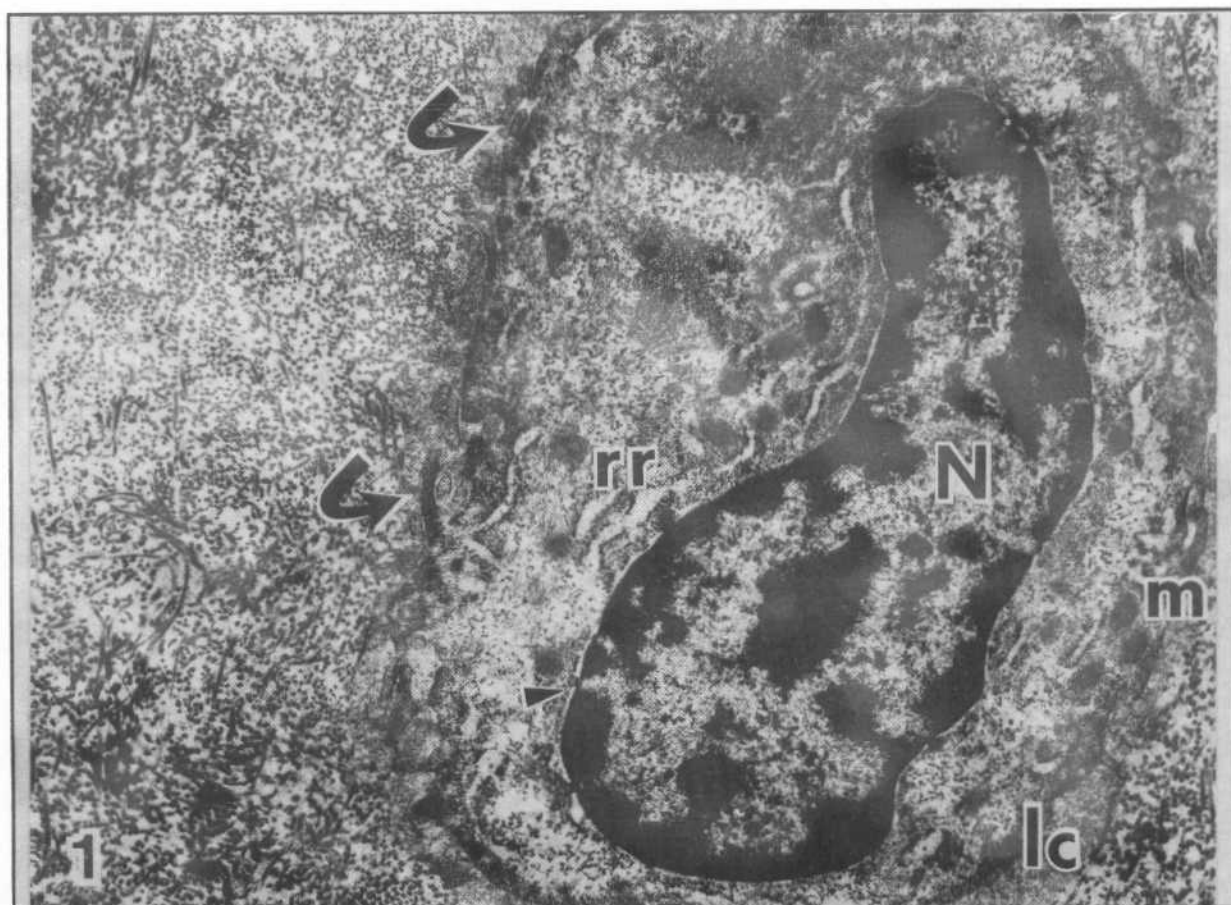


Figura 1. Esta foto al microscopio electrónico muestra un condrocito con características normales. El núcleo (N) es voluminoso, con cromatina uniformemente distribuida. La cromatina periférica muestra interrupciones en los sitios donde se localizan los poros nucleares (flechas cortas). En el citoplasma hay abundante retículo endocitoplásmico rugoso (rr) y escasas mitocondrias (m). Las flechas curvas indican las numerosas microvellosidades, que dan un aspecto irregular al contorno celular lc, lagunas condroclíticas. 27.000 X.

factores como algunas enzimas (proteasas y prostaglandinas) a las cuales se ha señalado un efecto condrotóxico. Debemos mencionar que los cristales de hidroxapatita, componente fundamental del hueso, pueden eventualmente ser condrotóxicos. Ahora bien, para que se produzca la liberación de hidroxapatita tiene que ocurrir una lesión ósea. Y de ahí nuestra insistencia en que en la interfase osteocondilaginosa está el centro de cualquier etiología, ya que cualquier alteración de ésta produce daño al cartílago. En un número considerable de cartílagos estudiados por nosotros, correspondientes a pacientes con osteoartrosis, encontramos cristales no sólo de hidroxapatita sino también cristales de ácido úrico.

Independientemente del agente etiológico, el proceso histopatológico siempre conduce a una fase inicial que es la alteración del condrocito (Figs. 2 y 3), una segunda fase, manifiesta por el empobrecimiento celular (Mitrovic et al., 1983) en particular, y de desarreglos en la citoarquitectura del cartílago hialino en general y cuya consecuencia es la tercera fase, la de alteración de la superficie del cartílago. La agregación o clonaje de los condrocitos produce deficiencia en la calidad del material intercelular descrita por Mitrovic et al., (1983) y Quintero et al., (1984) está asociado al agrietamiento en profundidad del cartílago hialino. Transcurrido todo este proceso, obviamente hay alteraciones de la calidad y el

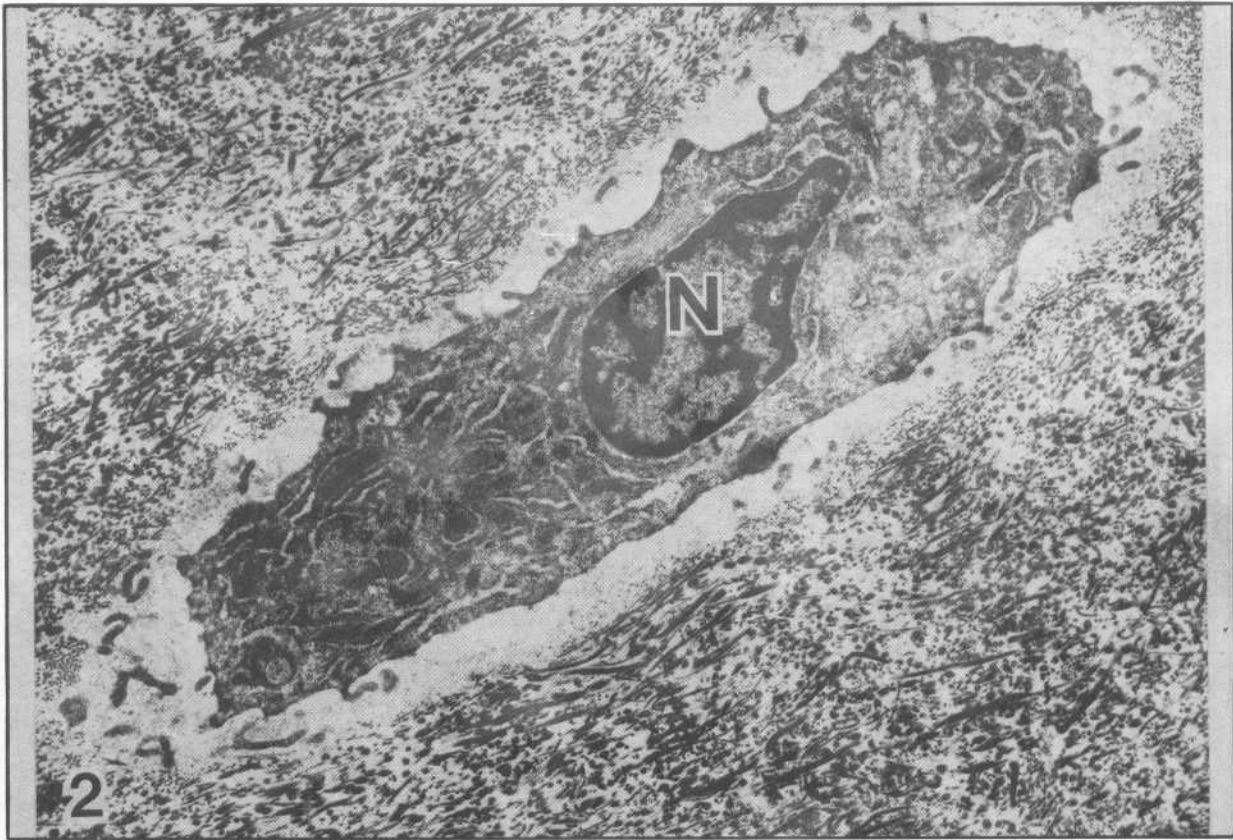


Figura 2. *Condrocito de cartílago artrósico, que muestra claramente el alargamiento y la pérdida del trofismo celular. La laguna condrocítica se observa edematizada con pérdida de su material propio y con numerosos fragmentos de microvellosidades en su interior. N, núcleo. 13.500 X.*

contenido del líquido sinovial, con efectos negativos sobre el propio cartílago hialino, hasta que, en las etapas finales, aparece el proceso de fibrosis sustitutiva.

Se ha señalado en repetidas oportunidades la importancia que pudiera tener el líquido sinovial y las mismas membranas sinoviales en la generación de la artrosis. A nuestro juicio y como en condiciones normales el líquido sinovial está en contacto con las superficies menos tróficas del cartílago hialino, sólo infecciones de la cavidad articular o afecciones por alteración en la producción y contenido del líquido sinovial, podrían afectar al cartílago hialino. No vemos por ello, la importancia que pudiera tener el líquido sinovial o las membranas sinoviales en la alteración del cartílago hialino, en la artrosis y creemos que el líquido sinovial se altera una vez que se ha alterado el cartílago hialino.

Podemos concluir que, independientemente de los factores etiopatogénicos, debe haber cambios de la interfase hueso-cartílago para que se produzcan daños en este tejido altamente diferenciado, con escasa capacidad de defensa y que debe mantener un equilibrio muy riguroso y preciso entre lo que produce y su medio ambiente. Ese equilibrio debe ser perfecto, si por alguna razón se altera la interfase hueso-cartílago, el equilibrio se rompe y trae como consecuencia todas las modificaciones descritas. La ruptura del equilibrio no sólo afecta al aparato productor de colágeno, glicoproteínas y proteoglicanos (Doege et al., 1987; Lucino et al., 1990; Hamerman, 1989) sino que también afecta la producción de las enzimas reguladoras. Además, al estar alterado este equilibrio, se afecta la producción de las enzimas que mantienen el balance entre la producción y la degradación de los elementos del medio ambiente.

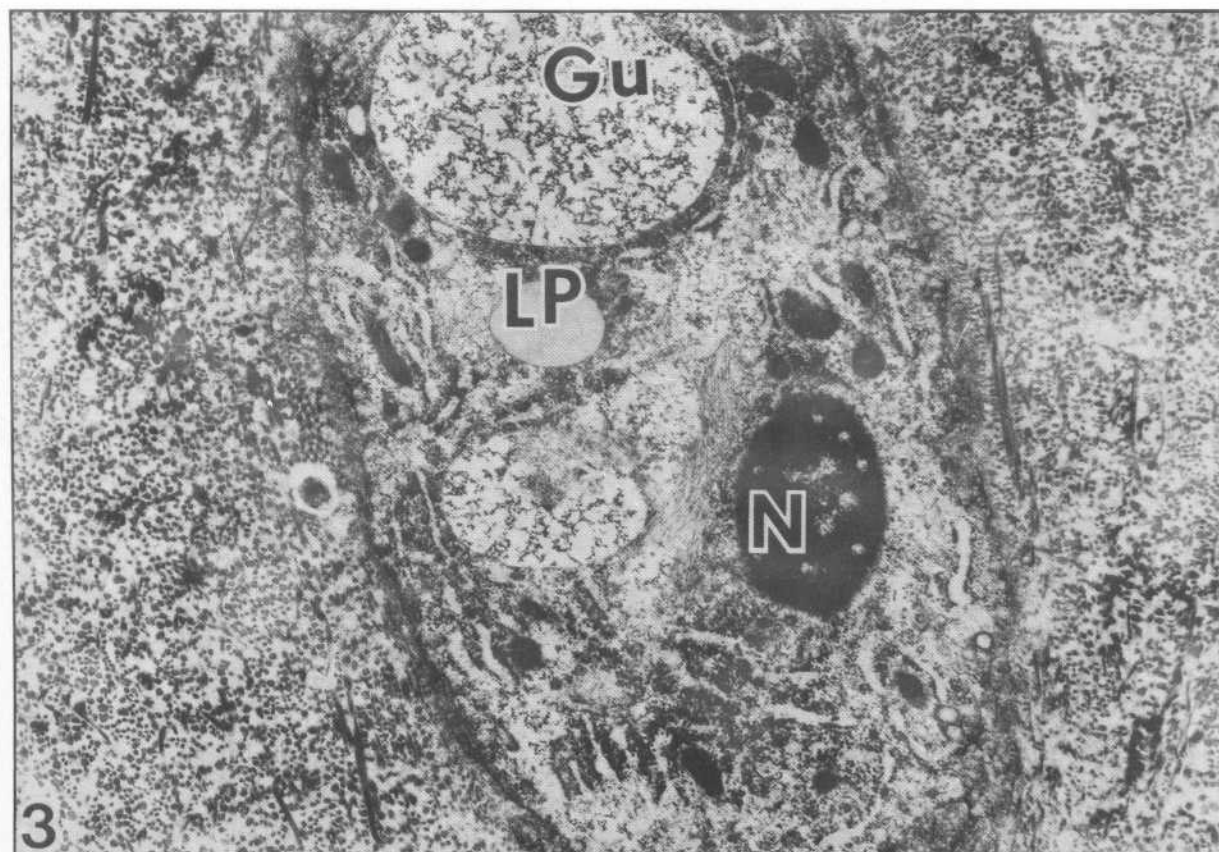


Figura 3. Condrocito de cartílago artrósico, en el cual se observan grandes vacuolas conteniendo material granuloso fino (Gu) y liposomas (LP). N, núcleo. 21.000 X.

Agradecimiento

Al Personal del Centro de Microscopía Electrónica de la Universidad de Los Andes por su colaboración en la realización de este trabajo.

Referencias

- BRANDT K.D. 1988. *Osteoarthritis*. Clin. Geriatr. Med. 4: 279-93.
- DINGLE JT. 1991. *Cartilage Maintenance in Osteoarthritis: Interaction of cytogione, NSAID and prostaglandins in articular cartilage damage and repair*. Journal of Rheumatology (Suplement 28) Volumen 18:
- DOEGE K, SASAKI M, HORIGAN E, HASSEL JR YYAMADA Y. (1987). *Complete primary structure of the rat cartilage proteoglycan core protein deduced from cDNA clones*. The Journal of Biological Chemistry 36: 262-267.
- HAMERMAND. (1989). *The Biology of Osteoarthritis*. The New England Journal of Medicine 320: 1322-1328.
- LUCINOP, YUJR, GERLADN, SMITHJR, BRANDT KD, CAPELLO W. (1990). *Type XI collagen degrading activity in human osteoarthritic cartilage*. Arthritis and Rheumatism, Vol 33:11-15.
- MITROVIC D. (1989). *Vieillissement articulaire et arthrose*. Rev. Praticien 7: 34-39.
- MITROVIC D, QUINTERO M, STANKOVIC A Y RYCKERWAERT A. (1983). *Cell density of adult human femoral condylar cartilage*. Lab. Invest. 49: 309-316.
- MITROVIC DET AL. (1984). *Lipid peroxides in human articular cartilage*. Reumatol. Internat. 5: 33-37.
- QUINTERO M, MITROVIC D, STANKOVIC A, DE SEZES Y, RYCHEWAERT A. (1984). *Aspects cellulaires du vieillissement du cartilage articulaire*. II. Cartilage coudylien surface fissurée prelevé dans les genoux "normaux" et arthrosiques. Revue du Rheumatisme. 51: 445-449.
- QUINTERO M, NOGUERA A, NIETOE, PALACIOS-PRÚEL. (1992). *Ultrastructure of the osteoarthritic hyaline cartilage*. Arthritis and rheumatism. (En prensa)