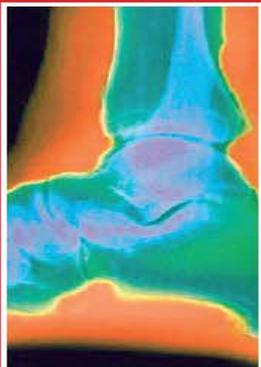




National Action Network Italia
Fidia farmaceutici S.p.A.
Corporate Sponsor



Corso teorico – pratico

ARTROSI: TERAPIA CONSERVATIVA E CHIRURGIA

Firenze
27 settembre 2008

Fisiokinetic
Centro Medico Riabilitativo
Istituto di Medicina dello Sport



Helping people stay healthy



area osteoarticolare
soluzioni
che muovono la vita

Eziopatogenesi dell'artrosi

Maurizio Benucci

UOS Reumatologia

Nuovo Ospedale S. Giovanni di Dio
ASL 10 Firenze



L'osteoartrite (OA) può essere definita come una patologia della cartilagine articolare ad eziologia multifattoriale, caratterizzata da fenomeni degenerativi cartilaginei, non conseguenti all'invecchiamento, da fenomeni infiammatori a carico della membrana sinoviale e da fenomeni essenzialmente reattivi a carico dei margini dell'articolazione dell'osso subcondrale.

Epidemiologia dell'OA

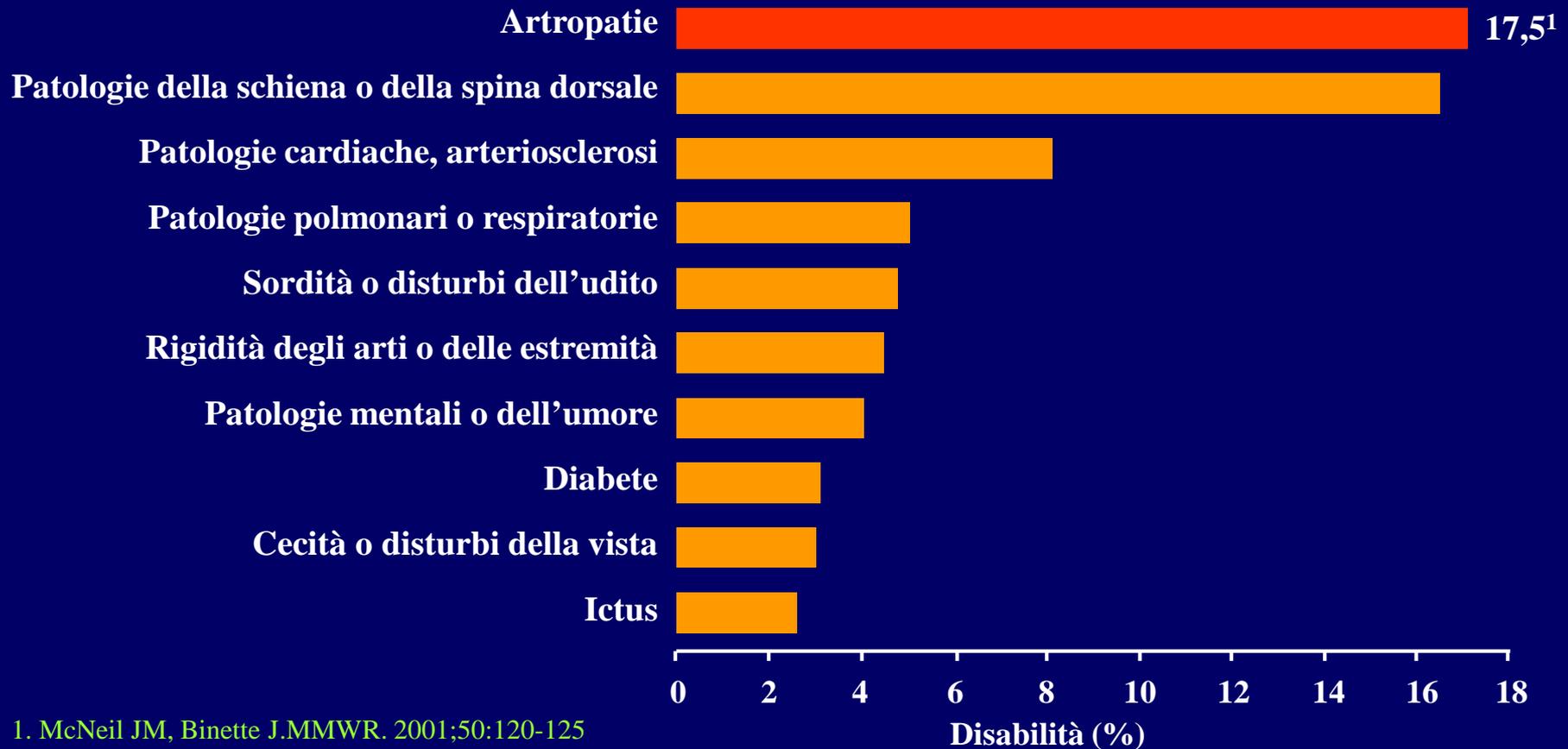
- Le patologie muscolo-scheletriche sono le principali cause di dolore severo e di disabilità fisica a lungo termine¹
- Circa 1 europeo su 4 soffre di una forma di artropatia/reumatismo; 1 su 5 è in terapia a lungo termine^{1,2}
- L'OA è la più comune patologia articolare ed è responsabile, negli anziani, di un numero di casi di disabilità superiore a quello causato da qualunque altra condizione¹
- Nei paesi industrializzati, circa 1 soggetto su 10 con più di 60 anni manifesta problemi clinici significativi attribuiti ad OA¹

1. European Bone and Joint Health Strategies Project. European Action Toward Better Musculoskeletal Health, 2005.

2. European Opinion Research Group. EEIG. Health, food and alcohol and safety. Special Eurobarometer 186, 2003.s

Le artropatie sono la prima causa di disabilità (USA)^{1,2}

- Circa 39 milioni di visite mediche/anno²
- > 500.000 ospedalizzazioni/anno²



1. McNeil JM, Binette J. MMWR. 2001;50:120-125

2. CDC. National Arthritis Action Plan. A Public Health Strategy. 1999.

Impatto delle artropatie

- Impatto significativo sulla QoL del paziente¹
- Molti pazienti sono incapaci di svolgere le loro attività quotidiane
- Il 57-81% dei pazienti accusa dolore costante che ne limita la vita di tutti i giorni^{1,2}
- Il 38-52% dei pazienti con OA afferma di non riuscire a fare ciò che vorrebbe nelle attività di tutti i giorni¹

1. Woolf AD et al. Ann Rheum Dis. 2004; 63:342-347

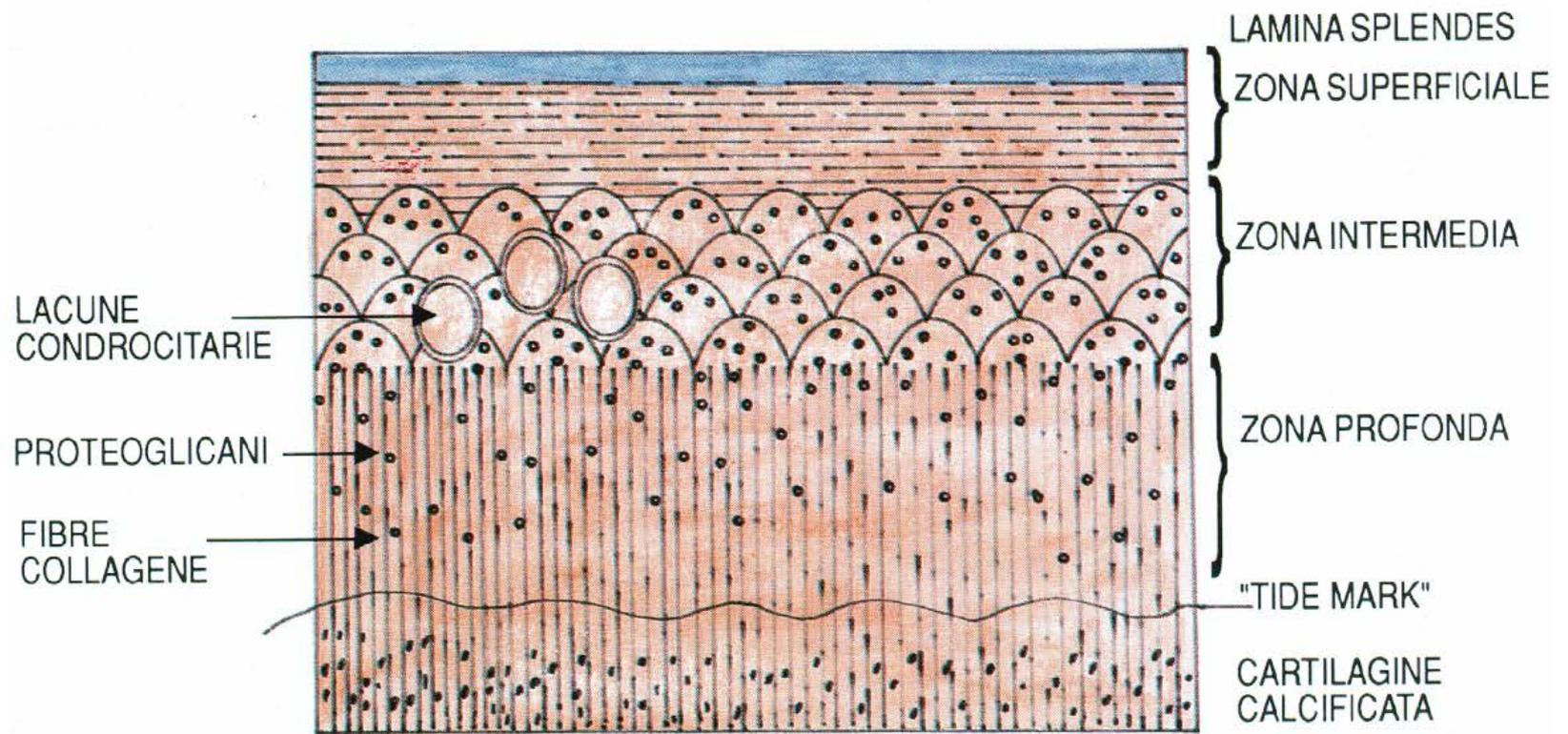
2. Arthritis Care. OA Nation. Report of the TNS Arthritis Care Survey. 2003

Artrosi: epidemiologia

- E' la patologia articolare più diffusa al mondo (10% della popolazione mondiale)
- Colpisce soprattutto gli over 65
- Aumenta con l'età: l'80% dei pazienti hanno una età superiore ai 75 anni
- Rappresenta la causa principale di invalidità cronica nei paesi civilizzati
- Nel 20-80% dei casi presenta una evoluzione cronica

DISTRIBUZIONE DELLE MALATTIE REUMATICHE IN ITALIA

Artrosi	72.6 %	4.000.000
Reum.extr-articol.	12.7%	700.000
Artrite reumatoide	7.5%	410.000
Spondilite anchil.	2.7%	151.000
Gotta	2.0%	112.000
Connettiviti	0.6%	33.600
Reum.art.acuto	0.01%	500
altre	1.8%	100.000
Totale	100 %	5.507.100



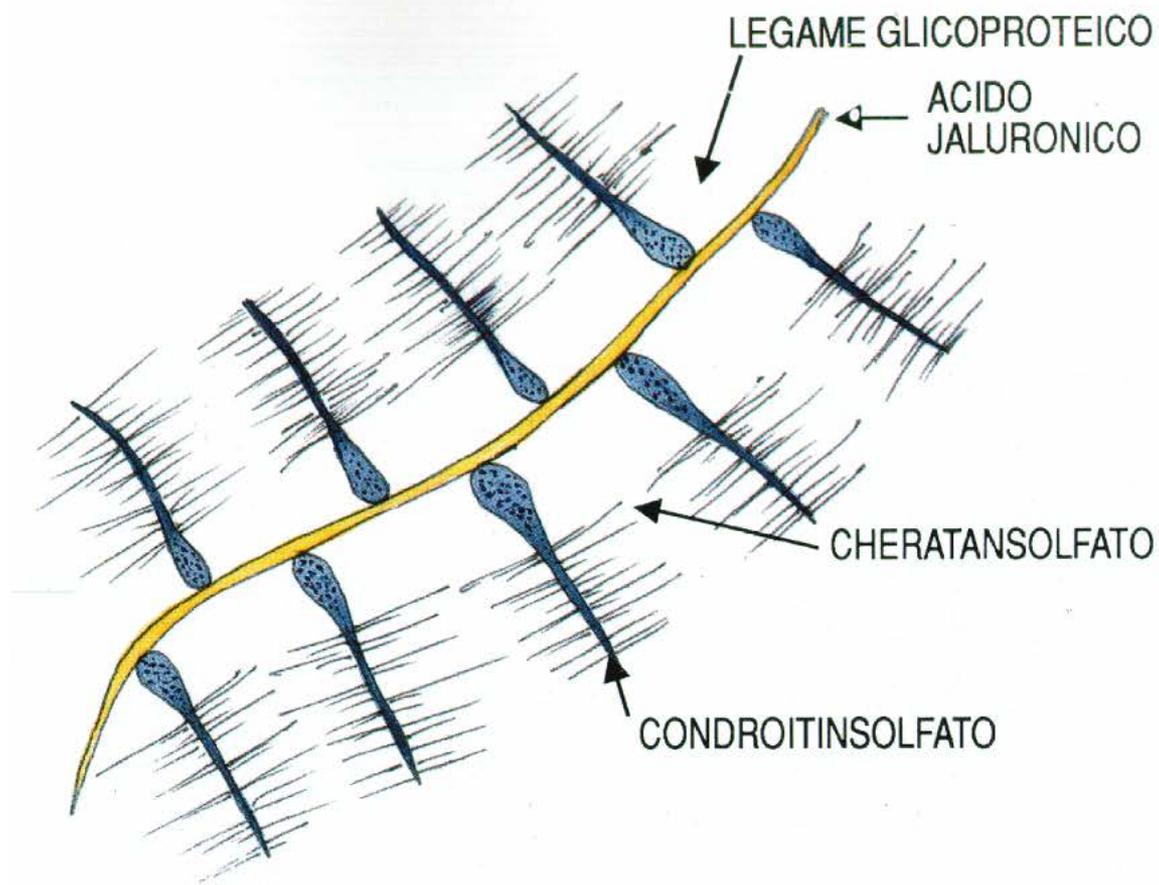
I PROTEOGLICANI

I costituenti elementari della sostanza fondamentale della cartilagine articolare sono rappresentati principalmente da composti polisaccaridici, un tempo chiamati mucopolisaccaridi, oggi denominati glicosaminoglicani. Questi ultimi nella cartilagine articolare si ritrovano sotto due forme: il condroitinsolfato ed il cheratansolfato.

Il primo è un polimero di unità disaccaridiche, ciascuna costituita da un acido glicuronico N-acetilgalattosamina. Il secondo è ugualmente un polimero disaccaridico, formato da galattosio e N-acetilglucosamina.

Le catene di questi glicosaminoglicani si legano poi ad una catena proteica, la core protein, per formare una molecola di proteoglicano (PG).

Questi ultimi si trovano disposti in aggregati formati con l'acido ialuronico (aggregati).

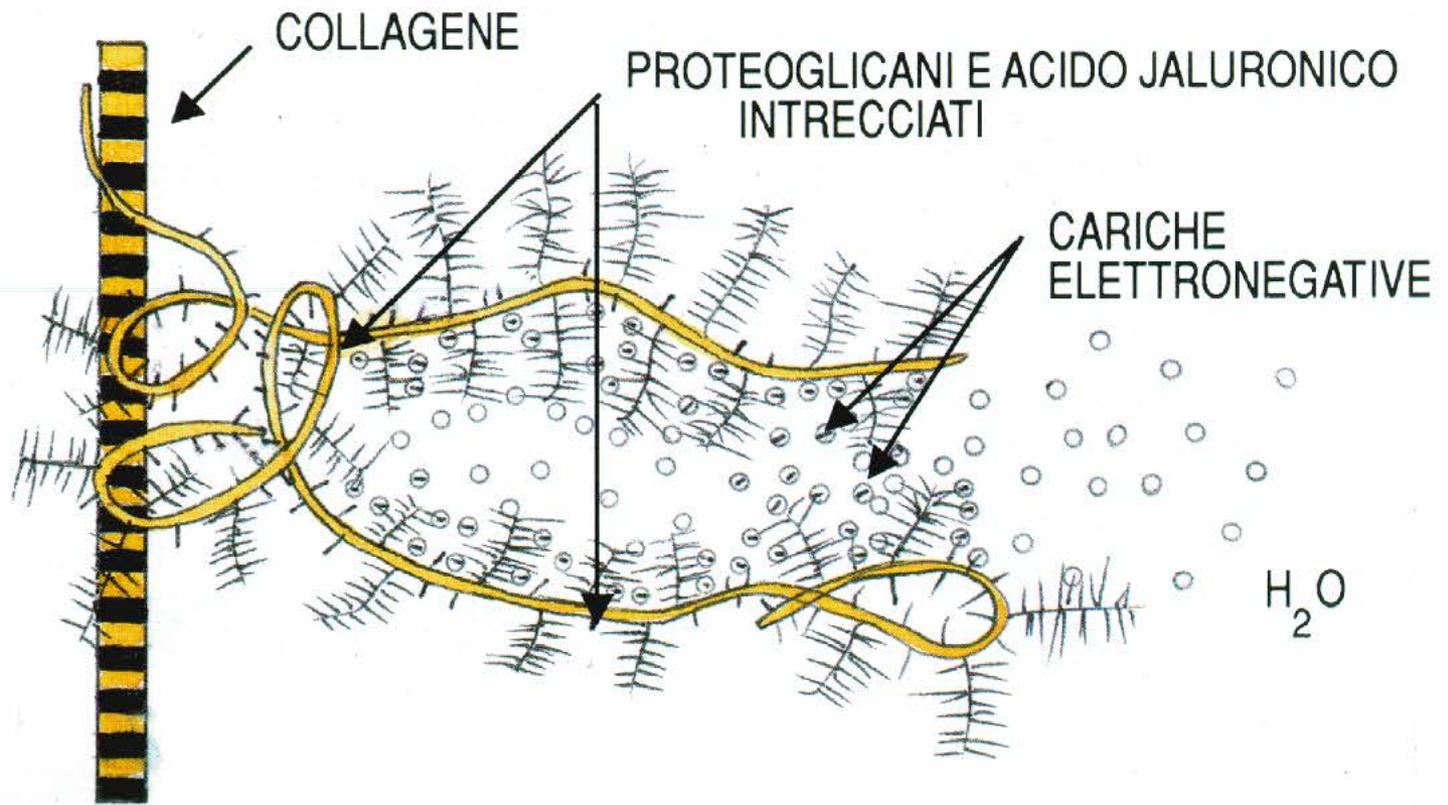


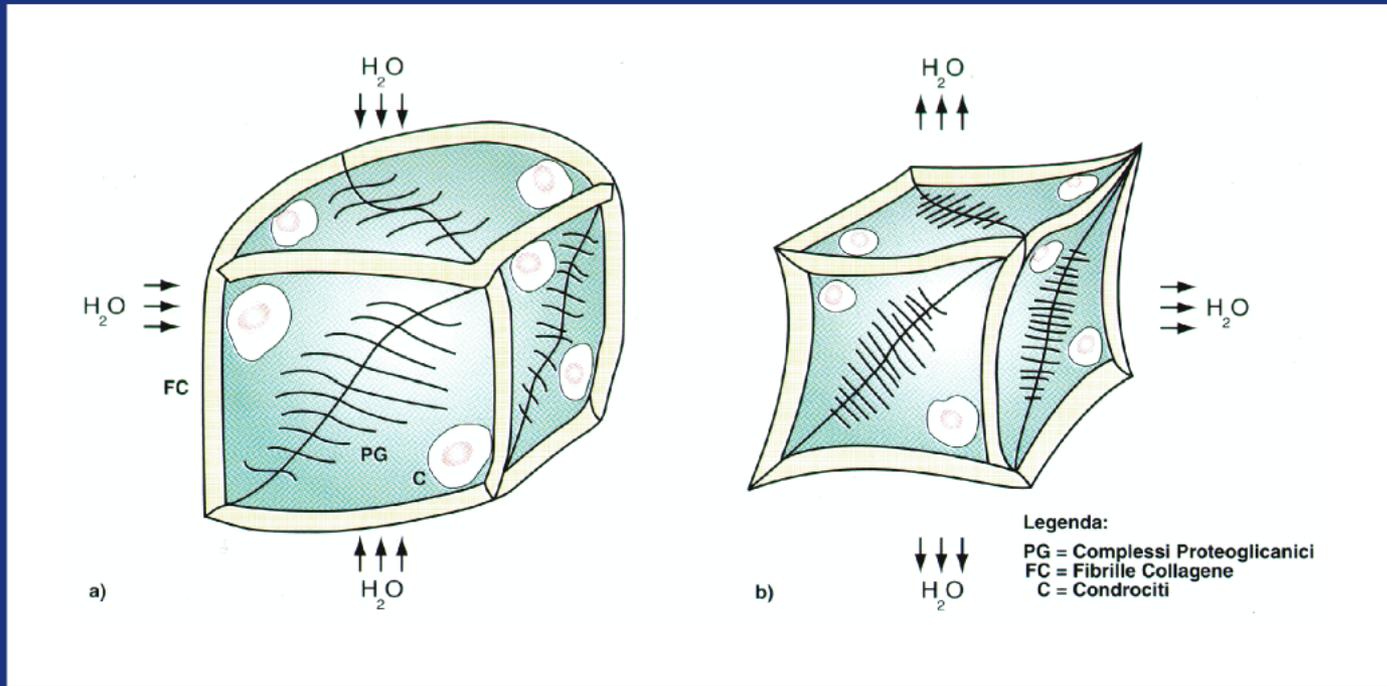
LEGAME GLICOPROTEICO

ACIDO JALURONICO

CHERATANSOLFATO

CONDROITINSOLFATO

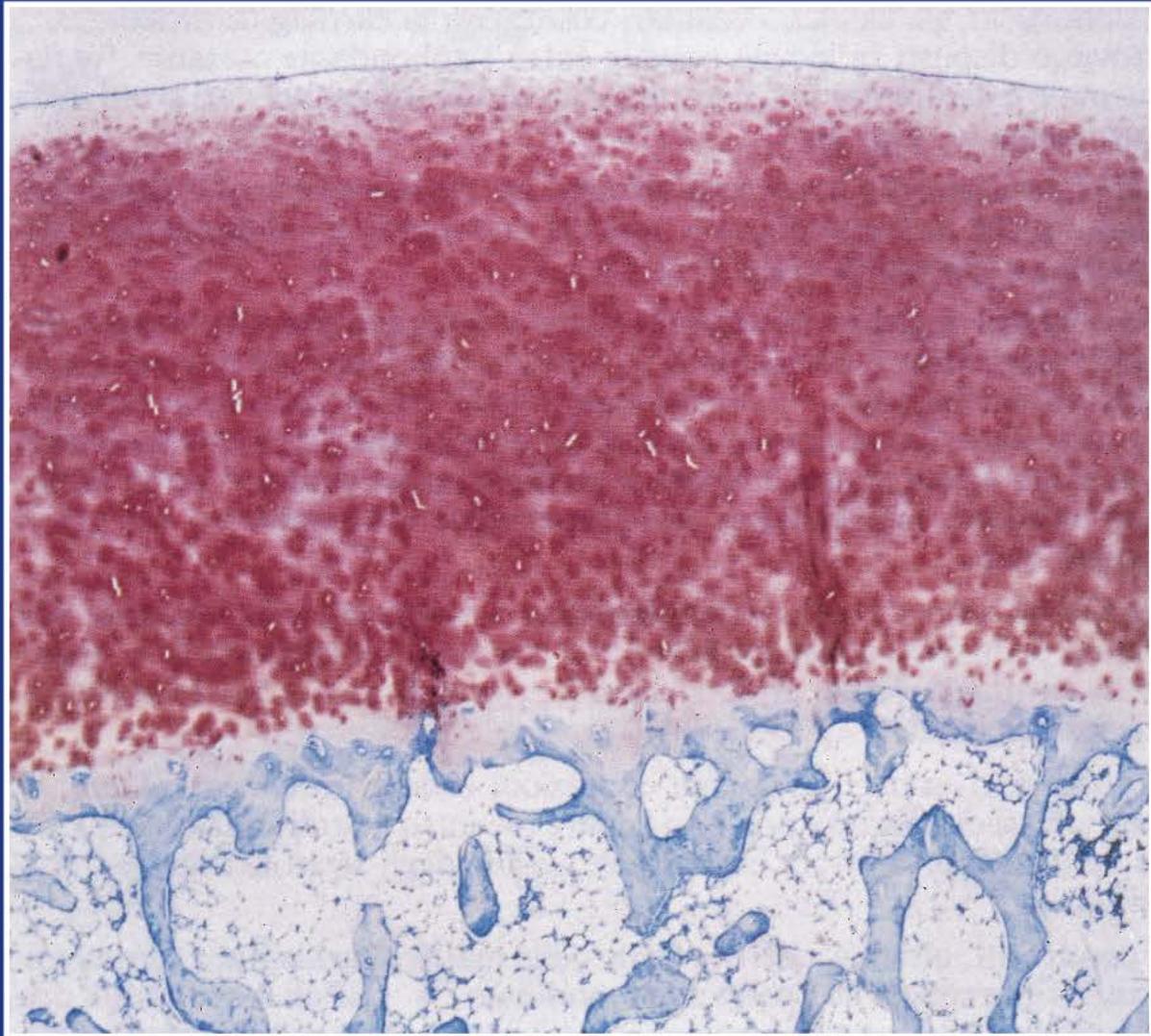




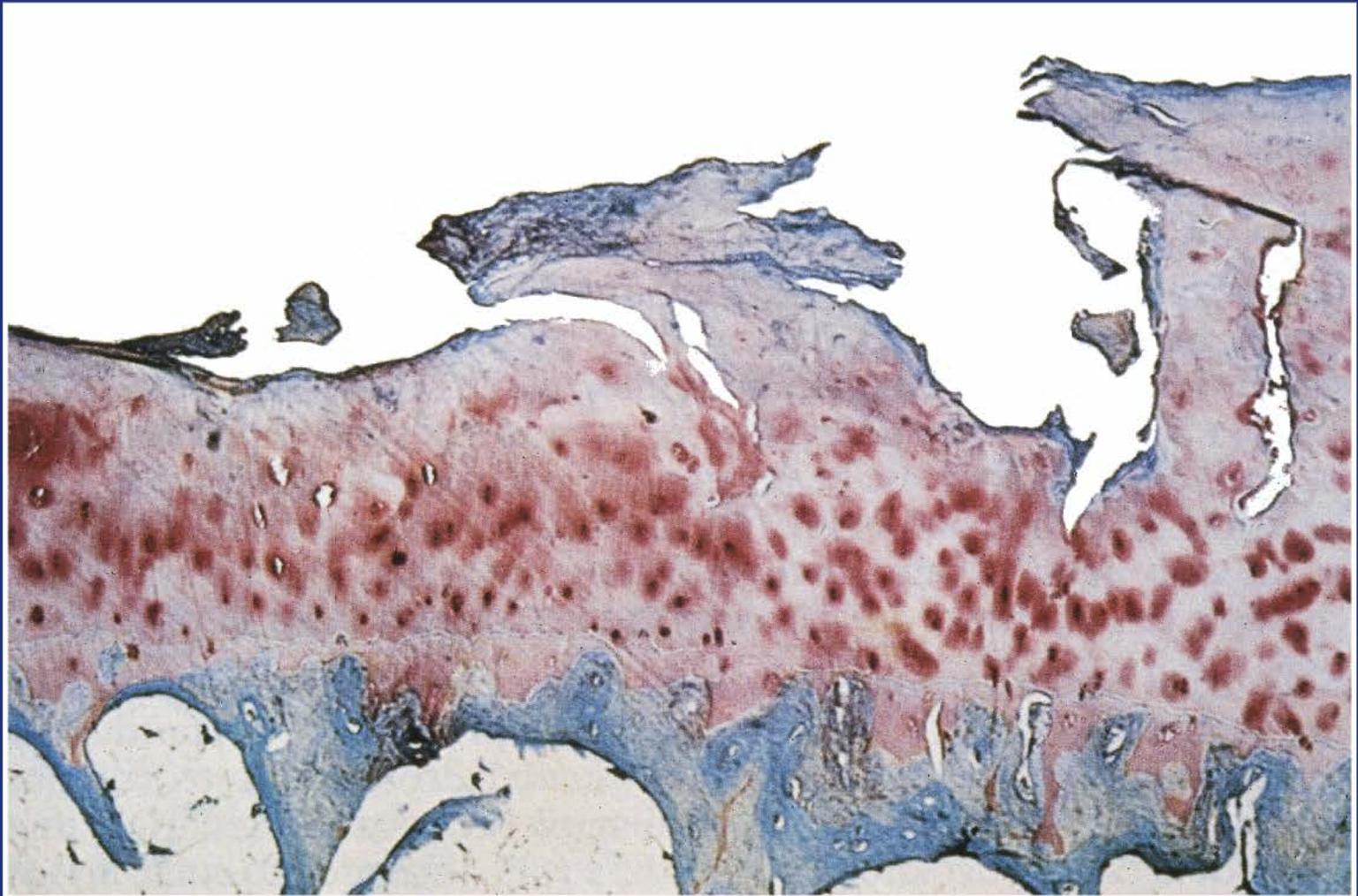
Schema del comportamento di un'unità costitutiva della cartilagine articolare a riposo (in scarico), oppure sottoposta a carico, b).

Componenti	Cartilagine artrosica	Cartilagine senile
• <i>Acqua</i>	Aumentata	Ridotta
• <i>Collagene</i>		
- Resistenza alla tensione	Ridotta	Ridotta
- Cross-links	Ridotti	Aumentati
• <i>Proteoglicani</i>		
- Estraibilità	Aumentata	Ridotta
- Peso molecolare	Invariato	Ridotto
- Acido ialuronico	Ridotto	Aumentato
- Proteine	Ridotte	Aumentate
- Cheratansolfato	Ridotto	Aumentato
• <i>Rapporto condroitin-6-solfato/4 solfato</i>	Ridotto	Aumentato

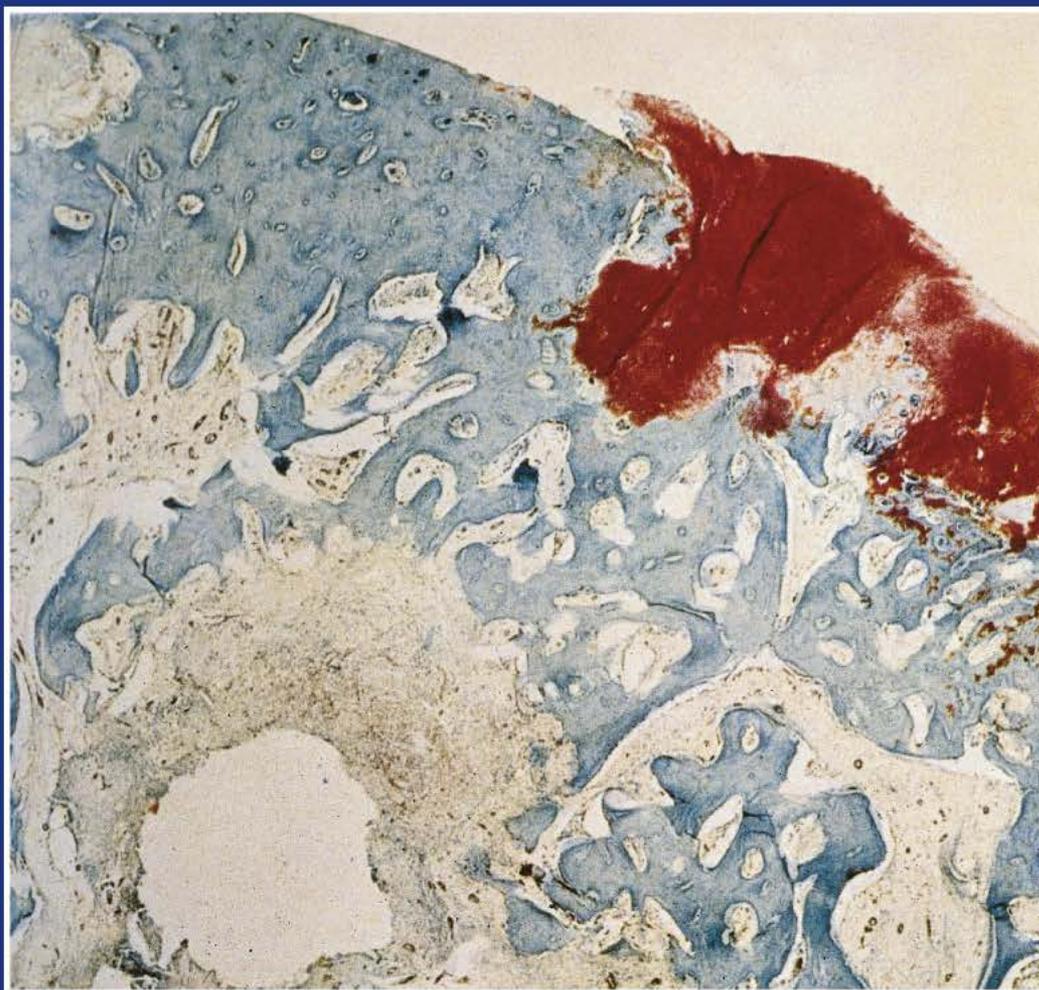
Principali differenze tra cartilagine



Sezione istologica di cartilagine normale



Erosioni che si approfondano agli strati cartilaginei medi e marcata deplezione dei proteoglicani, che permangono solo a livello pericellulare (safranina 0 x 20).



Osteocondensazione. Area osteocondensata priva di cartilagine articolare accanto ad un'area ancora rivestita da strati cartilaginei. Nel tessuto osseo sottostante si osserva una cavità geodica (safranina 0 x 13).

Fattori potenzialmente responsabili dell'instaurazione e/o aggravamento del danno artrosico.

Fattori sistemici

- Senescenza
- Ereditarietà
- Sesso
- Fattori vascolari
- Obesità
- Fattori endocrini
- Fattori dismetabolici
- Fattori climatici

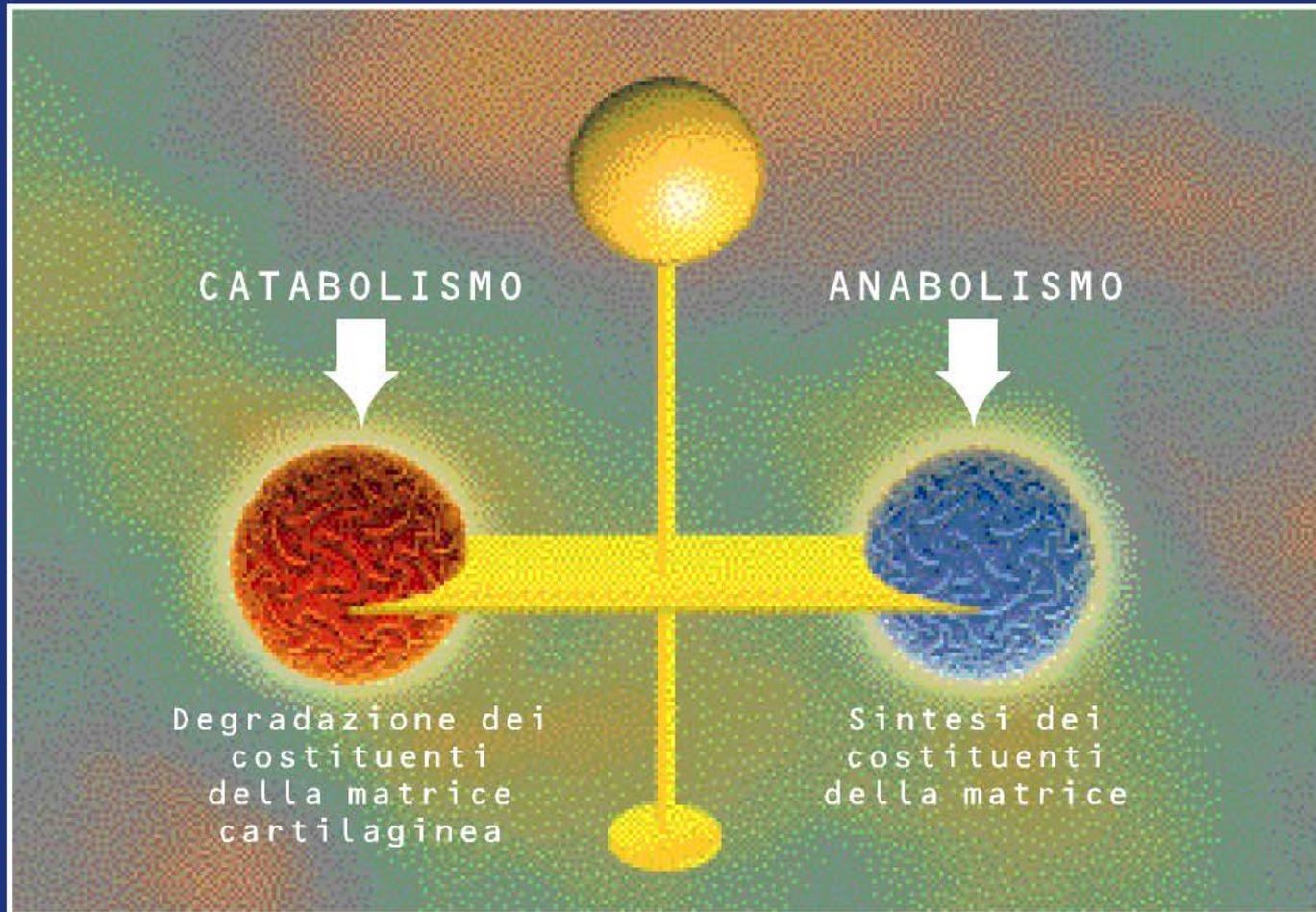
Fattori locali

- Sovraccarico funzionale
- Alterazioni dell'architettura articolare:
 - a) congenite
 - b) acquisite (traumatiche, infettive, distrofiche, vascolari, reumatiche)
- Alterazioni della dinamica articolare

OBESITÀ

Studi clinici hanno valutato la correlazione tra BMI, sovraccarico ponderale ed artrosi:

- **Ginocchia**
- **Rachide lombosacrale**
- **Mani**
- **Anca (?)**
- **Caviglie (?)**



Omeostasi della cartilagine normale: equilibrio metabolico.

- IL-1
- IL-3
- IL-4
- IL-1R (recettore)
- TNF- α
- CSF
(colony stimulating factors: M-CSF o CSF-1, GM-CSF)
- SP (neuropeptide)
- PGE2
- Attivatori del plasminogeno (tissue type PA o t-PA, urokinase type PA o u-PA) e plasmina
- Metalloproteasi (Collagenasi, elastasi, stromalisina o proteoglicanasi)
- Catepsine A e B
- Tripsina
- LPS (bacterial lipopolysaccharide)
- PLA2 (phospholipase-A2)
- Superossidi

Citochine e altre sostanze ad azione stimolante la degradazione cartilaginea (induttori)

- Insulina
- Gamma-interferon
- GH, androgeni
- CT (?), difosfonati (?)
- Somatomedine (IGF-Ie IGF-II)
- TGF- β (tissue GF)
- PDGF (Platelet-derived GF)
- b-FGF (basic fibroblast GF)
- EGF (Epidermal GF)
- IL-1ra (IL-1 receptor antagonist)
- TNF- α BPs (inhibitors o binding proteins)
- TIMP
- α -2-macroglobulina
- α -1-antitripsina
- β -2-macroglobulina
- β -2-antichimotripsina
- PAI-1 (PA inhibitor), PAI-2
- Corticosteroidi, retinoidi (?)
- FANS (?), HA (?), tetraciclina (?)

Sostanze ad azione riparativa e inibitori della degradazione cartilaginea (inibitori).

Alterazioni degenerative precoci della cartilagine

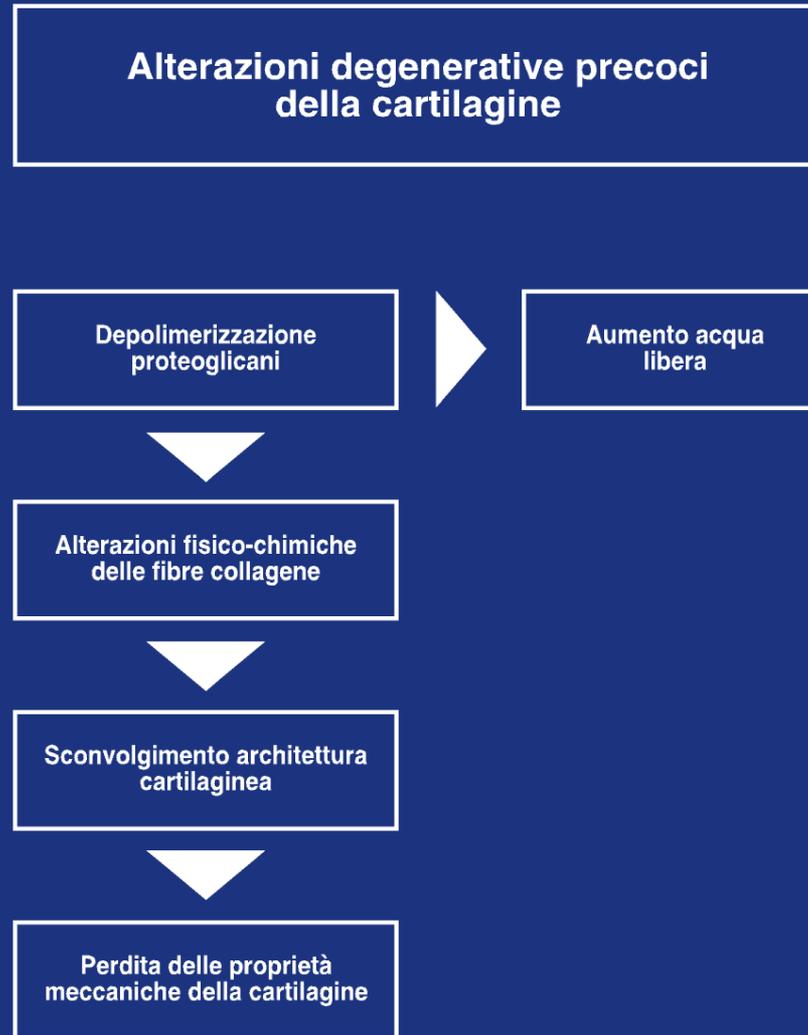
Depolimerizzazione
proteoglicani

Aumento acqua
libera

Alterazioni fisico-chimiche
delle fibre collagene

Sconvolgimento architettura
cartilaginea

Perdita delle proprietà
meccaniche della cartilagine



- **Cartilagine articolare**

- alterazioni di aggregazione e calibro delle FC
 - perdita della metacromasia (GAG)
 - fibrillazione non progressiva
 - fibrillazione progressiva
 - degenerazione asbestoide
 - comparsa di ulcerazioni
 - sostituzione con cartilagine fibrosa
-

- **Osso subcondrale**

- microfratture, rimaneggiamento e sclerosi trabecolare
 - formazione di osteofiti
 - formazione di geodi (cisti ossee)
 - eburnizzazione e deformazione
-

- **Membrana sinoviale**

- iperplasia e ipertrofia
 - fibrosi e atrofia
 - iperemia e infiltrati perivascolari di cellule infiammatorie
 - granulomi da corpi estranei
 - formazione di pseudofollicoli linfatici
-

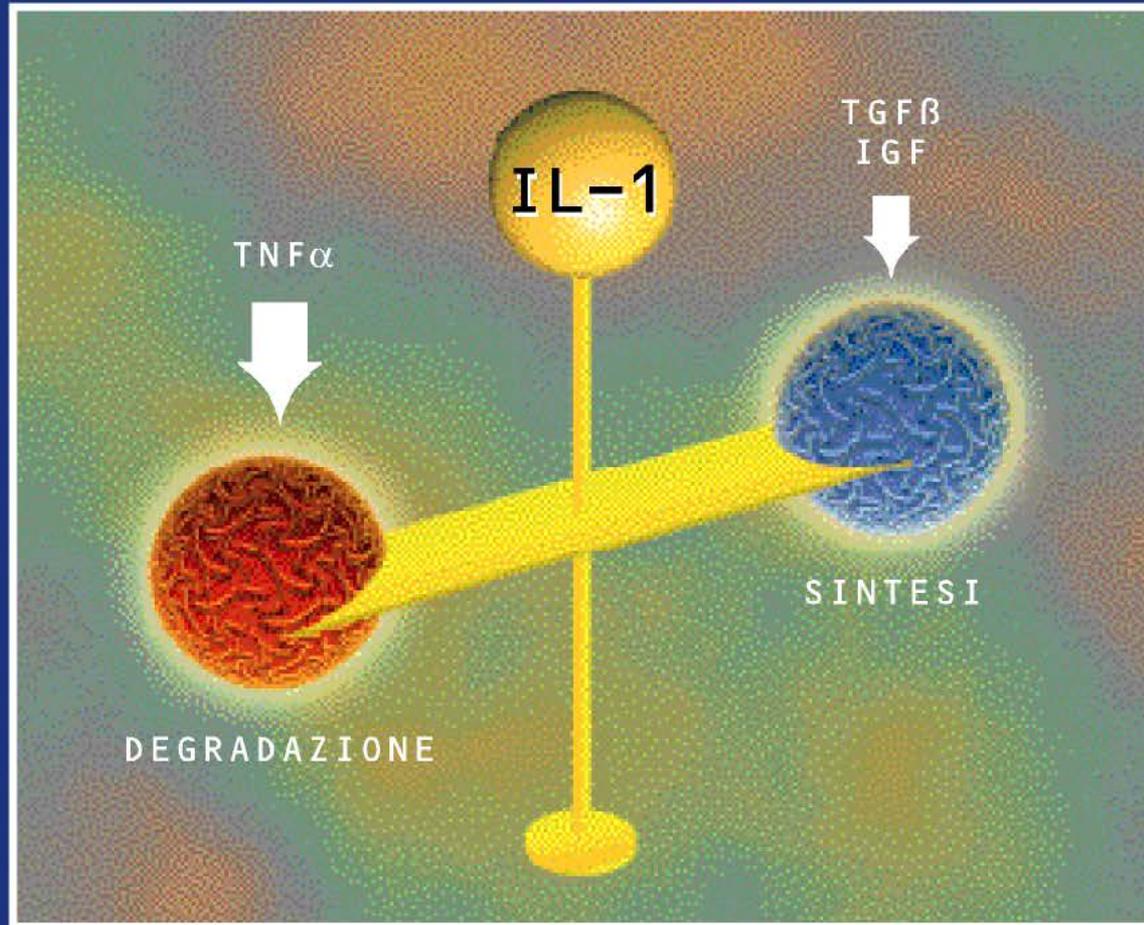
- **Liquido sinoviale**

- variabile aumento della cellularità (con netta prevalenza di mononucleati)
- variabile diminuzione della viscosità
- possibile presenza di (micro)cristalli

Alterazioni patologiche macro e microscopiche in corso d'artrosi.

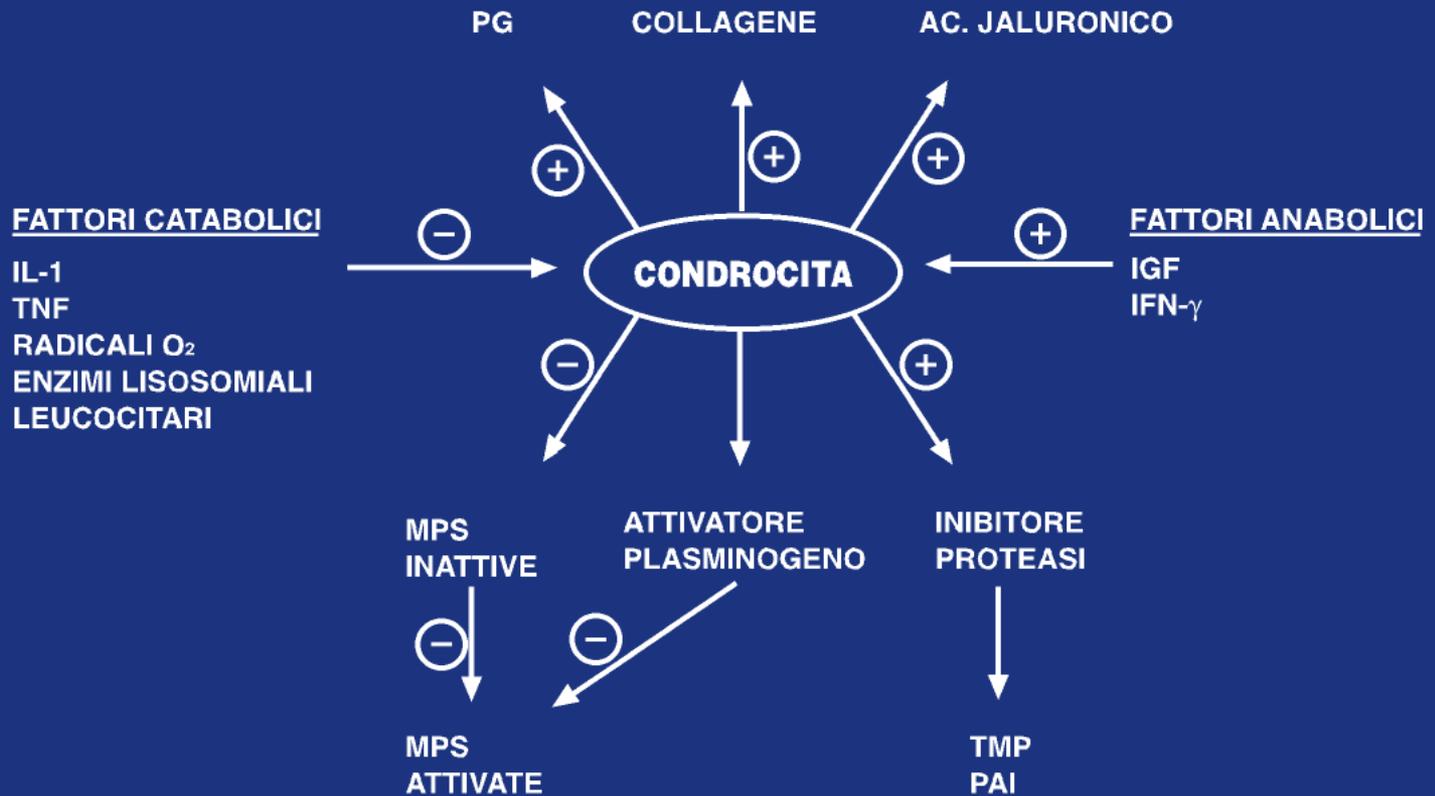


Alterazioni in corso di malattia osteoarticolare



Citochine e fattori di crescita implicati nel metabolismo della cartilagine artrosica.
 L'artrosi è caratterizzata da un aumento degli effetti deleteri dell'interleuchina 1, ma anche da una minore sensibilità ai fattori di crescita. TNF α (tumor necrosis factor α): agisce in sinergia con l'IL-1 con effetti simili, ma a un livello inferiore. TGF β (trasforming growth factor β) e IGF (insulin - like growth factor) stimolano la sintesi dei proteoglicani e del collagene.
 Citochine e fattori di crescita implicati nel metabolismo cartilagineo nell'artrosi.

MECCANISMI DI AZIONE POSSIBILI



membrana
sinoviale

degradazione

IL-1

TNF- α

IL-6

PAI

plasmina

condrocita

+

uPA

proMMP

TIMPs

MMP active

membrana
sinoviale

riparazione

IGF-1

FGF

TGF- β

proteasi

condrocita

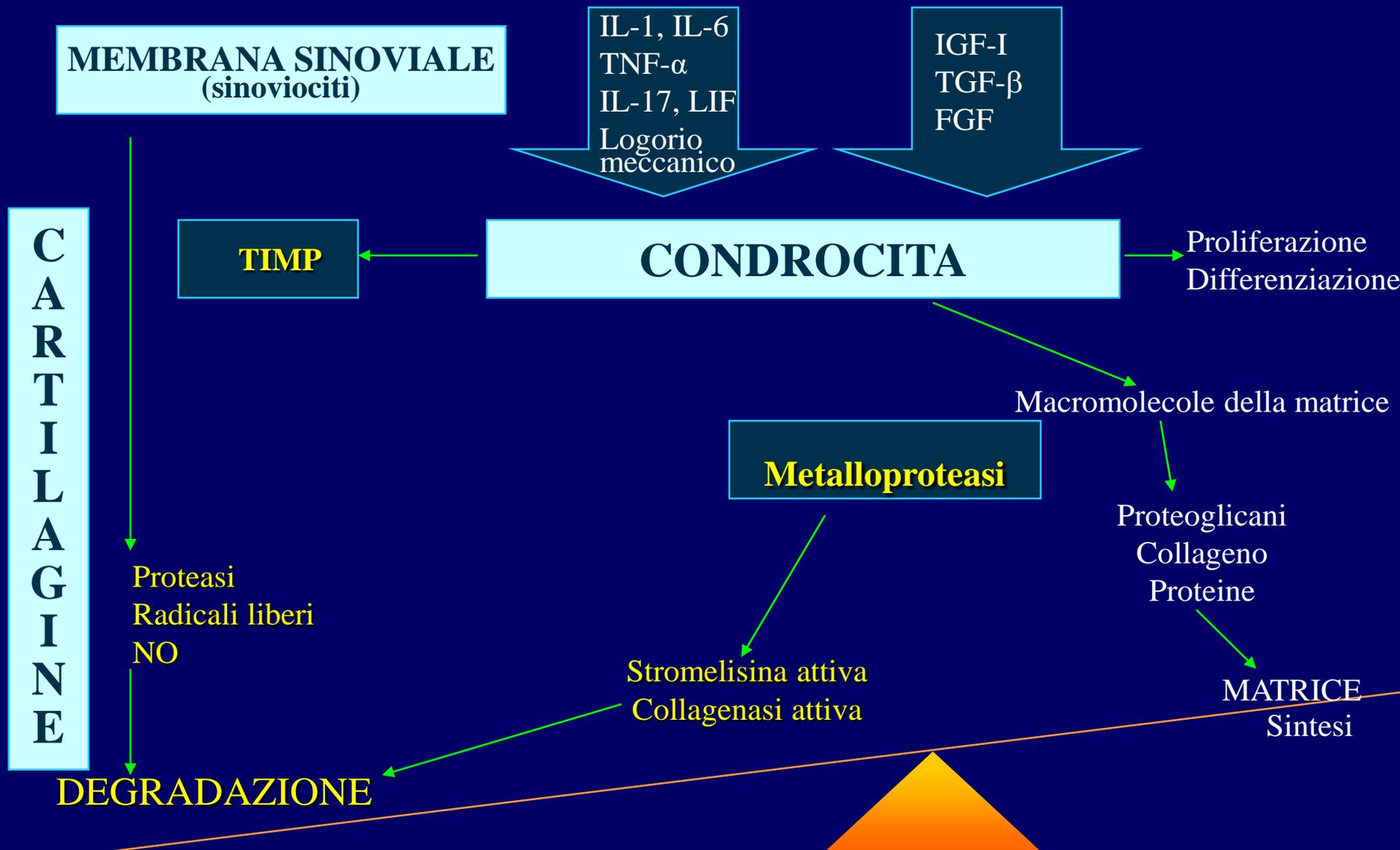
-

+

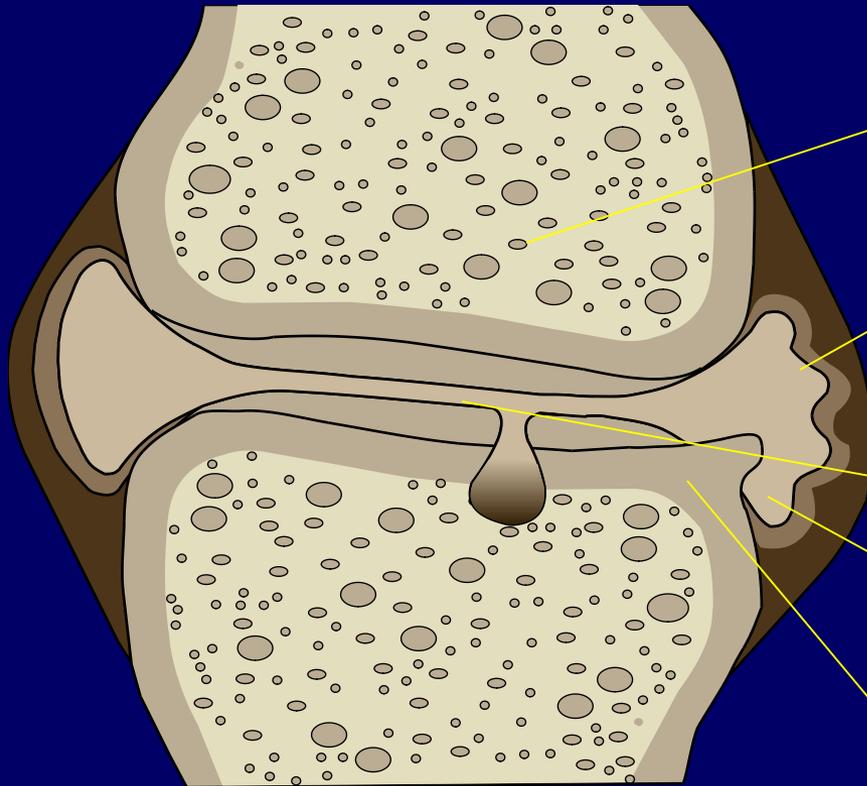
PAI
TIMPs

sintesi PG,
collagene

Mediatori del metabolismo cartilagineo



Caratteristiche morfologiche dell'Artrosi



Rimodellamento e addensamento irregolare dell'osso subcondrale con sclerosi e presenza di cisti

Distensione e fibrosi della capsula articolare

Fibrillazione, assottigliamento e degradazione della cartilagine articolare

Sinovite cronica, modesta e parcellare

Osteofitosi marginale

Classificazione delle Artrosi

- **Artrosi primaria**

- **Artrosi secondarie**

- a incongruenze articolari acquisite (traumi, etc...)

- a dismetabolismi (gota, condrocalcinosi, malattia da HA, ocronosi, emocromatosi)

- a endocrinopatie (malattie della tiroide, dell'ipofisi, diabete)

- a flogosi articolari (artrite reumatoide, artriti batteriche)

- a malattie neurologiche (tabe dorsale, siringomielia)

- a malattie ematologiche (emofilia)

- **Artrosi correlate a malattie congenite**

- **Artrosi endemiche**

- **Iperostosi idiopatica diffusa**

Artrosi: principali articolazioni interessate

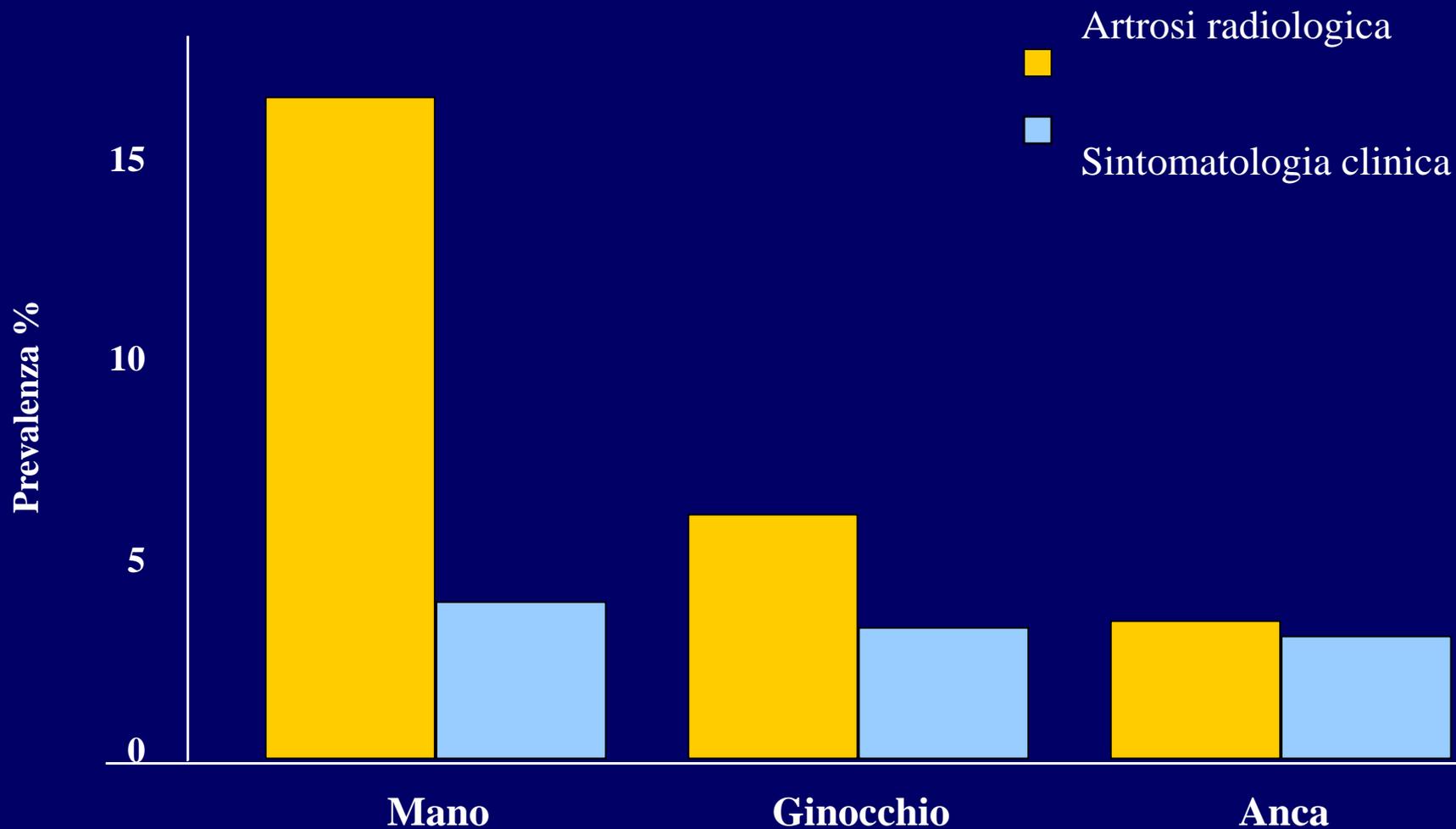
- Anca (coxartrosi)
- Ginocchio (gonartrosi)
- Vertebre cervicali (artrosi cervicale)
- Vertebre lombari (Artrosi lombare)

Artrosi: classificazione

Principali caratteristiche a confronto

	Artrosi primaria	Artrosi secondaria
Sesso F:M	4:1	2:1
Età di esordio	≈50 anni	Tutte le età
Sedi dominanti	Mani, Ginocchia, Colonna	Ogni sede
Patogenesi	Difetto cartilagineo	Incongruenza articolare
Cause	Sconosciute	Traumi, Anomalie di sviluppo, Artriti, Malattie metaboliche, Malattie endocrine

Prevalenza clinica e radiologica dell'Artrosi



Problematiche del paziente con Artrosi

- Cronicità della malattia
- Dolore/impotenza funzionale
- Qualità della vita
- Compliance

Sintomi generali dell'Artrosi

- **Dolore:**
 - meccanico
 - flogistico
 - da immobilità
 - da mobilizzazione attiva e/o passiva
- **Rigidità mattutina di breve durata**
- **Limitazione funzionale prevalentemente antalgica**

Gli argomenti

- Epidemiologia e fisiopatologia
- Classificazione
- Diagnostica
- La Clinica

Indici per la valutazione clinica dell'Artrosi

Valutazione del dolore

- VAS
- Womac
- Lequesne (4 domande sul dolore)

Valutazione della disabilità funzionale

- Womac (sottoscala funzione)
- Lequesne (indice di funzionalità)
- Valutazione del paziente (VAS globale, Likert globale)
- Questionari autosomministrati per valutare lo stato di salute

Coxartrosi

- Identica frequenza nei due sessi
- Di solito secondaria
- Sintomatologia dolorosa prevalentemente localizzata:
 - inguine e parte anteriore coscia - ginocchio
 - regione glutea e postero laterale coscia - ginocchio
- Evoluzione generalmente lenta

Gonartrosi

- Presente spesso bilateralità e associazione con Artrosi delle mani e varismo
- Interessamento prevalentemente femoro-tibiale mediale e femoro-rotuleo
- Dolore:
 - da carico e da movimento
 - nelle fasi avanzate anche notturno
 - variamente localizzato
- Dolorabilità periarticolare, tumefazione, deformità, rigidità articolare e limitazione funzionale
- Qualità della vita compromessa

Gonartrosi: diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale va posta nei confronti di:

- Gonalgie di origine non articolare
- Gonalgie di origine flogistica
- Gonalgie meccaniche non artrosiche

Artrosi cervicale: quadro clinico

Sindromi cervicali alte

- Sindrome dei nervi grandi cervicali (C1-C2)
- Cefalea
- Sindrome di Barrè-Lieou

Sindromi cervicali basse

- Cervicalgie
- Cervicobrachialgie (conflitto unco-disco-radicolare)

Sindrome da insufficienza vertebro-basilare

Sindrome da compressione midollare

Artrosi dorsale e lombare

- Cifosi idiopatica
- Malattia di Scheuermann
- Artrosi secondaria a deformità vertebrali
- Traumatismi

Clinica

- Dorsalgia
- Assenza di segni radicolari

Artrosi lombare: meccanismi di compressione nervosa

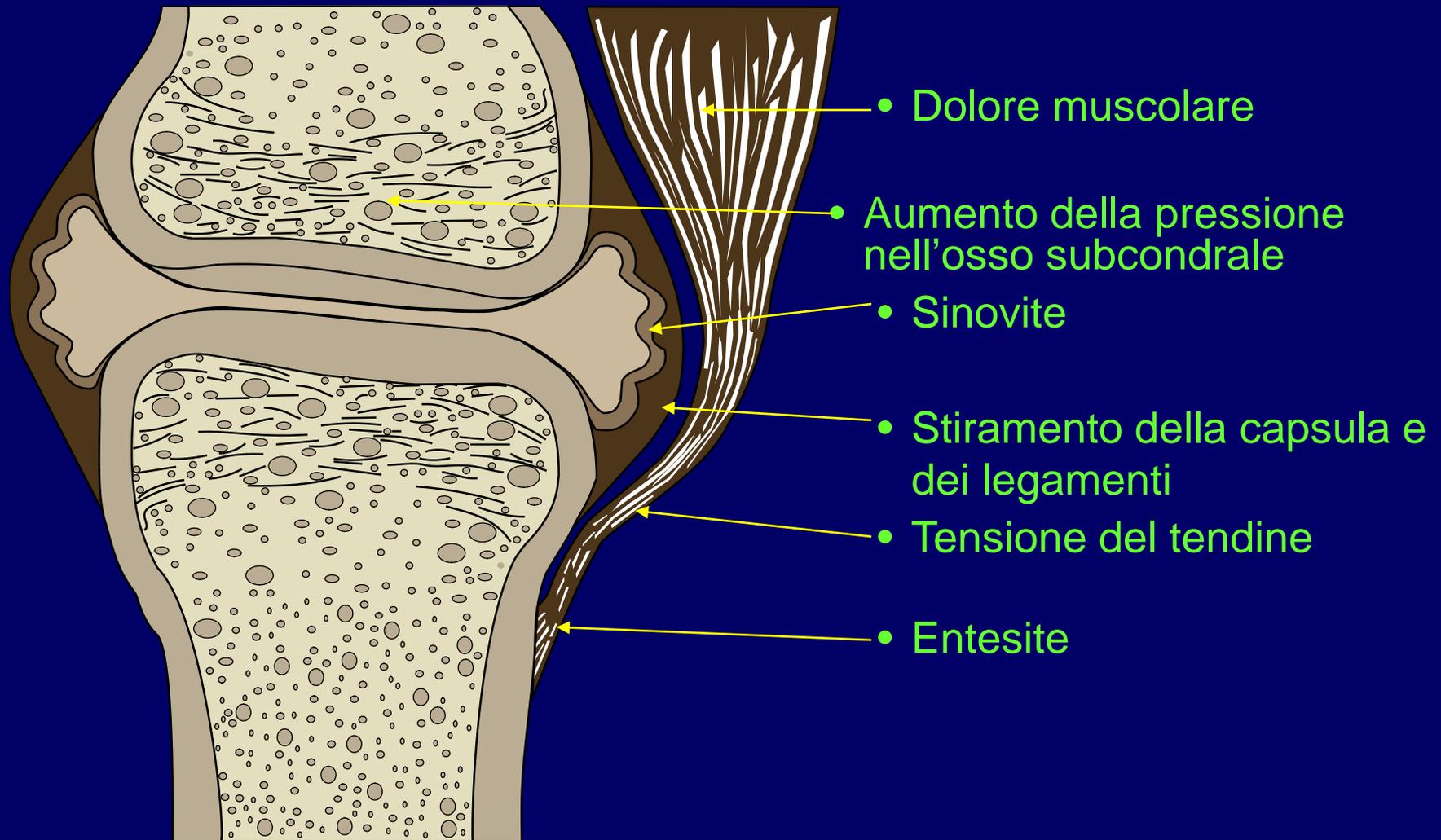
- Riduzione dimensioni forame intervertebrale
- Osteofiti posteriori
- Sinovite interapofisarie
- Protrusioni ed erniazioni postero-mediali dell'anulus
- Stenosi canale

Iperostosi idiopatica diffusa (DISH*)

- Nel maschio obeso presenta una incidenza maggiore
- E' associata a diabete, dislipidemia e iperuricemia
- Presenta manifestazioni iperostosiche periferiche

* Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis

Probabili sedi e meccanismi fisiopatologici del dolore nella malattia artrosica

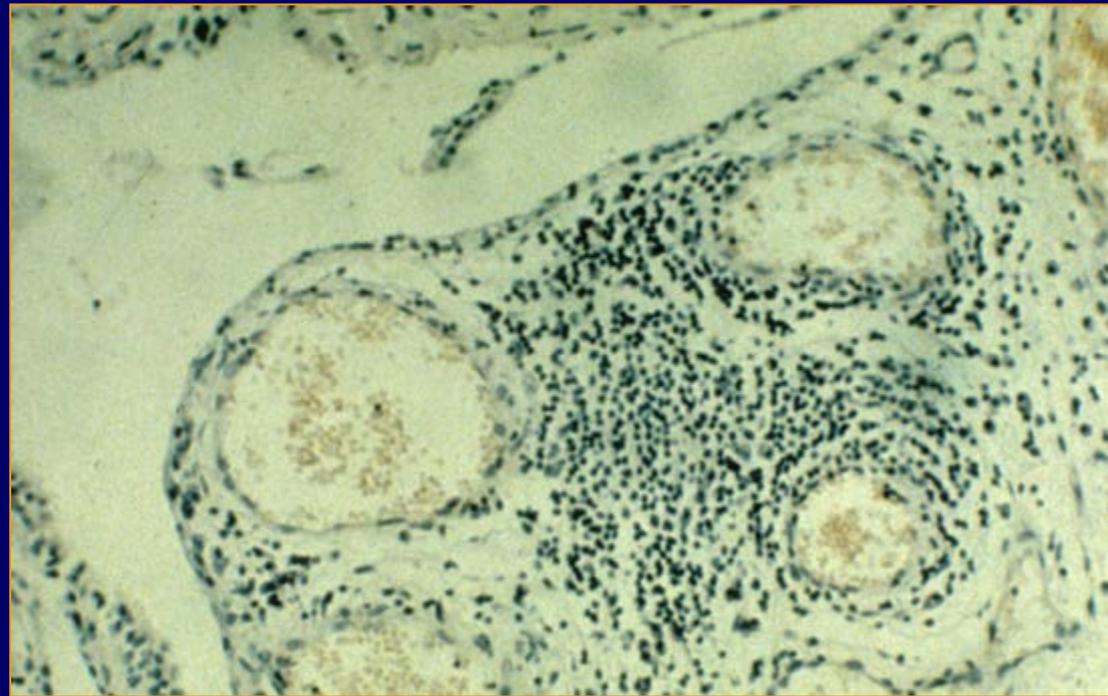


Meccanismi che sostengono la sinovite in corso di Artrosi

- Microcristalli di idrossiapatite
- Smascheramento di antigeni cartilaginei
- Fagocitosi di frammenti di degradazione

Sinovite in corso di Artrosi: evidenze cliniche

- Sintomatologia clinica
- Risposta agli antiflogistici
- Lieve elevazione degli indici di flogosi
- Quadro istopatologico



Indici per la valutazione della modificazione dell'articolazione

- Misura diretta della diminuzione della rima articolare
- Score Radiografico per l'Artrosi (Kellgren et al, 1963)

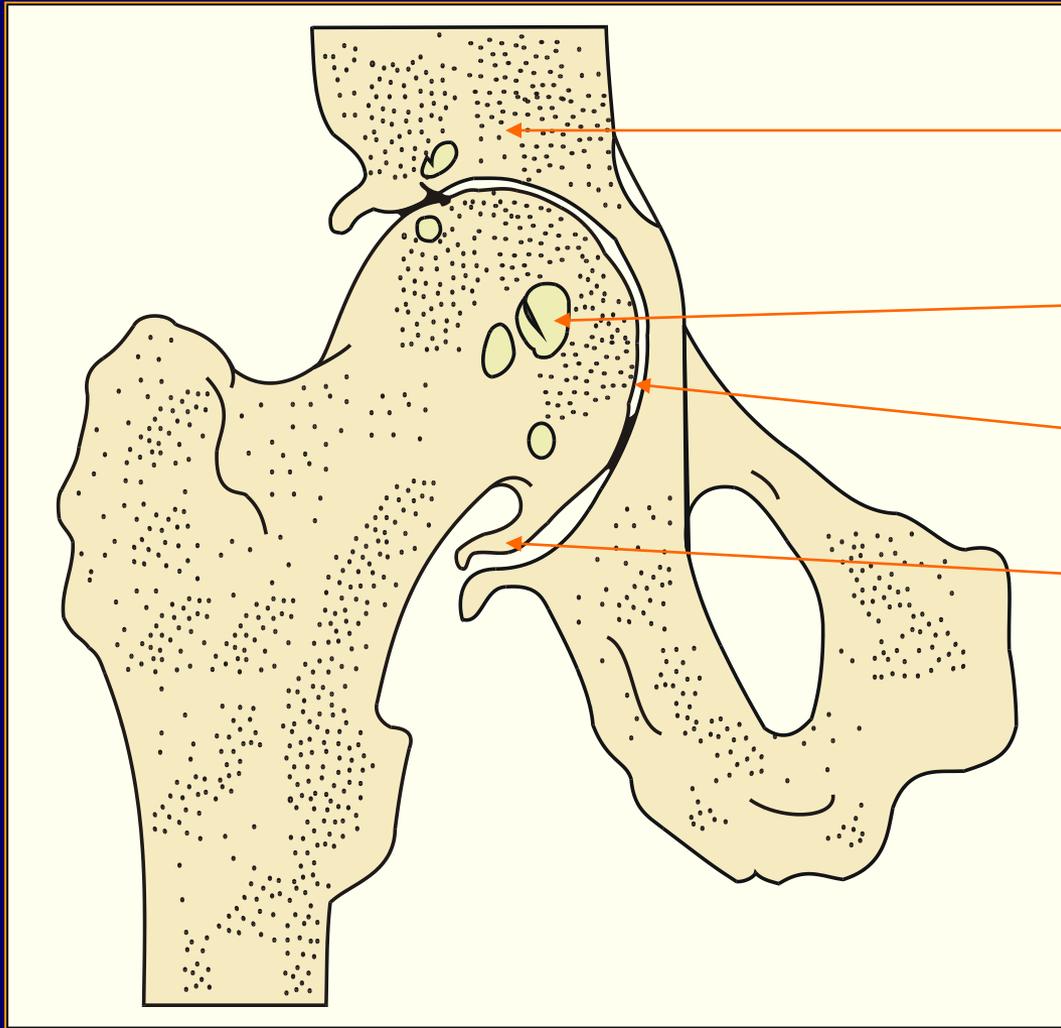
Grado	Classificazione	Descrizione
0	Normale	Nessun segno di Artrosi
1	Dubbio	Osteofiti minuti, dubbio significato
2	Minimo	Osteofiti definiti, rima articolare conservata
3	Moderato	Diminuzione moderata della rima articolare
4	Severo	Rima articolare molto diminuita con sclerosi dell'osso subcondrale

Coxartrosi: stadio avanzato

Quadro radiografico:

- Osteofiti acetabolari e/o femorali
- Riduzione dell'interlinea articolare (superolaterale, mediale, concentrica)
- Sclerosi subcondrale
- Cavità ossee e cisti subcondrali

Principali alterazioni radiologiche nell'Artrosi



- Sclerosi subcondrale
- Cisti subcondrali (geodi)
- Riduzione asimmetrica della rima articolare
- Osteofiti

Tecniche di diagnostica per immagini nell'Artrosi

Obiettivi:

- Diagnosi di malattia
- Valutazione della severità e progressione delle lesioni
- Diagnosi delle complicanze

1° Livello:

- Radiologia tradizionale

2° Livello:

- RMN
- TAC
- Ecografia