

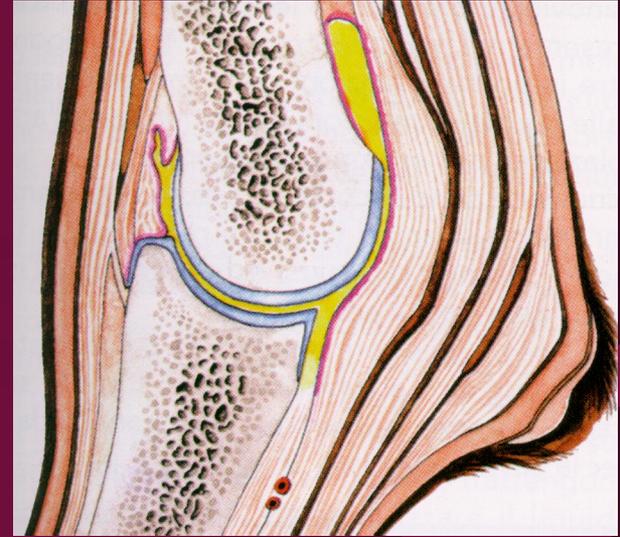
Patogenesi dell'Osteoartrosi (AD)

Seminario del corso di Patologia
Chirurgica

Anatomia

Diartosi o articolazioni sinoviali:

- capi ossei articolari;
- cartilagine articolare ialina;
- cavità articolare, delimitata da membrana sinoviale e capsula articolare;
- legamenti esterni ed interni.



Cartilagine articolare

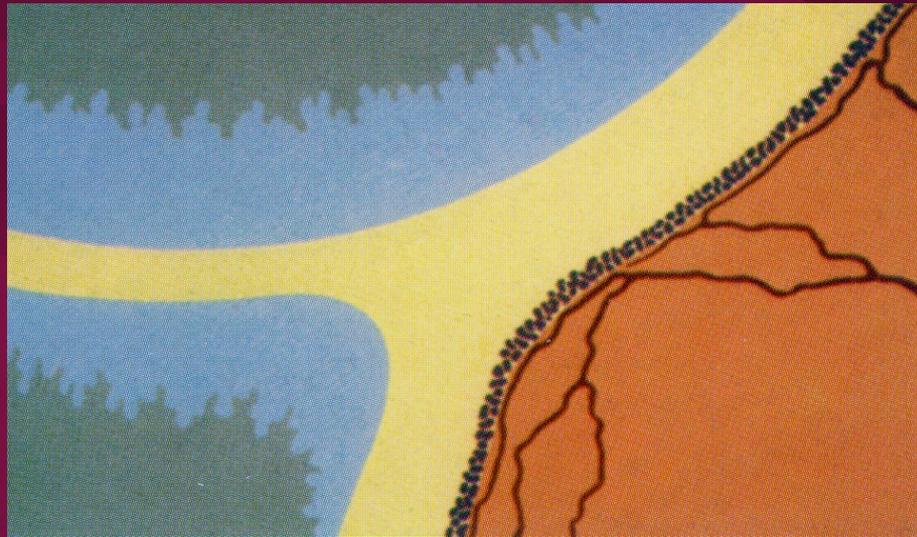
- Fornisce una superficie di scorrimento levigata;
- assorbe, ammortizza e distribuisce omogeneamente le pressioni che si scaricano sull'articolazione;
- non è vascolarizzata ma è nutrita per diffusione dal liquido sinoviale,
- è priva di innervazione.

Capi ossei articolari

- Forniscono sostegno e rigidità necessarie alla postura ed al movimento;
- danno supporto meccanico alla cartilagine articolare;
- sono riccamente vascolarizzati ed innervati.

Membrana sinoviale

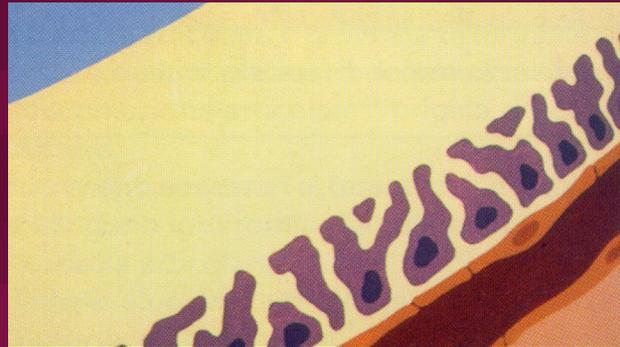
- Riveste la superficie interna della capsula articolare



- presenta una ricca vascolarizzazione.

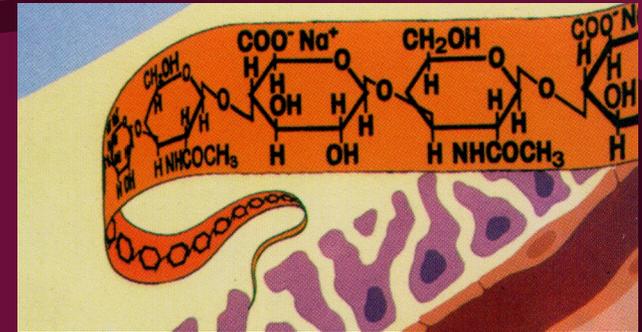
Membrana sinoviale

- Il suo limite interno è rivestito da sinoviociti.



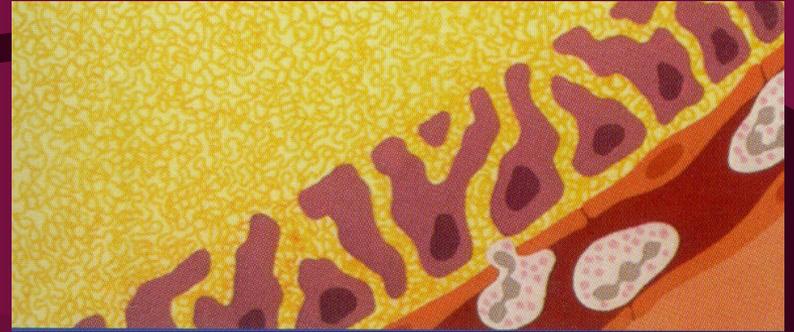
- Tra i sinoviociti vi è un diffuso sistema di interstizi attraverso il quale le sostanze possono diffondere.

Membrana sinoviale



- I sinoviociti producono lo ialuronato e mantengono l'omeostasi del liquido sinoviale; fagocitosi.
- La membrana sinoviale è irrorata da una fitta rete capillare che fornisce gli elementi nutritivi al liquido sinoviale.

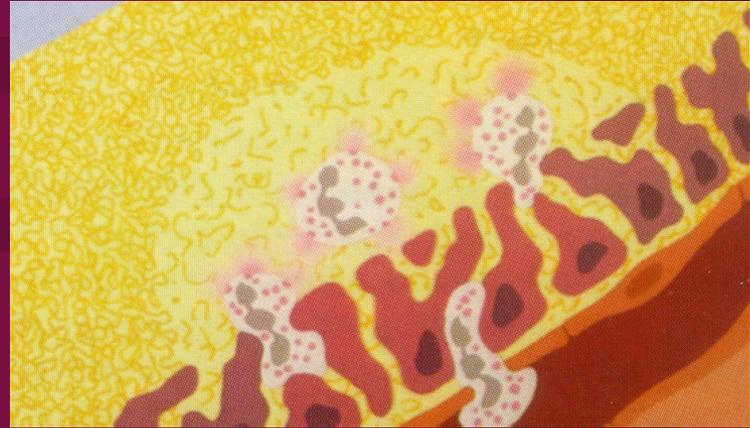
Liquido sinoviale



- Ultrafiltrato del plasma, arricchito di ac. ialuronico
- ha funzioni trofiche e lubrificanti
- le molecole di ialuronato formano una fitta barriera che non consente il passaggio dei leucociti
- lo ialuronato trattiene acqua tra le proprie maglie ed ha proprietà viscoelastiche

Liquido sinoviale

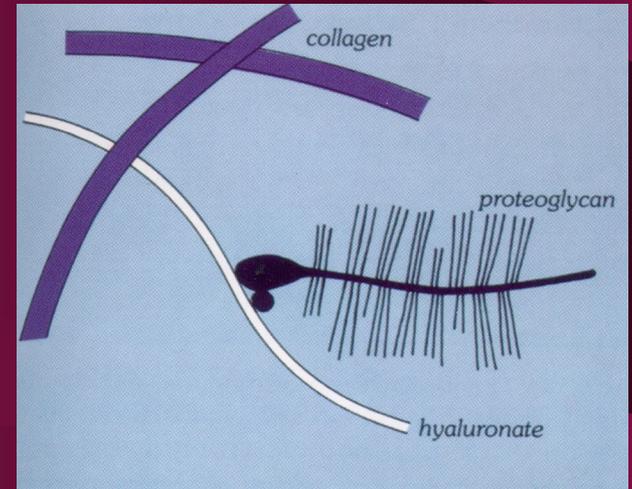
- Nella flogosi acuta:



- i leucociti per chemiotassi e diapedesi penetrano nella cavità articolare e degradano enzimaticamente le molecole di ialuronato

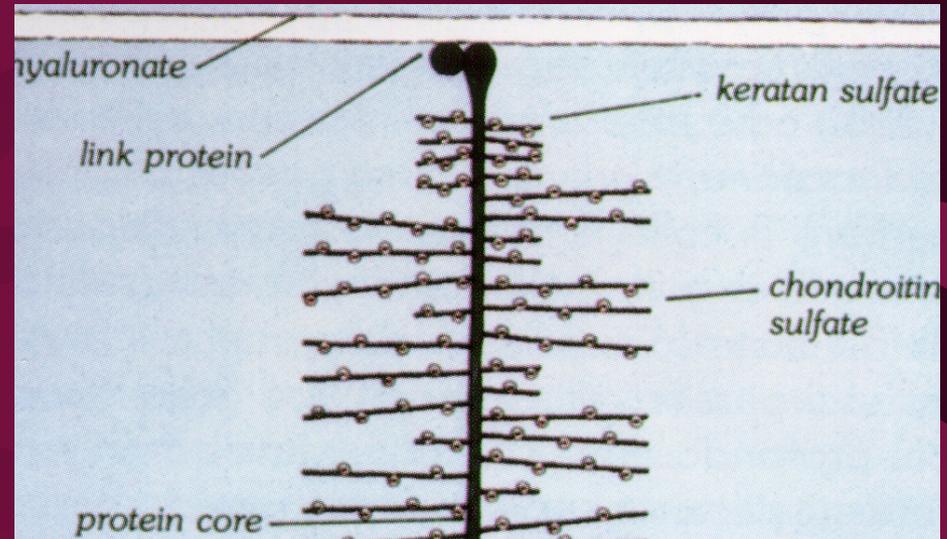
Cartilagine articolare

- Non vascolarizzata
- non innervata
- scarsa capacità rigenerativa
- condrociti e sostanza fondamentale
- sostanza fondamentale:
 - 80% acqua
 - fibre collagene
 - aggregati (aggregati di proteoglicani e a.i.)



Proteoglicani

- Proteina centrale



- Catene laterali di glicosaminoglicani (condroitinsolfato e keratansolfato)

Aggrecani



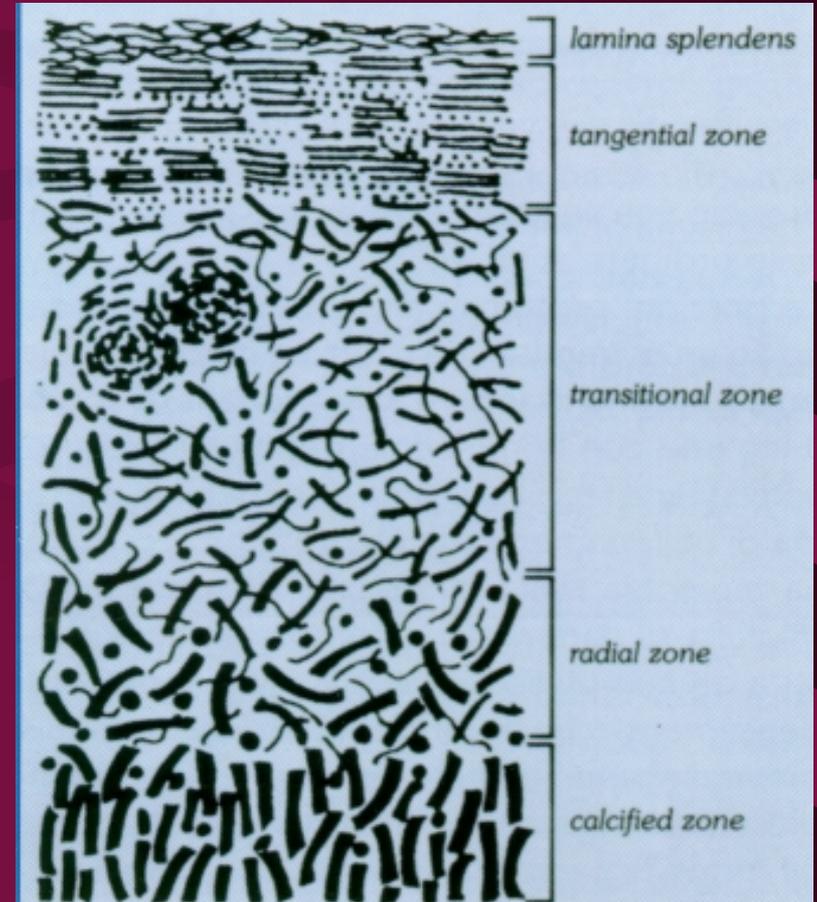
- Molecola centrale di ialuronato
- catene laterali di proteoglicani
- link protein di collegamento

Glicosaminoglicani

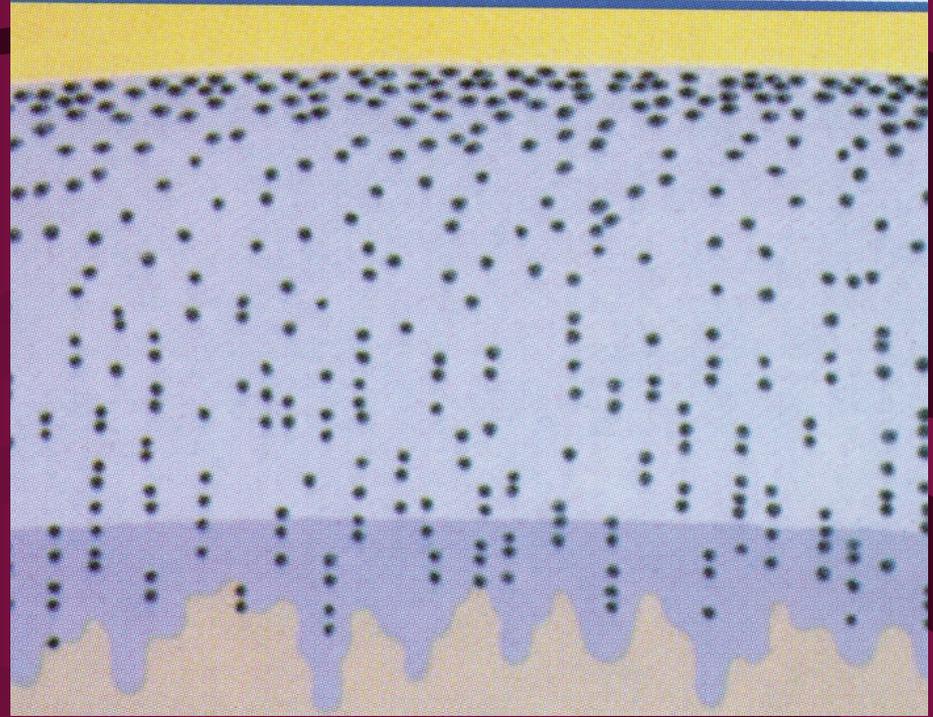
- Composti da gruppi chimici con numerose cariche elettrostatiche negative:
 - trattengono molecole di acqua
 - si respingono elettrostaticamente aumentando l'elasticità della cartilagine

Collagene

- Maggior componente della sostanza secca
- conferisce resistenza alla trazione
- le fibre hanno disposizione casuale tranne che negli strati superficiale e profondo



Condrociti

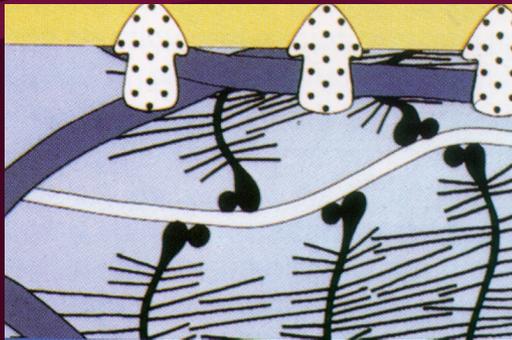


- Immersi nella sostanza fondamentale
- nutriti per diffusione dal liquido sinoviale attraverso la sostanza fondamentale

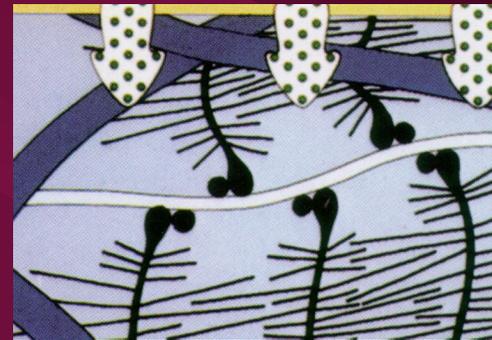
Trofismo cartilagine

- L'esercizio favorisce il trofismo della cartilagine

appoggio



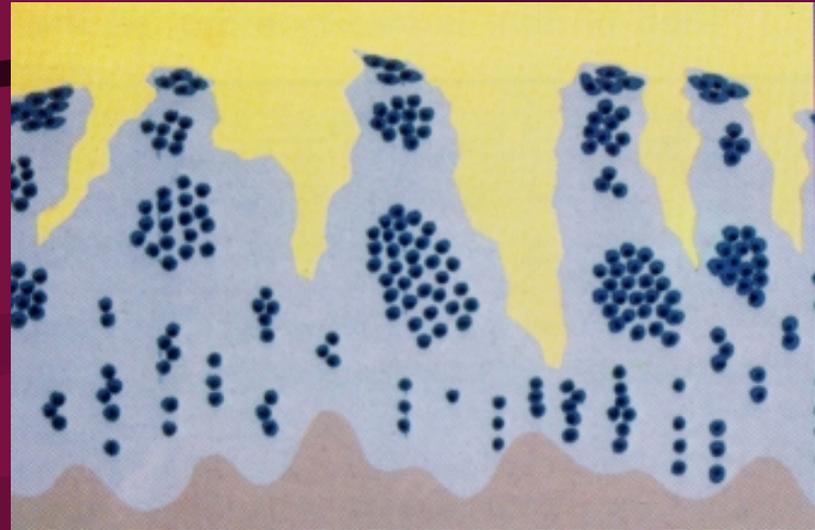
levata



Lubrificazione

- *Sotto carico*: assicurata da un sottile film di acqua “spremuta dalla cartilagine
- *In scarico*: assicurata dall’ac. ialuronico e dalla lubrificina

Osteoartrosi



- Degenerazione e perdita della cartilagine articolare
- neoformazione di tessuto osseo sui margini e sulla superficie articolare

Meccanismi patogenetici

- Alterazioni primitive delle proprietà biomeccaniche della cartilagine articolare
- lesioni dei condrociti conseguenti a microtraumi ripetuti o a traumi acuti
- primitivo collasso ed aumento della rigidità dell'osso sottocondrale

Evento patologico fondamentale

- Alterazione del metabolismo della sostanza fondamentale della cartilagine articolare

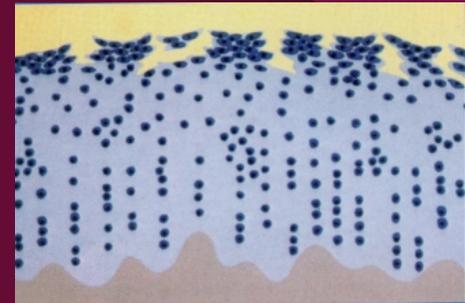
Condrociti: bilancio tra degradazione e produzione costituenti della sostanza fondamentale

Osteoartrosi: patogenesi

- Aumento del catabolismo della sostanza fondamentale
- alterazione della composizione della matrice e diminuzione delle sue capacità di resistenza alle normali sollecitazioni
- perdita della cartilagine articolare e rimodellamento dell'osso sottocondrale e pericondrile

Osteoartrosi: patogenesi

- Evento biochimico primitivo: degradazione e perdita di proteoglicani
- aumento del contenuto idrico della sostanza fondamentale
- fibrillazione della cartilagine articolare
- perdita di fibre collagene



Deplezione della matrice

- Degradazione della matrice:
 - enzimi proteolitici liberati dai condrociti
 - radicali liberi ossidati
 - enzimi proteolitici liberati da leucociti



Metalloproteinasasi

- Prodotte dai condrociti e dai sinoviociti
- aumento di concentrazione correlato alla gravità delle lesioni
- capaci di degradare tutte le componenti della matrice:
 - collagenasi
 - stromelisina
 - gelatinasi

Metalloproteinasasi

- Prodotte in forma inattiva
- attivate da enzimi proteolitici
- presentano inibitori naturali

Attivatori MMP:

tripsina, chimotripsina, callicreina,
plasmina, catepsina B, stromelisina

Inibitori MMP

- *α 2-macroglobulina*: inibitore naturale, lega le MMP con massima affinità
- *TIMP* (1,2,3): sintetizzate da condrociti, sinoviociti e cellule endoteliali

Modulano l'attività delle MMP

Metalloproteinasi

Protease Class and Numeric Designation	Natural Activator	Cartilage Substrates	Natural Inhibitor
Interstitial collagenases (MMP-1)* (MMP-13)*	Stromelysin Plasmin (MMP-1) Kallikrein (MMP-1) Cathepsin B (MMP-1)	Collagen types II and X (not IX, XI); denatured type II, aggrecan	TIMP-1>TIMP-2 TIMP-3
Neutrophil collagenase (MMP-8)	Possibly as for interstitial collagenases	Collagen type II	TIMP-1, TIMP-2 TIMP-3
Gelatinases 72 kDa (MMP-2)* 92 kDa (MMP-9)*	Plasmin, elastase (MMP-2) Stromelysin-1 (MMP-9) Urokinase-type plasminogen activator (MMP-2)	Helical type II (72 kDa) Denatured type II, collagens type X and XI, elastin	TIMP-2>TIMP-1 (MMP-2); TIMP-3
Stromelysin-1 (MMP-3)*	Plasmin Cathepsin B	Aggrecan, fibronectin, type IX and XI collagens, procollagens, link protein decorin, elastin	TIMP-1>TIMP-2 TIMP-3
Stromelysin-2 (MMP-10)	Possibly as for stromelysin-1	As for stromelysin 1	TIMP-1>TIMP-2 TIMP-3
Stromelysin-3 (MMP-11)	Furin (intracellular)	Unknown	TIMP-1/TIMP-2 TIMP-3
Matrilysin (PUMP) (MMP-7)	Possibly as for stromelysin-1	Aggrecan	TIMP-1/TIMP-2 TIMP-3
Macrophage metalloelastase (MMP-12)	Unknown	Elastin	Unknown

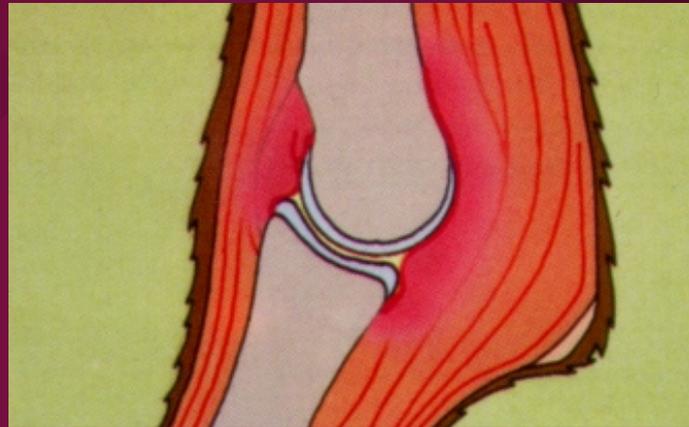
*Identified in equine cartilage and synovium.

MMP, matrix metalloprotease; TIMP, tissue inhibitor of matrix metalloprotease.

Adapted from Poole AR: Cartilage in health and disease. In Koopman WJ (ed): Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology, 13th ed, Vol I. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, p 273.

Sinovite

- Spesso accompagna e contribuisce alla patogenesi dell'osteoartrite
- primitiva o secondaria alla degenerazione cartilaginea



Sinovite

- Enzimi liberati dai sinoviociti e dai leucociti
- hanno capacità degradative dei componenti della matrice cartilaginee
- attivano le MMP

Mediatori della flogosi

- Coinvolti nella degradazione della cartilagine articolare:
 - citochine (IL-1, TNF- α)
 - radicali liberi O₂
 - NO
- inibizione sintesi TIMP