

Choroba zwyrodnieniowa stawów – nowe spojrzenie?

Osteoarthritis – a new sight?

Irena Zimmermann-Górska

Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

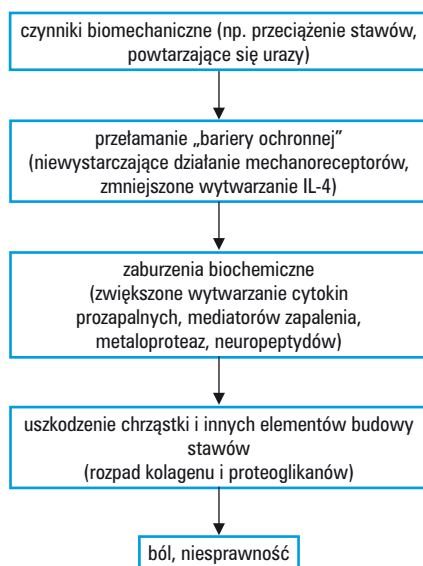
Obserwowany ostatnio znaczny wzrost zainteresowania badaczy chorobą zwyrodnieniową stawów (*osteoarthritis* – OA) spowodowany jest kilkoma czynnikami. Główna przyczyna, to zwiększająca się liczba chorych ze zmianami zwyrodnieniowymi w stawach – zjawisko związane ze „starzeniem się społeczeństw” i epidemią otyłości¹. Równoczesny postęp diagnostyki obrazowej pozwala na coraz dokładniejsze poznawanie zmian toczących się w stawach, a nowe możliwości badań laboratoryjnych otwierają drogę dla śledzenia procesów biochemicznych i immunologicznych odpowiedzialnych za powstawanie tych zmian. Wszystko to zwiększa szanse zupełnie nowego podejścia do leczenia – lub nawet profilaktyki – zmian zwyrodnieniowych. Większość nowych spostrzeżeń dotyczących patogenezы OA kończy się stwierdzeniem, że – być może – dany czynnik czy zjawisko stanie się „celem” dla przyszłej terapii.

OA charakteryzuje się uszkodzeniem chrząstki stawowej, któremu towarzyszą zmiany w podchrzęstnej warstwie kości, powstawanie wyrostów kostnych – osteofitów, proces zapalny w obrębie błony maziowej i tkanek okołostawowych. Ostatnio w definicji OA nie akcentuje się – tak jak dawniej – procesu uszkodzenia chrząstki, określając chorobę jako „wieloczynnikowy proces, w którym dochodzi do zmian w strukturze i funkcji stawów”.²

Epidemiologia Choroba zwyrodnieniowa stawów należy do grupy 10 chorób powodujących najcięższe kalectwo na świecie.¹ Zmiany w stawach wykrywane na zdjęciach rentgenowskich świadczące o toczącym się procesie zwyrodnieniowym stwierdza się u około 60% osób, które przekroczyły 60. rok życia. Objawy spowodowane przez te zmiany występują u około 18% kobiet i 10% mężczyzn. Spośród tych chorych u około 80% dochodzi do znacznego ograniczenia ruchomości stawów, a u 25% do kalectwa.¹ Obserwuje się agregację rodzinną OA – ponad połowa przypadków to członkowie tych samych rodzin.^{3,4,5}

Hipotezy dotyczące etiologii choroby zwyrodnieniowej OA może mieć postać „pierwotną” lub „wtórną”. Postać pierwotna często występuje w rodzinach, w związku z czym jej etiologię wiąże się z prawdopodobnym wpływem czynników genetycznych. Od wielu lat toczą się badania mające na celu znalezienie powiązań między występowaniem OA a mutacjami w obrębie genów odpowiedzialnych za strukturę chrząstki stawowej, cytokin uczestniczących w patogenezie choroby i wielu innych czynników.⁶ Najnowszy przegląd systematyczny dotyczący tego problemu, obejmujący piśmiennictwo (w języku angielskim) do końca 2006 roku wykazał, że wykryto 94 znamienne asocjacje OA z 83 różnymi genami.⁷ Część z badań, których wyniki były zbieżne, pochodziło

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med.
Irena Zimmermann-Górska,
Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna
i Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego,
ul. 28 czerwca 1956 r. 135/147,
61-545 Poznań,
tel./fax: 061-831-02-71, e-mail:
zimmermannhorska@hotmail.com
Pol Arch Med. Wewn. 2008; 118
(Suppl): xx-xx
Copyright by Medycyna Praktyczna,
Kraków 2008



z różnych, niezależnych ośrodków. Autorzy przeglądu stwierdzili, że ostatnio dokonał się znaczny postęp w omawianej dziedzinie, należy jednak ujednolicić metody badawcze (standardy) i bazę epidemiologiczną. Ukazały się kolejne doniesienia potwierdzające rolę czynników genetycznych w etiologii OA.^{8,9}

Wtórna choroba zwyrodnieniowa może być następstwem urazów – ostrych i przewlekłych, wad budowy układu kostno-stawowego – wrodzonych i rozwojowych, zaburzeń metabolicznych i hormonalnych, chorób związanych z krystalizacją związków wapniowo-fosforanowych w tkankach stawowych, szeregu chorób zapalnych toczących się w stawach, neurodystrofii i wielu innych czynników.

Dodatkowe ryzyko powstania zmian zwyrodnieniowych stanowią: płeć żeńska, podeszły wiek i otyłość. Jak ostatnio stwierdzono, podeszły wiek nie przesądza – jak się na ogół przypuszcza – o pojawieniu się zmian zwyrodnieniowych w stawach. Badania przeprowadzone wśród osób, które przekroczyły 90. rok życia, wykazały, że u 10% spośród tej populacji nie stwierdzono żadnych zmian w stawach w obrazie rentgenowskim¹⁰. Fakt ten przemawia za istnieniem nieznanego dotychczas „czynnika ochronnego”, który mógłby przeciwdziałać OA.

Z punktu widzenia praktycznego ważny jest podział OA w zależności od umiejscowienia zmian zwyrodnieniowych. Najczęściej zajęte są stawy biodrowe i kolanowe, a następnie – w kolejności – odcinek lędźwiowy i szyjny kręgosłupa, stawy międzypaliczkowe dalsze palców rąk, staw śródręczno-paliczkowy kciuka i stawy międzypaliczkowe bliższe palców rąk. Zmiany dotyczące niektórych z tych stawów są szczególnie związane z czynnikami genetycznymi – np. OA w obrębie stawów międzypaliczkowych dalszych palców rąk, których manifestacją kliniczną są guzki Heberdena lub stawów międzypaliczkowych bliższych palców rąk, w okolicy których powstają guzki Boucharda.

Patogeneza zmian w stawach w przebiegu choroby zwyrodnieniowej

Nadal się uważa, że zmiany zwyrodnieniowe są najczęściej zapoczątkowane przez czynniki mechaniczne, które oddziałują na prawidłową lub „nieprawidłową” chrząstkę, powodując jej uszkodzenie (RYCINA).¹¹ Do tych czynników należą urazy – ostre, a także powtarzające się przez długi okres łejsze przeciążenia stawu, do których może się przyczyniać nieprawidłowa budowa układu kostno-stawowego (np. wrodzone podwichnięcie stawów biodrowych, skolioza), zwiększona masa ciała, praca fizyczna, nieprawidłowa pozycja podczas pracy, sport.

Czynniki biochemiczne działają na mechanoreceptory chondrocytów – za pośrednictwem $\alpha 5 \beta 1$ integriny następuje zwiększone wytwarzanie interleukiny-4, która działa „chondroprotekcją”. W przebiegu OA wykazano jednak zaburzenia tej „ochrony”, co przyczynia się do uszkodzenia chrząstki.¹²

Stale powtarzające się, powierzchowne urazy stawów powodują utratę zasadniczych elementów budowy chrząstki – włókien kolagenowych, białek niekolagenowych i proteoglikanów. Wzrasta aktywność metaboliczna chondrocytów, dochodzi do zwiększenia aktywności metaloproteaz (MMP), stężenia interleukiny-1, interleukiny-6 (IL-6), czynnika martwicy nowotworów- α , chemokina (interleukina-8, chemokina β), a także prostaglandyny E_2 , leukotrienów i tlenku azotu.^{6,13} Ostatnio wykazano, że IL-6, której stężenie znacznie się zwiększa w płynie stawowym w stawach ze zmianami zwyrodnieniowymi, jest wytwarzana przez komórki plazmatyczne znajdujące się w warstwie wyściółkowej błony maziowej¹⁴. Rola prostaglandyny E_2 w OA jest kontrowersyjna. Wiadomo, że powoduje ona zwiększenie aktywności MMP, wytwarzanie insulinopodobnego czynnika wzrostu sprzyjającego sklerotyzacji chrząstki i nasila apoptozę. Równocześnie jednak zaobserwowano, że prostaglandyna ta w małym stężeniu może zwiększać syntezę kolagenu typu II i proteoglikanów.^{15,16} Zwiększone wytwarzanie prostaglandyny E_2 może być spowodowane działaniem kryształów związków wapnia i fosforu, które nasilają ekspresję cyklooksigenazy-1 i 2.¹⁵

Ból odczuwany w okolicy stawów w przebiegu OA jest głównym objawem klinicznym i wymaga leczenia. Ból może być wywołany przez zmiany w wielu strukturach – w okostnej, podchrzęstnej warstwie kości, błonie maziowej, więzadłach, przyczepach ścięgniastych i mięśniach. Ostatnio wykazano, że objawy bólowe mogą być związane z wnikaniem włókien nerwowych towarzyszących naczyniom krwionośnym powstającym na drodze neowaskularyzacji, przechodzących z podchrzęstnej warstwy kości do zwapniałej chrząstki.¹⁸ Struktury te znajdują się w specjalnie wytworzonych „kanałach”, które powstają także w obrębie osteofitów.¹⁹ Zaobserwowano, że zachodzi korelacja między ilością osteofitów widocznych na zdjęciach rentgenowskich i nasileniem bólu w stawie.²⁰

Włókna czuciowe mogą zawierać neuropetydy (substancję P, peptyd zależny od genu kalcytoniny) a włókna pochodzące z układu współczulnego peptyd ochronny neuropetydu Y.¹⁸

Zahamowanie tworzenia czynników wzrostu nerwów lub angiogenezy mogłoby stać się metodą zapobiegania unerwieniu wapniejącej chrząstki i osteofitów.

Diagnostyka choroby zwyrodnieniowej stawów

Objawy zapalenia stawów w przebiegu OA obserwowano w badaniu przedmiotowym – rumień, obrzęk, zwiększone ucieplenie skóry, zwiększona ilość płynu w jamie stawowej, są wyrazem procesu zapalnego, który zawsze towarzyszy zmianom zwyrodnieniowym. Biopsja błony maziowej u tych chorych pozwala na stwierdzenie proliferacji warstwy wysiękowej i obecności nacieków złożonych z limfocytów.²¹ Ostatnio wykazano, że zmianom tym towarzyszy aktywacja granulocytów obojętnochłonnych, czego dowodem jest utrzymywanie się zwiększonej aktywności w surowicy. Zastąpienie zmienionego stawu endoprotezą powodowało normalizację stężenia tego enzymu.²² Do zmian zapalnych przyczynia się proces autoimmunizacji – potencjalne antygeny pochodzą z uszkodzonej chrząstki. W błonie maziowej obserwuje się obecność złogów immunoglobulin i dopełniacza.⁶

Badania laboratoryjne mogą być przydatne w diagnostyce OA, a także w związanym z nią rokowaniem. Płyn stawowy wykazuje często nieznaczne cechy zapalenia (niewielki spadek lepkości, zwiększenie stężenia białka, zwiększenie liczby komórek i odsetka granulocytów obojętnochłonnych), może zawierać kryształy dwuwodnego pirofosforanu wapnia i hydroksyapatytu, a także fragmenty zniszczonej chrząstki.²³ Za markery „prognostyczne” uważa się zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, oligopeptydu macierzy chrząstki, siarczanu keratanu, kwasu hialuronowego, glikoproteiny YKL-40, fragmentów kolagenu typu II i N-propeptydu kolagenu typu III w surowicy.^{22,24-26}

Badania radiologiczne w diagnostyce OA to nadal zdjęcia rentgenowskie, które są podstawą do stwierdzenia typowych zmian zwyrodnieniowych: zwężenia szpary stawowej, sklerotyzacji i torbieli w podchrzęstnej warstwie kości oraz osteofitów. Nowe techniki obrazowe – ultrasonografia połączona z metodą doplera mocy i kolorowego oraz metoda rezonansu magnetycznego pozwalają z kolei na wczesne wykrycie odczynu zapalnego i obrzęku w warstwie podchrzęstnej kości, co staje się podstawą monitorowania zmian i obserwacji skuteczności leczenia.^{2,20,27-30,32,33}

Leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów Wtórna postać OA wymaga przede wszystkim próby usunięcia przyczyn przeciążenia stawów lub innych czynników uszkadzających. W obu postaciach OA – pierwotnej i wtórnej, duże znaczenie ma leczenie „niefarmakologiczne” – fizjoterapia i odpowiednie zaopatrzenie ortopedyczne.³⁴

Leczenie farmakologiczne to zwalczanie bólu, objawów zapalenia i próby „wzmocnienia” chrząstki stawowej. Jako leki zmniejszające ból stosuje się paracetamol, niesteroidowe leki przeciwzapalne – „tradycyjne” lub „koksyby”, słabe opioidy. W przypadkach nasilonego odczynu zapalnego w stawie (wysięk) można podać dostawowo odpowiedni preparat glikokortykosteroidów. Lek, którego zadaniem ma być „wzmocnienie” struktury chrząstki stawowej, stosowane obecnie, budzą znaczne kontrowersje co do skuteczności. Nowe perspektywy, to stosowanie inhibitorów cytokin prozapalnych – ewentualnie dostawowo³⁵, inhibitorów 5-lipooksygenazy²¹, metaloproteaz³⁶ oraz – jak wspomniano wyżej – czynników wzrostu układu nerwowego i angiogenezy.¹⁸ Rozważa się także możliwość indukcji wytwarzania endogennych opioidów (prekursor – proenkefalina)³⁷ oraz stosowanie statyn, które miałyby zapobiegać „starzeniu się” chondrocytów.³⁸

Szybki postęp badań związanych z etiopatogenezą OA powinien się przyczynić do znalezienia optymalnej drogi właściwego postępowania w zwalczaniu tej choroby.

PIŚMIENNICTWO

- 1 Yelin E. The economics of osteoarthritis in: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS. Osteoarthritis – Oxford University Press. 2003.
- 2 Hunter DJ, Felson D. Osteoarthritis. BMJ. 2006; 332: 639-642.
- 3 Livshits G, Kato BS, Zhai G et al. Genomewide linkage scan of hand osteoarthritis in female twin pairs showing replication of quantitative trait loci on chromosomes 2 and 19. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 623-627.
- 4 Mac Gregor AJ, Spector TD. Twins and the genetic architecture of osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 1999; 38: 583-588.
- 5 Spector TD, Mac Gregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. Osteoarthritis Cartilage. 2004; 12 (Suppl A): 939-944.
- 6 Di Cesare PE, Abramson SB. Pathogenesis of osteoarthritis. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sledge CB (Eds.), Kelley's Textbook of Rheumatology, Elsevier Saunders, 2005; 7th ed., 1493-1513.
- 7 Ryder JJ, Garrison K, Song F, et al. Genetic associations in peripheral joint osteoarthritis and spinal degenerative disease: a systemic review. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 584-591.
- 8 Czarny-Ratajczak M, Kolczewska A, Woźniak A, et al. Mutation in the MATN 3 gene is common in patients with osteoarthritis. Am J Hum Genet. 2005; 77 (Suppl): Abs 1991/W.
- 9 Greig C, Spreckley K, Aspinwall R, et al. Linkage to nodal osteoarthritis: quantitative and qualitative analyses of data from a whole-genome screen identify trait – dependent susceptibility loci. Ann Rheum Dis. 2006; 65: 1131-1138.
- 10 Geokoop RJ, Gussekloo J, Dirkse V, et al. Ten percent of individuals do not develop osteoarthritis at very old age. Ann Rheum Dis. 2007; 66 (Suppl. II): 498.
- 11 Andriacchi ThP, Mündermann A. The role of ambulatory mechanics in the initiation and progression of knee osteoarthritis. Current Opin Rheum. 2006; 18: 514-518.
- 12 Salter DM, Millward-Sadler SJ, Nuki G, et al. Differential responses of chondrocytes from normal and osteoarthritic human articular cartilage to mechanical stimulation. Biorheology. 2002; 39: 97-108.
- 13 Giannoni P, Siegrist M, Hunziker EB, et al. The mechanosensitivity of cartilage oligomeric matrix protein (COMP). Biorheology. 2003; 40: 101-109.
- 14 Doss F, Menard J, Haushild M, et al. Elevated IL-6 levels in the synovial fluid of osteoarthritis patients stem from plasma cells. Scand J Rheumatol. 2007; 36: 136-139.
- 15 Massicotte F, Fernandes JC, Martel-Pelletier J, et al. Modulation of insulin – like growth factor 1 levels in human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts. Bone. 2006; 38: 333-341.
- 16 Mastbergen SC, Bijlsma JW, Lefeber FP. Synthesis and release of human cartilage matrix proteoglycans are differentially regulated by nitric oxide and prostaglandin-E₂. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 52-58.
- 17 Molloy ES, McCarthy GM. Eicosanoids, osteoarthritis, and crystal deposition diseases. Curr Opin Rheumatol. 2005; 17: 346-350.

- 18 Suri S, Gill EG, De Camin SM, et al. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 1423-1428.
- 19 Hashimoto S, Creighton-Achermann L, Takahashi K, et al. Development and regulation of osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002; 10: 180-187.
- 20 Neame RL, Carr AJ, Muir K, Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 513-518.
- 21 Pelletier JP, Raynauld JP, Bias P, et al. Chondroprotective effects of li-cofelone a 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitor, vis-a-vis naproxen in knee osteoarthritis (OA): a two-year study using quantitative MRI. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66 (Suppl. II): 59.
- 22 Deberg M, Dubuc JE, Labasse a, et al. One-year follow-up of Coll-2, Coll2-1NO₂ and myeloperoxidase serum levels in osteoarthritis patients after hip or knee replacement. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 168-174.
- 23 Zimmermann-Górska I, Białkowska-Puszczewicz G, Puszczewicz M. Atlas płynu stawowego. PZWL Warszawa, 1995.
- 24 Belo JN, Berger MY, Reijman M, et al. Prognostic factors on progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 13-26.
- 25 Punzi L, Oliviero F, Plebani M. New biochemical insights into the pathogenesis of osteoarthritis and the role of laboratory investigations in clinical assessment. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2005; 42: 279-309.
- 26 Sowers M, Jannausch M, Stein E, et al. C-reactive protein as a biomarker of emergent osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002; 10: 595-601.
- 27 Bruere O, Collette J, Kothari M, et al. Osteoarthritis, magnetic resonance imaging, and biochemical markers: a one year prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 1050-1054.
- 28 Eckstein F, Cicuttini F, Raynauld JP, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) of articular cartilage in knee osteoarthritis (OA): morphological assessment. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006; 14 (Suppl. 1): 46-75.
- 29 Hernández-Molina G, Neogi T, Hunter DJ, et al. The association of bone attrition with knee pain and other MRI features of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 43-47.
- 30 Hill CL, Hunter DJ, Niu J, et al. Synovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 1599-1603.
- 31 Hunter DJ, Lo GH, Gale D, et al. The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston-Leeds Osteoarthritis Knee Score). *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 206-211.
- 32 Song IH, Burmester GR, Backhaus M, et al. Knee osteoarthritis. Efficacy of a new method of contrast-enhanced musculoskeletal ultrasonography in detection of synovitis in patients with knee osteoarthritis in comparison with magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 19-25.
- 33 Zanetti M, Bruder E, Romero J, Hodler J. Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: correlation between MR imaging and histologic findings. *Radiology.* 2000; 215: 835-840.
- 34 Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 377-388.
- 35 Evans CH. Novel biological approaches to the intra-articular treatment of osteoarthritis. *Bio Drugs.* 2005; 19: 355-362.
- 36 Johnson AR, Pavlovsky AG, Ortwine DF, et al. Discovery and characterization of a novel inhibitor of matrix metalloproteinase-13 that reduces cartilage damage in vivo without joint fibroplasia side effects. *J Biol Chem.* 2007; 282: 27781-27791.
- 37 Toma V, Ryder R, Aeschlimann A, et al. Decreased expression of preproenkephalin (PENK) in knee synovial fibroblasts of patients with osteoarthritis compared to patients with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66 (Suppl. II): 511-512.
- 38 Yudoh K, Masuko K, Karasawa S, et al. Statin prevents catabolic stress-induced chondrocyte aging in human articular cartilage: inhibitory effect of statin on chondrocyte catabolic changes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66 (Suppl. II): 513.