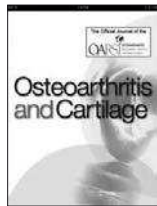


# Bone turnover and articular cartilage differences in patients with knee osteoarthritis

## Recambio óseo y diferencias en el cartílago articular en pacientes con artrosis avanzada en las rodillas

Weijia William Lu

University of Hong Kong, Hong Kong, China



Lu describe para SIIC su artículo editado en *Osteoarthritis and Cartilage* 23(12):2174-2183, Dic 2015.

La colección en papel de *Osteoarthritis and Cartilage* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2007.

Indizada en EMBASE/Excerpta Medica, MEDLINE, PubMed, Scopus y SIIC Data Bases.

 [www.siicsalud.com/tit/pp\\_distinguidas.htm](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm)  
[www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php](http://www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php)

Hong Kong, China (especial para SIIC)

Osteoarthritis (OA) is one of the most prevalent joint disorders characterized by articular cartilage attrition and joint pain. Subchondral bone cysts (SBCs) were first defined as a concentric arrangement of trabeculae around an enlarged marrow space on radiographs. The presence of SBCs is associated with knee pain, joint disability, cartilage loss, and increased risk of knee replacement in OA. Two theories were supposed to explain the formation of SBCs: the "fluid breach theory", and the "bony contusion theory" which claimed that, in the region of subchondral bone where the overloading exceeds the limits of physiological endurance, the bone dies and is liquefied. However, histopathology evaluation of cartilage and bone remodeling in SBCs within human knee OA are still poorly understood. Investigation of associations among bone remodeling and structure and cartilage in SBC regions will contribute to knowledge of OA pathogenesis.

Tibial plateaus (n = 97) were collected from knee OA patients during total knee arthroplasty. SBCs were identified using micro-computed tomography, and the specimens were divided into non-cyst (n = 25) and bone cyst (n = 72) groups. Microstructure of subchondral bone was assessed using bone volume fraction (BV/TV), trabecular number (Tb.N), structure model index (SMI) and bone mineral density (BMD). In bone cyst group, the cyst subregion, which contained at least one cyst, and the peri-cyst subregion, which contained no cysts, were further selected for microstructure analysis.

Articular cartilage damage was estimated using the OARSI score. The numbers of TRAP+ osteoclasts, Osterix+ osteoprogenitors, Osteocalcin+ osteoblasts and expression of SOX9 were evaluated by immunohistochemistry.

We found that bone cyst group presented higher BV/TV, Tb.N and SMI at subchondral bone than non-cyst group. Furthermore, cyst subregion displayed increased BV/TV and Tb.N but lower BMD and SMI than peri-cyst

La artrosis en uno de los trastornos articulares más comunes; se caracteriza por el desgaste del cartílago articular y el dolor de la articulación. Los quistes óseos subcondrales (QOS) se definieron inicialmente como la disposición concéntrica de las trabéculas, alrededor de un espacio medular agrandado en la radiografía. La presencia de QOS se asocia con dolor de rodilla, compromiso funcional de la articulación, pérdida de cartílago y riesgo aumentado de reemplazo de rodilla. Se sugirieron dos teorías para explicar la formación de los QOS: la "teoría de la brecha líquida" y la "teoría de la contusión ósea" que sostiene que en la región de hueso subcondral, cuando la sobrecarga supera los límites de la resistencia fisiológica, el hueso muere y se licua. Sin embargo, la histopatología del cartílago y el remodelado óseo en los QOS en la artrosis de rodilla de los seres humanos son fenómenos poco comprendidos todavía. La investigación de las asociaciones entre el remodelado y la estructura del hueso y el cartílago en las regiones de los QOS ayudará a comprender mejor la fisiopatología de la artrosis.

Se obtuvieron patillos tibiales (n = 97) de pacientes con artrosis de rodilla, sometidos a artroplastia total de rodilla. Los QOS se identificaron mediante microtomografía computarizada; las muestras se dividieron según la ausencia (n = 25) o la presencia de quistes (n = 72). La microestructura del hueso subcondral se determinó mediante la valoración de la fracción de volumen óseo (BV/TV), el número de trabéculas (Tb.N), el *structure model index* (SMI) y la densidad mineral ósea (DMO).

En el grupo de muestras con quistes óseos, se seleccionaron la subregión quística, la cual presentó al menos un quiste, y la subregión periquística, sin quistes, para el análisis de la microestructura. El daño del cartílago articular se estimó por medio del puntaje OARSI. Mediante inmunohistoquímica se determinó el número de osteoclastos TRAP positivos, osteoprogenitores Osterix+ y osteoblastos con expresión de osteocalcina, y la expresión de SOX9.

Los valores de BV/TV, Tb.N y SMI en el hueso subcondral fueron más altos en el grupo con QOS, en comparación con el grupo sin quistes. Asimismo, la subregión quística presentó aumento de BV/TV y Tb.N, pero menor DMO y SMI, respecto de la región periquística. La histología mostró un puntaje OARSI más alto en el grupo con quistes óseos. Los QOS se relacionaron débilmente con el BV/TV. El número de osteoclastos TRAP positivos, osteoprogenitores Osterix positivos y de osteoblastos con expresión de osteocalcina y la expresión de SOX9 fueron más altos en el grupo con quistes.

En el presente estudio analizamos los cambios en el remodelado óseo, la estructura ósea y el cartílago articular.

subregion. Histology revealed a higher OARSI score in bone cyst group. SBC exhibited a weak relationship with BV/TV, etc. The numbers of TRAP+ osteoclasts, Osterix+ osteoprogenitors, Osteocalcin+ osteoblasts and expression of SOX9, were higher in bone cyst group.

In this study, we investigated changes in bone remodeling, bone structure and articular cartilage associated with SBCs within human knee OA. We found that bone and articular cartilage demonstrate changes localized to SBC regions. These findings support the paradigm of focal interactions among bone, marrow, and articular cartilage in pathogenesis of knee OA.

There are several limitations of this study. First, this is a cross-sectional study. Thus, we were not able to monitor subchondral bone turnover and cartilage damage during cyst development longitudinally. Second, the patients recruited in this study had moderate-to-severe knee OA. Therefore, the results could not represent the conditions in earlier stages of human OA. Third, in the present study, the bone and cartilage samples were extracted from the center of the load-bearing area of the tibial plateau. However, SBCs and the corresponding bone turnover and cartilage degradation in other regions of the tibial plateau may differ. Fourth, reports from arthroplasty registries showed that gender distribution of knee OA patients varies among different countries. In a South Korean study, female patients comprised as high as 88.1%-88.9% of the total sample of knee OA patients. Similarly, in the authors' hospital, it has been reported that the female patients comprised 79.2%-85.5% of the total sample of knee OA patients. In the current study, 88.7% of the patients were female. Thus, the gender of patients was skewed toward females, and males were underrepresented. In addition, this skewed gender distribution, together with other characteristics, limits the interpretation of the results to certain cohorts of patients, such as Asians versus other ethnic groups. Last but not least, only SBCs with diameters greater than 1 mm were included in this study, because it is difficult to precisely differentiate between very small SBCs and bone marrow space using micro-CT. Thus, this study may underestimate the effects of SBCs, and lead to the relatively weak relationships ( $r^2 < 0.30$ ) between SBC volume and parameters of subchondral bone and cartilage damage.

Taken together, we found that SBC regions in human OA knees are foci of increased bone remodeling and altered structure, and are spatially associated with articular cartilage degradation.

These results imply the biomechanical link between SBC formation and cartilage damage. Our further analyses provide a "bone remodeling" model for SBC formation: due to mechanical stimulus or/and biochemical micro-environment changes, the remodeling of subchondral bone is activated. Necrotic bone fragments are phagocytosed by osteoclasts, creating the cyst cavity. Meanwhile, bone formation is enhanced by endochondral bone formation as well as increased activity of osteoprogenitors and osteoblasts, resulting in a sclerotic cyst wall. This model favors the "bony contusion theory". Thus, our findings prompt the need for a longitudinal study to confirm the "bone remodeling" model for SBC formation and its causal relationship with articular cartilage degeneration.

lar, asociados con los QOS en la artrosis de rodilla de los seres humanos. Se observó que el hueso y el cartílago articular presentan cambios localizados en las regiones de los QOS. Los hallazgos avalan el paradigma de las interacciones focales entre el hueso, la médula y el cartílago articular en la fisiopatogenia de la artrosis de rodilla. El estudio presentó varias limitaciones. En primer lugar, se trató de una investigación transversal, de modo que no fue posible evaluar, de manera longitudinal, el recambio de hueso subcondral y el daño cartilaginoso durante la formación de los quistes. Además, los pacientes reclutados para el ensayo presentaban artrosis de rodilla moderada a grave, motivo por el cual los hallazgos podrían no ser aplicables a las primeras etapas de la artrosis en los seres humanos. Asimismo, en el presente estudio, las muestras de hueso y cartílago se obtuvieron del centro de la región que soporta la carga en el platillo tibial; sin embargo, los QOS y el recambio óseo asociado, y la degradación articular en otras regiones del platillo tibial podrían ser diferentes. Por otra parte, los datos de los registros de artroplastia mostraron que la distribución por sexo de los pacientes con artrosis de rodilla varía de un país a otro. En un estudio de Corea del Sur, las mujeres representaron el 88.1% al 88.9% del total de la muestra de enfermos con artrosis de rodilla. Asimismo, en la institución de los autores se han referido porcentajes de mujeres de 79.2% a 85.5% en la totalidad de las muestras de enfermos con artrosis de rodilla. En el presente trabajo, el 88.7% de los pacientes fue de sexo femenino. Por ende, el género de los pacientes estuvo desviado hacia las mujeres, y los hombres estuvieron poco representados. Asimismo, la distribución desviada del sexo, en combinación con otras características, limita la interpretación de los resultados a ciertas cohortes de pacientes, como las de personas asiáticas, respecto de las de otros grupos étnicos. Por último, pero no menos importante, en el estudio sólo se incluyeron QOS de más de 1 mm, debido a que es difícil diferenciar con precisión, mediante microtomografía computarizada, los QOS muy pequeños y los espacios de la médula ósea. Por lo tanto, el estudio pudo haber subestimado los efectos de los QOS, y motivado asociaciones relativamente débiles ( $r^2 < 0.30$ ), entre el volumen de los QOS y los parámetros de hueso subcondral y de daño cartilaginoso.

En conjunto, comprobamos que las regiones de QOS en las rodillas con artrosis de los seres humanos son focos de mayor remodelado óseo y alteraciones de la estructura, y que se asocian espacialmente con la degradación de cartílago articular. Los resultados sugieren una conexión biomecánica entre la formación de los QOS y el daño cartilaginoso. Los análisis avalan un modelo de "remodelado óseo" para la formación de los QOS: como consecuencia del estímulo mecánico o de los cambios bioquímicos en el entorno se activa el remodelado del hueso subcondral. Los fragmentos de hueso necrótico son fagocitados por los osteoclastos, con lo cual se forma la cavidad del quiste. En este escenario, la formación de hueso aumenta por medio de la formación de hueso endocondral, en conjunto con la actividad incrementada de los osteoprogenitores y los osteoblastos, con lo cual se forma la pared esclerótica del quiste. Esta hipótesis avala la "teoría de la contusión ósea". Nuestras observaciones sugieren la necesidad de realizar un estudio longitudinal para confirmar el modelo de "recambio óseo" para la formación de los QOS y establecer su relación causal con la degeneración del cartílago articular.