

Submitted: 06.12.2012

Accepted: 21.03.2013

Rola czynników zapalnych i tkanki tłuszczowej w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów i choroby zwyrodnieniowej stawów. Część II: Zapalne tło choroby zwyrodnieniowej stawów

Role of inflammatory factors and adipose tissue in pathogenesis of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Part II: Inflammatory background of osteoarthritis

Iwona Sudół-Szopińska^{1,2}, Paweł Hrycaj³,
Monika Prohorec-Sobieszek^{4,5}

¹ Zakład Radiologii, Instytut Reumatologii, Warszawa, Polska

² Zakład Diagnostyki Obrazowej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

³ Zakład Reumatologii i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań, Polska

⁴ Zakład Patofizjologii, Immunologii i Anatomii Patologicznej, Instytut Reumatologii, Warszawa, Polska

⁵ Zakład Diagnostyki Hematologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

Correspondence: Prof. dr hab. n. med. Iwona Sudół-Szopińska,
Zakład Radiologii, Instytut Reumatologii, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa,
e-mail: sudolszopinska@gmail.com; tel./faks: +48 22 844 42 41

Słowa kluczowe

choroba
zwyrodnieniowa
stawów,
reumatoidalne
zapalenie stawów,
zapalenie błony
maziowej, tkanka
tłuszczowa,
adipocytokiny

Streszczenie

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest najczęstszą chorobą reumatyczną. Może się rozwijać jako pierwotne schorzenie narządu ruchu lub wtórnie w przebiegu innych zapalnych chorób stawów. Podobnie jak w przypadku większości chorób reumatycznych patogeneza choroby zwyrodnieniowej stawów nie została w pełni wyjaśniona. O tym, że istotną rolę w jej rozwoju odgrywają adipocytokiny, czyli mediatory zapalne produkowane w tkance tłuszczowej, wiadomo od kilku lat, a procesy zapalne zachodzące w tkance tłuszczowej, prowadzące do rozwoju zmian zwyrodnieniowych, są wiodącym tematem badań wielu laboratoriów immunologicznych. Zmianom degeneracyjnym u chorych na chorobę zwyrodnieniową często towarzyszy wtórny proces zapalny z obecnością nacieków komórkowych w błonie maziowej. W wielu przypadkach duże nasilenie zmian zapalnych jest podobne jak w innych jednostkach chorobowych, zwłaszcza w reumatoidalnym zapaleniu stawów, co utrudnia różnicowanie przy użyciu badań obrazowych. Może to mieć znaczące implikacje kliniczne, np. w odniesieniu do ultrasonografii, która jest podstawowym badaniem obrazowym w diagnostyce, monitorowaniu skuteczności leczenia czy w potwierdzaniu remisji u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. W niniejszym artykule omówiono patogenезę trzech elementów obrazu chorobowego choroby zwyrodnieniowej stawów, tj. zapalenia błony maziowej, z uwagi na trudności różnicowania synovitis w przebiegu tej choroby i reumatoidalnego zapalenia stawów, oraz osteofitów i podchrzęstnej sklerotyzacji, ze względu na istotne znaczenie czynnika zapalnego w ich powstawaniu.

Key words

osteoarthritis,
rheumatoid arthritis,
synovitis, adipose tissue,
adipocytokines

Abstract

Osteoarthritis is the most common rheumatoid disease. It may develop as a primary disease of the motor organ or as a secondary one in the course of other inflammatory joint diseases. Similarly to the majority of rheumatoid conditions, the pathogenesis of osteoarthritis has not been fully explained. The fact that its development is determined by adipocytokines, which are inflammatory mediators produced in the adipose tissue, has been known for several years. Additionally, inflammatory processes taking place in the adipose tissue that lead to degenerative changes are the main subject of studies conducted by various immunological laboratories. Degenerative changes in patients with osteoarthritis are frequently accompanied by secondary inflammation with cellular infiltrations in the synovial membrane. In numerous cases, the intensification of inflammatory lesions resembles changes seen in arthritis, particularly in rheumatoid arthritis, which inhibits the differential diagnosis by means of imaging examinations. This may have significant clinical implications, e.g. with respect to sonography, which is the basic imaging examination in diagnosing rheumatoid arthritis, monitoring the efficacy of implemented treatment or confirming remission. This article discusses the pathogenesis of three elements of osteoarthritis, i.e. synovitis (due to the difficulties in differentiation of synovitis in the course of osteoarthritis and in rheumatoid arthritis) as well as osteophytes and subchondral sclerosis (due to the significance of the inflammatory factor in their development).

Wstęp

Podobnie jak w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) omówionego w I części tego artykułu⁽¹⁾ badania histopatologiczne i immunologiczne tkanki tłuszczowej uzyskanej od chorych na chorobę zwyrodnieniową stawów (ChZS) wykazują obecność nacieków komórkowych, w skład których wchodzi głównie makrofagi, limfocyty, komórki tłuszczne i komórki *natural killers* – NK⁽²⁾. Wykazano ponadto, że tkanka tłuszczowa produkuje czynniki wzrostu oraz adipocytokiny, czyli różne czynniki rozpuszczalne, do których należą m.in. klasyczne adipocytokiny (tj. leptyna, adiponektyna i rezystyna, produkowane głównie przez adipocyty), cytokiny prozapalne i składowe dopełniacza. Wszystkie mogą wpływać na metabolizm chrząstki i błony maziowej. Na modelowym przykładzie tkanki tłuszczowej ciała Hoffy (*infrapatellar fat pad*, IPFP) obecność komórek zapalnych stwierdzono u 36% pacjentów z ChZS. W porównaniu z pacjentami z RZS nacieki te są mniej liczne i nie tworzą zorganizowanej ektopowej tkanki limfatycznej, niemniej mogą modulować czynność komórek drogą auto-, para- i endokrynną* i wszystkie mogą wpływać na metabolizm chrząstki i błony maziowej oraz podtrzymywać reakcję zapalną⁽³⁻⁵⁾.

Rola czynników zapalnych w etiopatogenezie ChZS

ChZS jest powszechną chorobą wieku podeszłego charakteryzującą się uszkodzeniem chrząstki szklistej i obecnością kostnych zmian proliferacyjnych. Patogeneza ChZS nie została do końca poznana, niemniej podkreśla się rolę czynników mechanicznych, genetycznych, hormonalnych,

* Parakrynnny – komórka wydziela np. cytokiny, na które odpowiadają inne komórki, znajdujące się w bezpośrednim sąsiedztwie. Endokrynnny – czynnik jest uwalniany do krwiobiegu i działa ogólnoustrojowo. Autokrynnny – ta sama komórka wydziela czynnik i na niego odpowiada.

Introduction

Similarly to rheumatoid arthritis (RA) discussed in Part I of this article⁽¹⁾, histopathological and immunological examinations of the adipose tissue collected from patients with osteoarthritis (OA) reveal the presence of cellular infiltrations containing mainly macrophages, lymphocytes, mastocytes and natural killers (NK cells)⁽²⁾. Furthermore, it has been shown that the adipose tissue produces growth factors and adipocytokines, i.e. various soluble factors, including: classic adipocytokines (such as leptin, adiponectin and resistin produced mainly by adipocytes), pro-inflammatory cytokines and components of the complement system. All of them may affect the metabolism of the cartilage and synovium. In the example of Hoffa's body (*infrapatellar fat pad*, IPFP), the presence of inflammatory cells was observed in 36% of patients with OA. When compared with RA patients, such infiltrations are less numerous and do not form an organized ectopic lymphatic tissue. Nonetheless, they may modulate cellular function in auto-, para- and endocrine manners* and all of them may affect the metabolism of the cartilage and synovium as well as sustain the inflammatory reaction⁽³⁻⁵⁾.

Role of inflammatory factors in etiopathogenesis of OA

Osteoarthritis is a common disease of old age characterized by damage to the hyaline cartilage and presence of proliferative bone changes. The pathogenesis of OA is not fully understood but the role of mechanical, genetic, hormonal, metabolic and, finally, inflammatory and immunological factors is emphasized. Recently, the role of the adipose

* Cytokines are glycoproteins of low molecular mass, which are most frequently secreted out of the cells and affect their metabolism/function by binding to specific cell surface receptors (of the same or different type).

metabolicznych, wreszcie zapalnych i immunologicznych. W ostatnim okresie wskazuje się na istotną rolę tkanki tłuszczowej jako źródła zapalnych komórek immunologicznych⁽³⁾.

W niniejszym artykule omówiono patogenezę trzech elementów obrazu chorobowego ChZS, tj. zapalenia błony maziowej (*synovitis*), z uwagi na trudności jej różnicowania w przebiegu ChZS i RZS, oraz osteofitów i podchrzęstnej sklerotyzacji, z uwagi na istotne znaczenie czynnika zapalnego w ich powstawaniu.

Zmiany w przebiegu ChZS dotyczą wszystkich struktur stawu, tj. chrząstki stawowej, podchrzęstnych warstw kości, błony maziowej i struktur okołostawowych⁽⁶⁾. Niezależnie od czynnika etiologicznego uszkodzenie w pierwszym etapie obejmuje chrząstkę szklistą (ryc. 1) i prowadzi do zmian fenotypu/funkcji chondrocytów oraz składu macierzy międzykomórkowej.

Chrząstkę tworzą chondrocyty (2–10% objętości chrząstki) oraz macierz (*matrix*), w skład której wchodzi przede wszystkim woda (65–80%), kolagen (10–30%) i proteoglikany (5–10%), resztę stanowią białka niekolagenowe i niewielka ilość lipidów. Proteoglikany są zbudowane z rdzenia białkowego i przyłączonych do nich łańcuchów glikozaminoglikanów (polisacharydów). Głównym proteoglikanem chrząstki jest agrekan, zawierający łańcuchy siarczanu chondroityny i siarczanu keratanu. Dominującym typem kolagenu jest typ II (w mniejszym stopniu m.in. IX i XI). Kolagen tworzy rusztowanie dla macierzy chrząstki, zapewnia chrząstce spistość, wytrzymałość mechaniczną i nadaje jej kształt.

Zmiany degeneracyjne w chrząstce zaczynające kaskadę zmian destrukcyjnych stawu są indukowane przede wszystkim przez czynniki zapalne produkowane przez błonę maziową, tkankę tłuszczową oraz aktywację mechanoreceptorów w chondrocytach i osteoblastach.

Patogeneza *synovitis* u pacjentów z ChZS

U większości chorych z ChZS w badaniu histopatologicznym wykrywa się cechy *synovitis*^(7–10). O ile u chorych na RZS przypuszczalnym czynnikiem prowadzącym do rozrostu warstwy wyściółkowej i nacieku zapalnego warstwy podwyściółkowej są czynniki środowiskowe (palenie tytoniu i bakteria *Porphyromonas gingivalis*)^(11,12), o tyle w przypadku ChZS punktem spustowym wydają się cząsteczki/produkty uwalniane w wyniku uszkodzenia chrząstki, prawdopodobnie działające poprzez receptory układu odporności wrodzonej, tzw. receptory rozpoznające wzorce (*pattern recognition receptors*, PRRs), np. receptory Toll-podobne, a wtórnie także poprzez inne czynniki prozapalne, np. cytokiny, które działają drażniąco na błonę maziową, prowadząc do jej zapalenia i indukcji odpowiedzi immunologicznej⁽¹³⁾. PRRs oprócz wzorców związanych z patogenami mogą rozpoznawać wzorce związane z uszkodzeniem tkanek (tzw. *damage-associated molecular patterns*, DAMPs). Typowe dla ChZS DAMPs to uwolnione fragmenty chrząstki stawowej (biglikan, fibronektyna, fragmenty łańcuchów kwasu hialuronowego, tenascyna C), niektóre białka osocza (m.in. α_1 -mikroglobulina,

tissue, as the source of inflammatory immune cells, has been taken into account⁽³⁾.

This article discusses the pathogenesis of three elements of OA picture, i.e. synovitis (due to the difficulties in differentiation of synovitis in the course of OA and RA) as well as osteophytes and subchondral sclerosis (due to the significance of the inflammatory factor in their development).

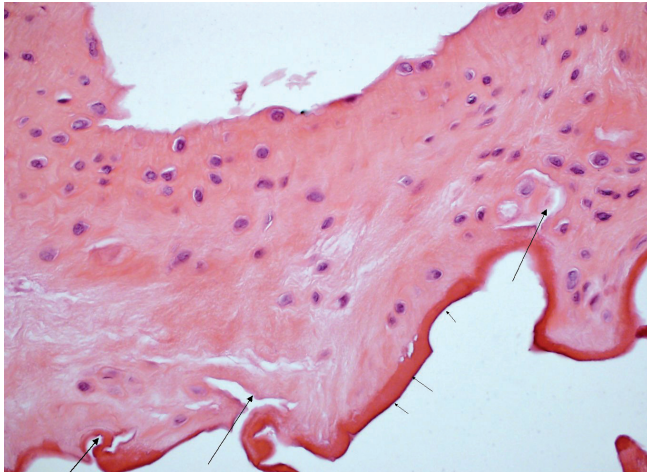
The lesions in OA affect all structures of a joint i.e. articular cartilage, subchondral bone layers, synovium and periarticular structures⁽⁶⁾. Irrespective of the etiological factor, in the first stadium, the damage involves the hyaline cartilage (fig. 1) and leads to the changes of phenotype/functions of chondrocytes and composition of the extracellular matrix.

The cartilage is composed of chondrocytes (2–10% of the cartilage) and matrix which is primarily composed of water (65–80%) as well as collagen (10–30%) and proteoglycans (5–10%), the remaining elements are non-collagen proteins and low number of lipids. Proteoglycans are composed of protein core with attached glycosaminoglycan chains (polysaccharides). The main proteoglycan of the cartilage is aggrecan which contains chains of chondroitin sulfate and keratan sulfate. The dominant collagen type is type II (and to a lesser degree, types IX and XI). Collagen forms a scaffold for the cartilage matrix. It is also responsible for the cohesiveness and mechanical resistance of the cartilage and gives it shape.

Degenerative lesions in the cartilage, which begin the cascade of destructive changes, are primarily induced by inflammatory factors produced by the synovium, adipose tissue and activation of mechanoreceptors in chondrocytes and osteoblasts.

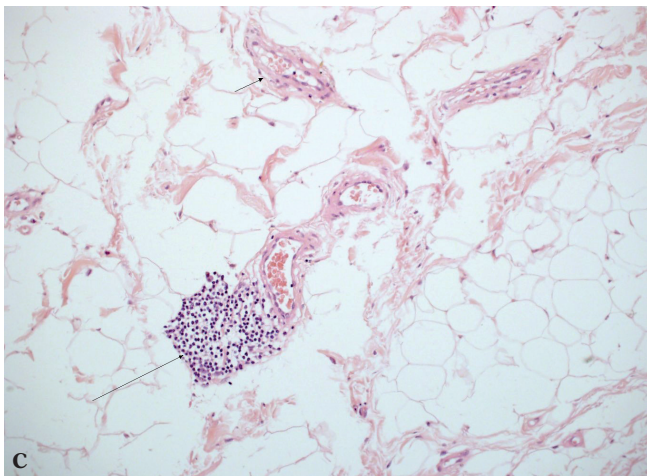
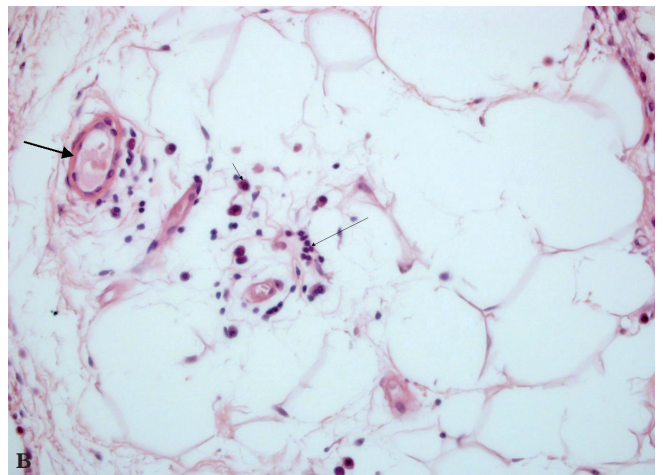
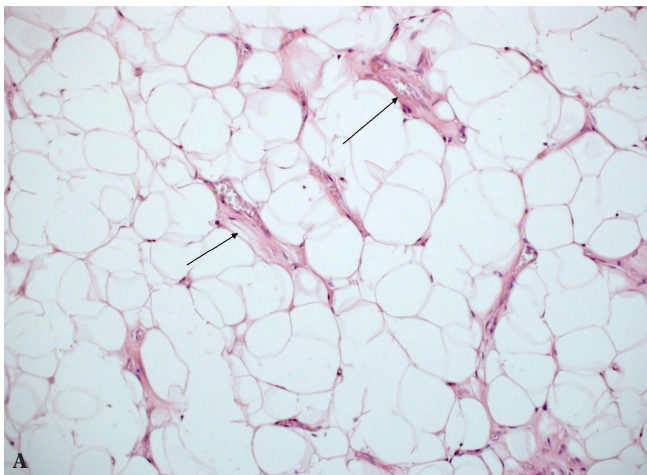
Pathogenesis of synovitis in patients with OA

The majority of OA patients manifest features of synovitis on histopathological examination^(7–10). In RA patients, presumable factors responsible for the proliferation of the lining layer and inflammatory infiltration of the sublining are environmental factors such as smoking and *Porphyromonas gingivalis* bacteria^(11,12). In the case of OA, however, the trigger points appear to be the molecules/products which are released when cartilage is damaged and which probably operate through the receptors of innate immune system, so-called, pattern recognition receptors (PRRs), e.g. Toll-like receptors, and secondarily, also through other proinflammatory factors, such as cytokines, which irritate the synovial membrane causing its inflammation and inducing immune response⁽¹³⁾. Apart from the pathogen-associated patterns, PRRs also recognize damage-associated molecular patterns (DAMPs). DAMPs that are typical of OA are released fragments of the articular cartilage (biglycans, fibronectin, fragments of hyaluronic acid chains or tenascin C), some plasma proteins (such as α_1 -microglobulin, α_2 -microglobulin or fibrinogen), intracellular alarmins



Ryc. 1. Chrząstka szklista od chorego na ChZS. Widoczne liczne zmiany zwyrodnieniowe w postaci pęknięć i szczelin (długie strzałki) i obecności złożeń włóknika na powierzchni (krótkie strzałki). Pow. 400×, barwienie hematoxyliną i eozyną (H&E)

Fig. 1. Hyaline cartilage of OA patient. Numerous degenerative lesions in the forms of ruptures and fissures (long arrows) and presence of fibrin collections on the surface (short arrows). 400× magnification; hematoxylin and eosin stain (H&E)



Ryc. 2. Ciało tłuszczowe Hoffy w ChZS: **A.** w tkance tłuszczowej cechy angiogenezy (strzałki); **B.** niewielkie nacieki zapalne z limfocytów i komórek plazmatycznych (cienka strzałka) oraz cechy angiogenezy (gruba strzałka); **C.** ogniskowy naciek zapalny z limfocytów (strzałka). Pow. 200×, barwienie H&E

Fig. 2. Hoffa's fat pad in OA: **A.** angiogenesis in the adipose tissue (arrows); **B.** slight inflammatory infiltration by lymphocytes and plasma cells (thin arrow) and features of angiogenesis (thick arrow); **C.** focal inflammatory infiltration by lymphocytes (arrow). 200× magnification; H&E stain

α_2 -makroglobulina, fibrynogen), wewnątrzkomórkowe alarminy (m.in. *high-mobility group box 1*, HMGB1) i kryształy uwalniane z podchrzęstnych warstw kości. DAMPs przyłączają się do PRRs na powierzchni makrofagów, fibroblastów błony maziowej i chondrocytów, prowadząc do ich aktywacji i produkcji mediatorów zapalenia⁽²⁾.

Aktywowane makrofagi produkują różne czynniki wzrostu, cytokiny i enzymy, które przyczyniają się do rozrostu błony

(among others high-mobility group box 1, HMGB1) and crystals released from subchondral bone layers. DAMPs attach to PRRs on the surface of macrophages, fibroblasts of the synovial membrane and chondrocytes. This leads to their activation and production of inflammatory mediators⁽²⁾.

Activated macrophages produce various growth factors, cytokines and enzymes which contribute to the

maziowej, indukują wysięk w stawie poprzez rozszerzenie naczyń, wpływają na tworzenie się osteofitów oraz prawdopodobnie mogą wpływać na metabolizm tkanki podchrzęstnej (o czym w dalszej części tekstu). Neutrofile potęgują niszczenie chrząstki i prowadzą do martwicy tkanki tłuszczowej poprzez produkcję cytokin IL-6, IL-8 i metaloproteiny MMP8⁽⁵⁾. Eozynofile i bazofile uwalniają histaminę, zwiększając produkcję enzymów i prozapalnych mediatorów w fibroblastach synowialnych i chrząstce, które degradują macierz⁽⁵⁾. Limfocyty pomocnicze Th1 u chorych na ChZS wykazują typową dla tej linii komórkowej ekspresję IL-2, IL-3, IFN- γ i GM-CSF i mogą niszczyć chrząstkę bezpośrednio lub pośrednio przez aktywację makrofagów⁽⁵⁾.

W rozwoju *synovitis* istotną rolę odgrywa także tkanka tłuszczowa⁽¹⁾. Zarówno naciekające ją komórki immunologiczne (ryc. 2), jak i wydzielane przez tkankę tłuszczową adipocytokiny mogą stymulować makrofagi do indukowania rozrostu błony maziowej.

Obraz histopatologiczny błony maziowej chorych na ChZS jest zwykle heterogenny: w obrębie jednego stawu obserwuje się cechy włóknienia, tuż obok aktywnych zmian zapalnych przypominających *synovitis* w przebiegu RZS, czyli hiperplazję (rozrost) komórek warstwy wyściółkowej błony maziowej, nacieki zapalne złożone głównie z limfocytów T i monocytów w warstwie podwyściółkowej, a także neowaskularyzację^(2,10,11,13,14) (ryc. 3). W przeciwieństwie do *synovitis* w przebiegu RZS, w ChZS nie powstaje ektopowa tkanka limfatyczna.

Wynika z tego, że w badaniach obrazowych nie będziemy potrafili zróżnicować *synovitis* w przebiegu RZS i ChZS. Dotyczy to zresztą wszystkich postaci zapaleń stawów, gdzie obraz zapalenia błony maziowej na obecnym etapie wiedzy immunologicznej i histopatologicznej jest bardzo podobny. Jedynym wyróżnikiem jest obecność ektopowej tkanki limfatycznej w RZS. Ma to poważne implikacje kliniczne, nie tylko pod kątem możliwości różnicowania zapaleń stawów, w tym m.in. postaci nieodróżnionych, ale także pod kątem monitorowania skuteczności leczenia czy decydowania o remisji – pewien element *synovitis* niekoniecznie będzie wskazywał na utrzymujące się zapalenie na tle choroby zasadniczej, ale będzie wyrazem zmian degeneracyjnych.

Spektakularnym przykładem współistnienia zmian proliferacyjnych/osteofitów oraz zapalenia błony maziowej jest zwyrodnienie stawu nadgarstkowo-śródręcznego kciuka (*rhizarthrosis*) (ryc. 4). Z uwagi na jego częste zajęcie przez ChZS Larsen (twórca jednej z bardziej popularnych skal oceny zaawansowania zmian w RZS) wyłączył go ze swojej klasyfikacji w 1995 roku. Nikt jednak nie zagwarantuje, że u pacjenta z klinicznym podejrzeniem RZS cechy *synovitis* w tym stawie, nawet przy obecności osteofitów, będą świadczyły tylko o procesie zwyrodnieniowym. Stąd też przypuszczalnie staw czworoboczno-śródręczny kciuka w większości klasyfikacji radiologicznych, mimo ich modyfikacji, pozostał jednym z elementów oceny nadgarstków i rąk w diagnostyce RZS (m.in. w klasyfikacji Sharpa/van der Heijde czy SENS)⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Problem różnicowania zmian zwyrodnieniowych i procesu reumatycznego może dotyczyć także innych stawów (ryc. 5).

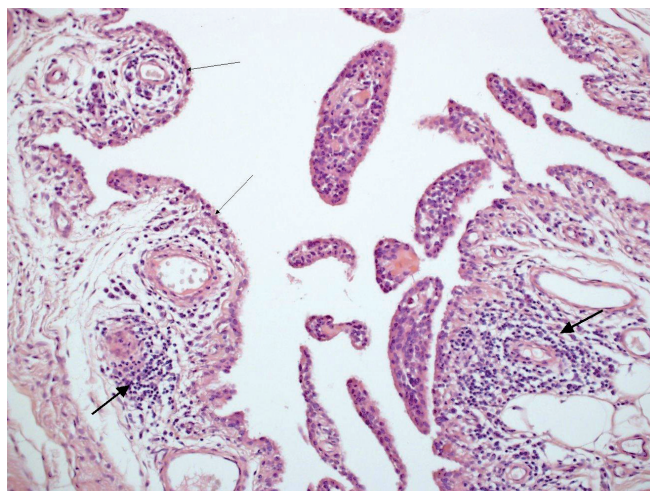
proliferation of the synovium, induce joint effusion by dilating vessels, affect the formation of osteophytes and probably have an effect on the metabolism of the subchondral tissue (see below). Neutrophils enhance cartilage degradation and lead to necrosis of the adipose tissue by producing IL-6 and IL-8 cytokines and metalloproteinase MMP8⁽⁵⁾. Eosinophils and basophils release histamine as well as enhance the production of enzymes and proinflammatory mediators in synovial fibroblasts and cartilage, which degrade the matrix⁽⁵⁾. In OA patients, T-helper cells (lymphocytes Th1) show expression of IL-2, IL-3, IFNs and GM-CSF, which is typical of this cell line, and may degrade the cartilage directly or indirectly by macrophage activation⁽⁵⁾.

Another significant factor in the development of *synovitis* is the adipose tissue⁽¹⁾. Both immune cells that infiltrate it (fig. 2) and adipocytokines secreted by the adipose tissue may stimulate macrophages to induce the proliferation of the synovial membrane.

The histopathological picture of the synovium in patients with OA is usually heterogeneous: within one joint, one may observe fibrosis next to active inflammatory lesions resembling RA *synovitis*, i.e. hyperplasia (proliferation) of the synovial lining cells, inflammatory infiltrations consisting mainly of T-cells and monocytes in the sublining as well as neovascularization^(2,10,11,13,14) (fig. 3). Contrary to *synovitis* in the course RA, in OA, there is no ectopic lymphatic tissue.

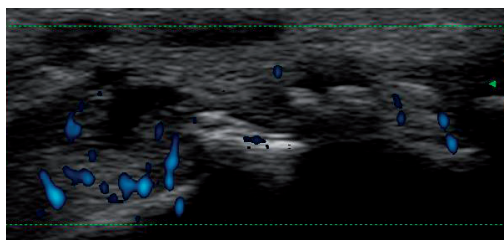
Therefore, in imaging examinations, the differentiation of RA and OA *synovitis* is not feasible. This refers to all types of arthritis in which, based on current immunological and histopathological knowledge, the presentation of *synovitis* is very similar. One of the distinguishing features is the presence of ectopic lymphatic tissue in RA. This has serious clinical implications not only in terms of differential diagnosis of arthritis types, including undifferentiated types, but also in terms of treatment monitoring or stating the remission – a certain element of *synovitis* will not necessarily indicate persisting inflammation connected with the underlying disease but may be a manifestation of degenerative changes.

A particular example of the coexistence of proliferative changes/osteophytes and *synovitis* is degeneration of the carpometacarpal joint of the thumb (*rhizarthrosis*) (fig. 4). Due to its frequent involvement by OA, Larsen (the author of one of the most popular scales of RA advancement) excluded it from his classification in 1995. No one, however, will guarantee that in a patient with a clinical suspicion of RA, the features of *synovitis* in this joint attest to degenerative process, even when osteophytes are observed. Hence, the carpometacarpal joint of the thumb remains one of the elements of wrist and hand assessment in RA diagnosis in most of radiological classifications, despite their modifications (e.g. in Sharp/van der Heijde score or SENS)⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. The problem in differentiating between degenerative changes and rheumatoid process may also concern other joints (fig. 5).



Ryc. 3. Rozrost kosmków (cienkie strzałki), niewielki rozplem synowocytów, miernego stopnia nacieki zapalne z limfocytów i komórek plazmatycznych (grube strzałki), cechy angiogenezy. Pow. 200×, barwienie H&E

Fig. 3. Proliferation of villi (thin arrows), slight proliferation of synoviocytes, average inflammatory infiltrations of lymphocytes and plasma cells (thick arrows), features of angiogenesis. 200× magnification; H&E stain



Ryc. 4 A, B. Zaawansowana choroba zwyrodnieniowa stawu nadgarstkowo-śródręcznego kciuka w badaniu w skali szarości (A) i z opcją dopplera mocy (B): duże proliferacje kostne na krawędziach powierzchni stawowych. W jamie stawu pogrubiała błona maziowa z obecnością pojedynczych naczyń procesu zapalnego – cechy przewlekłego zapalenia błony maziowej (rhizarthrosis)

Fig. 4 A, B. Advanced osteoarthritis in the carpometacarpal joint of the thumb in grey scale examination (A) and in power Doppler ultrasound (B): large osseous proliferations on the edges of articular surfaces. Thickened synovial membrane in the joint cavity with single vessels of inflammatory process – features of chronic synovitis (rhizarthrosis)

Ryc. 5. Badanie USG: zaawansowane zmiany proliferacyjne w stawie PIP, z obecnością pogrubiałej i intensywnie unaczynionej błony maziowej oraz nadżerek

Fig. 5. US examination: advanced proliferative changes in the PIP joint with thickened and intensely vascularized synovium as well as erosions

Rola czynników zapalnych w powstawaniu osteofitów

Czynnik zapalny ma, obok czynników genetycznych, znaczenie w powstawaniu osteofitów, co szczególnie dotyczy pacjentów reumatycznych (ryc. 6). W osteofitach stwierdzono obecność czynnika wzrostu TGF- β , IGF-1 oraz leptyny. Rodzina czynników wzrostu TGF- β odgrywa podstawową rolę w indukowaniu aktywności osteoblastów poprzez promowanie różnicowania komórek macierzystych szpiku w obrębie linii osteoblastycznej (osteoblastogeneza), jest też mitogenem ludzkich prekursorów osteoblastów. Wstrzyknięcie dostawowe TGF- β szczurom indukowało powstanie dużych osteofitów⁽¹⁸⁾. Ważnym pośrednim czynnikiem w procesie tworzenia osteofitów są także makrofagi warstwy wyściółkowej błony maziowej, które są istotnym producentem cytokin prozapalnych (TNF- α i IL-1 β), chemotaktycznych (chemokin) oraz czynników wzrostu regulujących chondrogenezę, które obok białka macierzy pozakomórkowej wpływają na różnicowanie się komórek mezenchymalnych w zakresie linii chondrocytarnej w nową chrząstkę i kość^(19,20). Niektóre z tych związków są zdolne indukować zapalenie błony maziowej

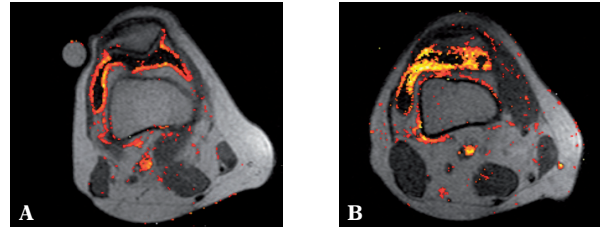
Role of inflammatory factors in the formation of osteophytes

The inflammatory factor, next to genetic factors, has its role in osteophyte formation, which particularly concerns rheumatoid patients (fig. 6). Osteophytes reveal the presence of growth factor TGF- β , IGF-1 and leptin. The TGF- β family plays a vital role in inducing osteoblast activity by promoting stem cell differentiation in the bone marrow within the osteoblastic cell line (osteoblastogenesis). It is also a mitogen of human precursors of osteoblasts. Intra-articular administration of TGF- β to rats induced the formation of large osteophytes⁽¹⁸⁾. What is more, macrophages of the synovium lining layer constitute an important secondary factor in osteophyte formation. They are significant producers of proinflammatory cytokines (TNF- α and IL-1 β), chemokines (chemotactic cytokines) and growth factors regulating chondrogenesis, which, next to the extracellular matrix protein, affect mesenchymal cell differentiation within chondrocyte cell line into a new cartilage and bone^(19,20). Some of these compounds are capable of inducing synovitis in animal studies⁽²¹⁾.



Ryc. 6. Zdjęcie rentgenowskie boczne stawów kolanowych: podchrzęstna sklerotyzacja

Fig. 6. Lateral X-ray of the knee: subchondral sclerosis



Ryc. 7. Maksymalne wzmocnienie sygnału po i.v. podaniu środka kontrastującego w badaniu MR stawu kolanowego w przebiegu RZS (A) i choroby zwyrodnieniowej stawu (B)

Fig. 7. Maximal enhancement of the synovium following contrast i.v. injection in MR study of the knee in patients with RA (A) and OA (B)

w badaniach na modelach zwierzęcych⁽²¹⁾. W badaniach immunologicznych potwierdzono, iż osteofity powstają z tych komórek mezenchymalnych, które są zlokalizowane w okostnej lub w jej pobliżu^(19,20).

Niektóre działania makrofagów, takie jak wytwarzanie przez nie cytokiny TNF- α , są hamowane przez obwodowe współczulne neurotransmitery – norepinefrynę, neuropeptyd Y (NPY) i adenozyne⁽²²⁾. W *synovitis* oraz w tkance tłuszczowej u pacjentów z RZS i ChZS gęstość włókien nerwowych współczulnych jest dramatycznie zredukowana, zaś gęstość prozapalnych włókien nerwowych czuciowych peptyderygicznych C wydzielających substancję P ulega zwiększeniu^(5,23). Substancja P, podobnie jak TNF- α i IL-1 β , indukuje tlenek azotu, który jest mediatorem zapalenia w synowocytach reumatoidalnych oraz w eksperymentalnych modelach zapalenia^(5,23). Aktywuje komórki zapalne i synowocyty, stymuluje produkcję IL-1 i zwiększa jej efekty tkankowe⁽⁶⁾. Stężenie substancji P w tkankach stawowych chorych koreluje z aktywnością IL-6⁽⁶⁾. Ponadto stymuluje ona (i kilka innych neurotransmiterów, np. noradrenalina) syntezę IL-6 i IL-8 w synowocytach błony maziowej *in vitro* i w wielu tkankach zwiększa produkcję: IL-1 β , TNF- α , czynnika jądrowego kappa B i anionu nadtlenkowego O₂⁽⁶⁾. Ponadto ma silne działanie aktywizujące fibroblasty i produkcję macierzy pozakomórkowej⁽⁵⁾. Powoduje także rozszerzenie naczyń, co prowadzi do wynacznienia komórek układu immunologicznego, a następnie do obrzęku ciała tłuszczowego Hoffy – IPFP. Obrzęk IPFP z kolei często prowadzi do klinowania ciała tłuszczowego, to zaś może prowadzić do jego niedokrwienia i martwicy⁽⁵⁾. Niedokrwienie indukuje uwalnianie neurotropiny – naturalnego czynnika wzrostu, który aktywuje uwalnianie substancji P. Tak powstaje błędne

Immunological research confirmed that osteophytes are formed from the mesenchymal cells that are localized in the periosteum or its vicinity^(19,20).

Some of the activities of macrophages, such as producing TNF- α cytokines, are inhibited by peripheral sympathetic neurotransmitters – norepinephrine, neuropeptide Y (NPY) and adenosine⁽²²⁾. In synovitis and in the adipose tissue of patients with RA and OA, the density of sympathetic nerve fibers is dramatically reduced but the density of proinflammatory peptidergic C sensory fibers that secrete substance P is increased^(5,23). Similarly to TNF- α and IL-1 β , substance P induces nitric oxide which is an inflammatory mediator in rheumatoid synoviocytes and in experimental models of the inflammation^(5,23). It activates inflammatory cells and synoviocytes, stimulates IL-1 production and enhances its effects on tissues⁽⁶⁾. The concentration of substance P in articular tissues of patients is correlated with IL-6 activity⁽⁶⁾. What is more, together with several other neurotransmitters (e.g. noradrenaline), it stimulates IL-6 and IL-8 *in vitro* synthesis in synoviocytes. Moreover, in numerous tissues, it enhances the production of: IL-1 β , TNF- α , nuclear factor kappa B and superoxide anion O₂⁽⁶⁾. Furthermore, it exerts strong activating effects on fibroblasts and on the production of extracellular matrix⁽⁵⁾. It also causes dilation of vessels which leads to the extravasation of the immune system cells and, subsequently, to edema of the Hoffa's fat pad – IPFP. IPFP edema frequently results in jamming of the fat pad which, in turn, may lead to its ischemia and necrosis⁽⁵⁾. Ischemia induces neurotrophin release – a natural growth factor that activates substance P release. This is how a vicious circle is created which is probably responsible for persisting

koło prawdopodobnie odpowiedzialne za utrzymywanie się przewlekłego stanu zapalnego ciała Hoffy⁽⁵⁾. IPFP u osób z ChZS zawiera więcej nerwów o małej średnicy zawierających substancję P niż średnich czy dużych, co oznacza, że IPFP zawiera część zakończeń czuciowych stawu kolanowego i może być źródłem silnego bólu u pacjentów z ChZS⁽⁵⁾. U osób z bólem w przednim przedziale kolana i u pacjentów z RZS liczba włókien wydzielających substancję P jest nawet 8-krotnie większa niż włókien nerwowych współczulnych wydzielających przeciwzapalną norepinefrynę i endogenne opioidy, które hamują percepcję bólu na drodze antagonistycznej względem substancji P⁽⁵⁾.

Rola czynników zapalnych w powstawaniu podchrzęstnej sklerotyzacji

Procesy zapalne indukują także zmiany w tkance podchrzęstnej (ryc. 6). Jeszcze do niedawna uważano, że obserwowane w przebiegu ChZS pogrubienie i sklerotyzacja podchrzęstnych warstw kości są zjawiskiem wtórnym⁽⁶⁾. Od kilku lat wiadomo jednak, że zmiany w podchrzęstnych warstwach kości przebiegają równolegle, a czasem wyprzedzają zmiany w chrząstce (analogicznie do zmian w szpiku kostnym w przebiegu RZS czy w spondyloartropatii osiowej/zapaleniu stawów krzyżowo-biodrowych)⁽²⁴⁾. Produkowane w podchrzęstnej cytokiny i czynniki wzrostu prowadzą do niszczenia chrząstki poprzez stymulowanie chondrocytów do produkcji zwiększonych ilości metaloproteinaz macierzy i hamowanie syntezy agrekanu⁽²⁵⁾. Ponadto mogą indukować hipertroficzne różnicowanie się chondrocytów lub stymulować chondrocyty w sposób parakryny⁽⁵⁾. W rezultacie dochodzi do postępującej sklerotyzacji i korelującego z nią usztywnienia kości, co może sprzyjać powstawaniu nowych uszkodzeń chrząstki stawowej w wyniku nieprawidłowego rozkładu napięć mechanicznych lub mikrozłamania⁽⁶⁾. Co więcej, postępowi sklerotyzacji nie towarzyszy adekwatny wzrost mineralizacji, co może wskazywać na zaburzenia procesu przebudowy kości w ChZS⁽⁶⁾. Szereg danych potwierdza istnienie zaburzeń czynności osteoblastów pochodzących z podchrzęstnych warstw kości chorych. Wykryto m.in. nieprawidłową odpowiedź na stymulację parathormonem, witaminą D₃, prostaglandyną E₂ i niektórymi czynnikami wzrostu, w efekcie czego dochodzi do zaburzeń produkcji białek kolagenowych i niekolagenowych, w tym osteokalcyny⁽²⁶⁻²⁹⁾.

Podsumowanie

Wykładnikiem dokładności metody diagnostycznej jest jej zdolność do identyfikowania przypadków fałszywie dodatnich. Niestety, badania histologiczne i immunologiczne wskazują, że badania obrazowe, w tym przypadku USG i rezonans magnetyczny (MR), nie pozwolą na pewnym etapie chorób na różnicowanie zapalenia błony maziowej reumatycznego i *synovitis* w przebiegu ChZS. Wyjątkiem jest wczesna faza RZS, przed wdrożeniem leczenia, w której wszystkie komponenty zapalenia, a zwłaszcza widoczne w badaniach obrazowych przekrwienie, są bardziej nasilone niż w innych jednostkach reumatycznych, w tym

inflammation of the Hoffa's body⁽⁵⁾. IPFP in patients with OA contains more nerves with low diameters, where substance P is present, than with medium or large ones. This means that IPFP contains a part of sensory endings of the knee and may be the source of severe pain in patients with OA⁽⁵⁾. In persons experiencing pain in the anterior aspect of the knee and in RA patients, the number of fibers secreting substance P is ever 8 times greater than the number of sympathetic nerve fibers secreting anti-inflammatory norepinephrine and endogenous opioids which inhibit the perception of pain by acting on substance P in an antagonistic manner⁽⁵⁾.

Role of inflammatory factors in the formation of subchondral sclerosis

Inflammatory processes also cause changes in the subchondral tissue (fig. 6). Until recently, it was thought that the thickening and sclerosis of subchondral layers, which are observed in the course of OA, are a secondary phenomenon⁽⁶⁾. For several years, however, it has been known that the lesions in the subchondral layers occur simultaneously and sometimes, even precede the development of cartilage lesions (analogically to the changes in the bone marrow in the course of RA or in spondyloarthropathy/sacroiliac arthritis)⁽²⁴⁾. Cytokines and growth factors produced in the subchondral tissue lead to cartilage degradation by stimulating chondrocytes to produce increased amounts of matrix metalloproteinase and inhibiting aggrecan synthesis⁽²⁵⁾. Furthermore, they may induce hypertrophic differentiation of chondrocytes or stimulate chondrocytes in a paracrine manner⁽⁵⁾. This entails progressive sclerosis and correlated bone ankylosis, which may be conducive to the development of new articular cartilage damage resulting from improper distribution of mechanical tension or microfractures⁽⁶⁾. What is more, progressive sclerosis is not accompanied by adequate increase in mineralization, which may indicate the disorder in the process of bone remodeling in the course of OA⁽⁶⁾. A range of data confirm the existence of malfunctions of osteoblasts originating from the subchondral layers of involved bones. The presence of, among others, improper response to the stimulation with parathormone, vitamin D₃, prostaglandin E₂ and certain growth factors has been noticed. As a result, there are disorders in the production of collagen and non-collagen proteins, including osteocalcin⁽²⁶⁻²⁹⁾.

Conclusion

The ability of a diagnostic method to identify false positive cases is a determinant of its accuracy. Unfortunately, histological and immunological studies reveal that in a certain disease stadium, imaging examinations, in this case sonography and magnetic resonance imaging (MRI), preclude the differentiation between rheumatic synovitis and synovitis developing in the course of OA. The early stage of RA, prior to the implementation of treatment, is an exception. In this case, all elements of inflammation, particularly hyperemia visualized by imaging examinations, are more intensified than in other rheumatic entities, including OA. However,

w ChZS. Jednak już w trakcie leczenia utrzymujące się na pewnym poziomie pogrubienie i zwiększone unaczynienie *synovium* będą mogły wynikać bądź z przewlekającego się RZS, bądź z nakładających się zmian zwyrodnieniowych, z obecnością zapalenia błony maziowej na skutek jej „drażnienia” przez drobiny uszkodzonej chrząstki. Ma to istotne znaczenie kliniczne zwłaszcza w odniesieniu do ultrasonografii, która w praktyce klinicznej jest wiodącym badaniem radiologicznym w monitorowaniu skuteczności leczenia RZS pacjentów reumatycznych. Pewien element *synovitis* może mieć podłoże degeneracyjne i prawdopodobnie nie będziemy tego w stanie, na pewnym etapie tych chorób, zróżnicować. Obiecujące możliwości stwarzają dynamiczne badania MR (DCE-MR), które jak dotąd najdokładniej, spośród badań obrazowych, odzwierciedlają procesy zapalne toczące się w stawie i w szpiku kostnym oraz umożliwiając ich monitorowanie w trakcie leczenia, w sposób jakościowy i ilościowy^(12,24) (ryc. 7). Wstępne wyniki Cimmina i wsp.⁽³⁰⁾ wskazują na możliwość różnicowania RZS i łuszczykowego zapalenia stawów na podstawie różnic w lokalizacji zmian zapalnych pochewek prostowników, objętości zapalnie zmienionej błony maziowej i nasilenia jej procesu zapalnego. Są to wstępne badania, wymagające potwierdzenia na większej liczbie pacjentów, niemniej obiecujące w kontekście diagnostyki różnicowej wczesnych, a zwłaszcza niesklasyfikowanych (niezróżnicowanych) zapaleń stawów.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo/References

1. Sudol-Szopińska I, Kontny E, Zaniewicz-Kaniewska K, Prohorec-Sobieszek M, Saied F, Maśliński W: Role of inflammatory factors and adipose tissue in pathogenesis of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Part I: Rheumatoid adipose tissue. *J Ultrason* 2013; 53: 192–201.
2. Sokolove J, Lepus CM: Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013; 5: 77–94.
3. Ushiyama T, Chano T, Inoue K, Matsusue Y: Cytokine production in the infrapatellar fat pad: another source of cytokines in knee synovial fluids. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 108–112.
4. Kontny E, Plebanczyk M, Lisowska B, Olszewska M, Maldyk P, Masliński W: Comparison of rheumatoid articular adipose and synovial tissue reactivity to proinflammatory stimuli: contribution to adipocytokine network. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 262–267.
5. Clockaerts S, Bastiaansen-Jenniskens YM, Runhaar J, Van Osch GJVM, Van Offel JF, Verhaar JAN *et al.*: The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18: 876–882.
6. Hrycaj PZ, Łacki JK: Od zwyrodnienia do zapalenia – współczesne poglądy na patogenezę choroby zwyrodnieniowej stawów. *Nowa Med* 2002; 9: 7–16.
7. Goldenberg DL, Egan MS, Cohen AS: Inflammatory synovitis in degenerative joint disease. *J Rheumatol* 1982; 9: 204–209.
8. Lindblad S, Hedfors E: Arthroscopic and immunohistologic characterization of knee joint synovitis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1081–1088.
9. Haraoui B, Pelletier JP, Cloutier JM, Faure MP, Martel-Pelletier J: Synovial membrane histology and immunopathology in rheumatoid arthri-

tis and osteoarthritis. In vivo effects of antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 153–163.- 10. Mika J: [Differentiation rheumatoid arthritis and osteoarthrosis in US examination and X-ray examination of knees]. *Ultrasonografia* 2007; 7 (28): 26–32.
- 11. Sudol-Szopińska I, Kontny E, Maśliński W, Prochorec-Sobieszek M, Kwiatkowska B, Zaniewicz-Kaniewska K *et al.*: The pathogenesis of rheumatoid arthritis in radiological studies. Part I: Formation of inflammatory infiltrates within the synovial membrane. *J Ultrason* 2012; 12: 202–213.
- 12. Sudol-Szopińska I, Zaniewicz-Kaniewska K, Warczyńska A, Matuszewska G, Saied F, Kunisz W: The pathogenesis of rheumatoid arthritis in radiological studies. Part II: Imaging studies in rheumatoid arthritis. *J Ultrason* 2012; 12: 319–328.
- 13. Lohmander LS: The role of molecular markers to monitor breakdown and repair. In: Reginster JY, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Henrotin Y, Crasborn L (eds.): *Osteoarthritis: Clinical and Experimental Aspects*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1999: 296–311.
- 14. Adatia A, Rainsford KD, Kean WF: Osteoarthritis of the knee and hip. Part I: aetiology and pathogenesis as a basis for pharmacotherapy. *J Pharm Pharmacol* 2012; 64: 617–625.
- 15. Ravindran V, Rachapalli S: An overview of commonly used radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis clinical trials. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 1–6.
- 16. Guillemin F, Billot L, Boini S, Gerard N, Ødegaard S, Kvien TK: Reproducibility and sensitivity to change of 5 methods for scoring hand radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 778–786.

Conflict of interest

Authors do not report any financial or personal links with other persons or organizations, which might affect negatively the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

17. van der Heijde DM: Radiographic imaging: the 'gold standard' for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 Suppl 1: 9–16.
18. Boini S, Guillemin F: Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 817–827.
19. van Lent PLEM, Blom AB, van der Kraan P, Holthuysen AEM, Vitters E, van Rooijen N *et al.*: Crucial role of synovial lining macrophages in the promotion of transforming growth factor β -mediated osteophyte formation. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 103–111.
20. Blom AB, van Lent PLEM, Holthuysen AEM, van der Kraan PM, Roth J, van Rooijen N *et al.*: Synovial lining macrophages mediate osteophyte formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12: 627–635.
21. Kraan MC, Patel DD, Haringman JJ, Smith MD, Weedon H, Ahern MJ *et al.*: The development of clinical signs of rheumatoid synovial inflammation is associated with increased synthesis of the chemokine CXCL8 (interleukin-8). *Arthritis Res* 2001; 3: 65–71.
22. Weidler C, Holzer C, Harbuz M, Hofbauer R, Angele P, Schölmerich J *et al.*: Low density of sympathetic nerve fibres and increased density of brain derived neurotrophic factor positive cells in RA synovium. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 13–20.
23. O'Shaughnessy MC, Vetsika EK, Inglis JJ, Carleson J, Haigh R, Kidd BL *et al.*: The effect of substance P on nitric oxide release in a rheumatoid arthritis model. *Inflamm Res* 2006; 55: 236–240.
24. Sudol-Szopińska I, Kontny E, Maśliński W, Prochorec-Sobieszek M, Warczyńska A, Kwiatkowska B: Significance of bone marrow edema in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Pol J Radiol* 2013; 78: 57–63.
25. Sanchez C, Deberg MA, Piccardi N, Msika P, Reginster JYL, Henrotin YE: Osteoblasts from the sclerotic subchondral bone downregulate aggrecan but upregulate metalloproteinases expression by chondrocytes. This effect is mimicked by interleukin-6, -1 β and oncostatin M pre-treated non-sclerotic osteoblasts. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13: 979–987.
26. Hilal G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Ranger P, Lajeunesse D: Osteoblast-like cells from human subchondral osteoarthritic bone demonstrate an altered phenotype in vitro: possible role in subchondral bone sclerosis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 891–899.
27. Westacott CI, Webb GR, Warnock MG, Sims JV, Elson CJ: Alteration of cartilage metabolism by cells from osteoarthritic bone. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1282–1291.
28. Hilal G, Massicotte F, Martel-Pelletier J, Fernandes JC, Pelletier JP, Lajeunesse D: Endogenous prostaglandin E2 and insulin-like growth factor 1 can modulate the levels of parathyroid hormone receptor in human osteoarthritic osteoblasts. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 713–721.
29. Hilal G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Duval N, Lajeunesse D: Abnormal regulation of urokinase plasminogen activator by insulin-like growth factor 1 in human osteoarthritic subchondral osteoblasts. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2112–2122.
30. Cimmino MA, Barbieri F, Boesen M, Paparo F, Parodi M, Kubassova O *et al.*: Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of articular and extraarticular synovial structures of the hands in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2012; 89: 44–48.